

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, проф. (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)
- Маїціулскйтė Sonata, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Островська С. С., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Сепідех Парчамі Газає, 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



Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Головний редактор

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

Редакційна колегія

- Антонова-Рафі Ю. В., канд. техн. наук, доцент (м. Київ)
- 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. С., 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)
- Гараєв 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)
- Кириченко А. Г., MD, PD, проф. (м. Дніпро)
- Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, професор (м. Харків)
- Ковальова О. В., канд. мед. наук, доцент (м. Запоріжжя)
- 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.)
- 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)
- Москевіцієнė Daiva, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Ніженковська І. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Пузиренко Андрій, MD, PhD (Вісконсін, США)
- Разумний Р. В., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)
- Рибак В. А., д-р біол. наук, проф. (м. Харків)
- Тітов Г. І., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)
(заступник головного редактора)
- Угіс Клетніекс, Dr.MBA (Латвія)
- Худецький І. Ю., д-р мед. наук, професор (м. Київ)
- Шаторна В. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Шумна Т. С., MD, PD, проф. (м. Дніпро)

© Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, 2024
© ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро, 2024
© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», 2024

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), Prof. (Kyiv)
- **Gorova E. V.**, PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)
- **Darzuli N. P.**, PhD (Pharmacy) (Ternopil)
- **Dobrovolska 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

- **Antonova-Rafi Yu. V.**, PhD (Engineering), Associate Professor (Kyiv)
- **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)
- **Hladyshev 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)
- **Kovaleva O. V.**, PhD in Medicine, Associate Professor (Zaporizhzhia)
- **Kuznietsova V. Yu.**, DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
- **Kuchmenko O. B.**, DSc (Biology), Prof. (Nizhyn, Chernihiv region)
- **Kyslychenko V. S.**, DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
- **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)
- **Puzyrenko Andrii**, MD, PhD (Wisconsin, USA)
- **Razumnyi R. V.**, DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
- **Rybak V. A.**, DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- **Titov H. I.**, MD, PhD, Prof. (Dnipro) (*Deputy Chief Editor*)
- **Ugis Kletnieks**, Dr.MBA (Lithuania)
- **Khudetskyi I. Yu.**, DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **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"
2024

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2024
© European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine, 2024
© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2024

ЗМІСТ / CONTENTS

МЕДИЦИНА MEDICINE

Nadiya GORCHAKOVA, Tatyana HARNYK, Igor KHUDETSKYI, Andrii DMYTRENKO, Olena BESPALOVA, Oksana BILOSHYTSKA Analysis of current data on the safety and efficacy of the phloroglucinol and simeticone combination (literature review).....	5
Лілія БАБІНЕЦЬ, Ірина МАХНІЦЬКА Оцінювання динаміки кислотності шлунка й 12-палої кишки пацієнтів із гастроуденогенним хронічним рецидивуючим панкреатитом під впливом комплексних програм лікування.....	21
Світлана МОРОЗ, Владлена СЕМЕНІХІНА, Олександр ШИРОКОВ, Ольга БОЙКО, Сергій АГАРКОВ Аналіз впливу змішаної форми навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти: стан, психотерапевтичний вплив і його ефективність.....	29
Lyudmyla MAKYEYEVA, Oleksandr FROLOV, Olena ALIYEVA Functional changes in skin mast cells during surgical wound healing in rats after the influence of chronic social stress	36
Ganna NEVOIT, Olena VLASOVA, Mykola RYABUSHKO, Nataliia MOISIEIEVA, Irina ZVIAGOLSKA, Maksim POTYAZHENKO Magnetoelectrochemical theory of metabolism and life: what is it, when is it needed and what to expect from it for medicine and reflexology (literature review)....	47
Любов ДЕНИСЮК, Тетяна ПОВІТКІНА Дослідження змін якості життя у дітей під впливом офтальмологічної патології.....	63

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

Вікторія РИБАК, Ганна ТАМОЖАНСЬКА, Валерія ГАЛАШКО, Надія КОНОНЕНКО, Ганна ЛИТВИНЕНКО, Олена МЯТИГА, Назар КОЦ, Дмитро АНДРІЮХІН, Данило САФРОНОВ Засоби фізичної терапії при запальних захворюваннях жіночих статевих органів.....	70
Олександр ВОРОНЬКОВ, Римма БАННИКОВА Високоінтенсивне тренування як засіб фізичної терапії при гострому порушенні мозкового кровообігу	80
Serhii FEDORENKO, Volodymyr VITOMSKYI, Artem VEREMII, Artem ZGHURSKYI, Olena LAZARIEVA, Marina VITOMSKA, Antonina KOVELSKA, Vitaliy ZINCHENKO Specificities of modifying an outpatient physical therapy system for the patients of orthopedic profile and its influence on therapeutic alliance criteria	86

МЕДИЦИНА MEDICINE

Nadiya GORCHAKOVA, Tatyana HARNYK, Igor KHUDETSKYI, Andrii DMYTRENKO, Olena BESPALOVA, Oksana BILOSHYTSKA Analysis of current data on the safety and efficacy of the phloroglucinol and simeticone combination (literature review).....	5
Lillia BABINETS, Iryna MAKHNITSKA Assessment of the stomach and duodenal acidity dynamics at the patients with gastroduodenogenic chronic recurrent pancreatitis under the influence of complex treatment programs.....	21
Svitlana MOROZ, Vladlena SEMENIKHINA, Oleksandr SHYROKOV, Olga BOYKO, Sergiy AGARKOV Analysis of the impact of a mixed form of education on the mental health of students of higher education: state, psychotherapeutic influence and its effectiveness.....	29
Lyudmyla MAKYEYEVA, Oleksandr FROLOV, Olena ALIYEVA Functional changes in skin mast cells during surgical wound healing in rats after the influence of chronic social stress	36
Ganna NEVOIT, Olena VLASOVA, Mykola RYABUSHKO, Nataliia MOISIEIEVA, Irina ZVIAGOLSKA, Maksim POTYAZHENKO Magnetoelectrochemical theory of metabolism and life: what is it, when is it needed and what to expect from it for medicine and reflexology (literature review)....	47
Liubov DENYSIUK, Tetiana POVIETKINA Study of changes in the quality of life in children under the influence of ophthalmological pathology.....	63

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

Viktoriia RYBAK, Ganna TAMOZHANSKA, Valeriia HALASHKO, Nadiia KONONENKO, Hanna LYTVYNENKO, Olena MYATIGA, Nazar KOTC, Dmytro ANDRIUKHIN, Danilo SAFRONOV Measures of physical therapy for inflammatory diseases of the female genital organs.....	70
Oleksandr VORONKOV, Rymma BANNIKOVA High-intensity training as a tool of physical therapy in acute cerebral blood circulation disorders.....	80
Serhii FEDORENKO, Volodymyr VITOMSKYI, Artem VEREMII, Artem ZGHURSKYI, Olena LAZARIEVA, Marina VITOMSKA, Antonina KOVELSKA, Vitaliy ZINCHENKO Specificities of modifying an outpatient physical therapy system for the patients of orthopedic profile and its influence on therapeutic alliance criteria	86

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ
BIOLOGICAL. PHARMACEUTICAL

Надія КОНОНЕНКО, Марія ТАНСЬКА Вплив нової фітокомпозиції на процеси неферментативного глікозилювання, показники ліпідного обміну та баланс пероксидного окиснення ліпідів на моделі цукрового діабету 2 типу.....	97
Liudmyla LAZARIEVA, Larysa AKYMENKO, Volodymyr POSTOIENKO, Serhii RAZANOV, Hanna POSTOIENKO Quality of monoflore sunflower honey from different regions of Ukraine.....	104
Ivan BILAY, Anastasia KHILKOVETS, Andrii BILAY, Iryna DUYUN Study of antioxidant activity of 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4r-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives.....	112
Iryna NIZHENKOVSKA, Olga AFANASENKO, Alexei NIZHENKOVSKIY Adaptive testing in pharmaceutical education: strategies and benefits.....	119
Igor VOLOKHOV, Viktoriia RYBAK, Svitlana SOKOLOVA, Loriana SERGIENKO, Svitlana KUSTOVA Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії.....	125
Tetiana KONONENKO, Valentyna CHIKITKINA Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії.....	137
Svitlana MARCHYSHYN, Liliia BUDNIAK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Olha SKRYNCHUK, Roksolana BASARABA, Mariana VASENDA Selection of an optimal extractant for the extraction of biologically active compounds from koktebel katan leaves and roots.....	147
Mariya ZARICHKOVA, Iryna MISHYNA Research on professional competences of pharmacy specialists and analysis of the possibility of their development in the system of postgraduate education of pharmacists.....	154
Volodymyr KRASOVSKYI, Taisiia CHERNIAK, Svitlana HAPON, Maryna ANTONETS, Oleksandr ANTONETS Decorative qualities of subtropical fruit plants in landscaping of populated settlements of the forest-steppe of Ukraine.....	165
Oksana MIKHAYLOVA, Natalia POYEDINOK, Tetiana LUTSENKO, Oleksandr GALKIN Розробка харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на основі їстівних та лікарських грибів.....	172
Svitlana MARCHYSHYN, Iryna DUYUN, Larysa BOYKO, Nadiya VASYLYSHYN Аналіз амінокислотного складу трави деревію пагорбового (<i>Achillea collina</i> J. Becker Ex Reichenb)...	183
Oksana KHROPOT, Yulian KONECHNYI, Galya LAVRYK, Iryna TYMCHUK, Oleh PINYAZHKO, Vira LUBENETS, Roksolana KONECHNA Acute toxicity, anti-inflammatory and hypoazotemic activity study of <i>Anemone nemorosa</i> extracts in rats...	190

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ
BIOLOGICAL. PHARMACEUTICAL

Nadiia KONONENKO, Mariia TANSKA The influence of a new phytocomposition on the processes of non-enzymatic glycosylation, indicators of lipid metabolism and the balance of peroxide oxidation of lipids in a model of type 2 diabetes.....	97
Liudmyla LAZARIEVA, Larysa AKYMENKO, Volodymyr POSTOIENKO, Serhii RAZANOV, Hanna POSTOIENKO Quality of monoflore sunflower honey from different regions of Ukraine.....	104
Ivan BILAY, Anastasia KHILKOVETS, Andrii BILAY, Iryna DUYUN Study of antioxidant activity of 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4r-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives.....	112
Iryna NIZHENKOVSKA, Olga AFANASENKO, Alexei NIZHENKOVSKIY Adaptive testing in pharmaceutical education: strategies and benefits.....	119
Ihor VOLOKHOV, Viktoriia RYBAK, Svitlana SOKOLOVA, Loriana SERGIENKO, Svitlana KUSTOVA Histomorphological studies of myocardium under the influence of pharmaceutical composition based on L-carnitine in the model of moderate hemic hypoxia.....	125
Tetiana KONONENKO, Valentyna CHIKITKINA Experimental determination of the conditionally therapeutic dose of a new combined hypolipidemic agent based on carrot root extract and quercetin on the model of acute hyperlipidemia.....	137
Svitlana MARCHYSHYN, Liliia BUDNIAK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Olha SKRYNCHUK, Roksolana BASARABA, Mariana VASENDA Selection of an optimal extractant for the extraction of biologically active compounds from koktebel katan leaves and roots.....	147
Mariya ZARICHKOVA, Iryna MISHYNA Research on professional competences of pharmacy specialists and analysis of the possibility of their development in the system of postgraduate education of pharmacists.....	154
Volodymyr KRASOVSKYI, Taisiia CHERNIAK, Svitlana HAPON, Maryna ANTONETS, Oleksandr ANTONETS Decorative qualities of subtropical fruit plants in landscaping of populated settlements of the forest-steppe of Ukraine.....	165
Oksana MYKCHAYLOVA, Natalia POYEDINOK, Tetiana LUTSENKO, Oleksandr GALKIN Development of products for special medical purposes based on edible and medicinal mushrooms.....	172
Svitlana MARCHYSHYN, Iryna DUYUN, Larysa BOYKO, Nadiya VASYLYSHYN Analysis of the amino acid composition of the yarrow grass (<i>Achillea collina</i> J. Becker Ex Reichenb).....	183
Oksana KHROPOT, Yulian KONECHNYI, Galya LAVRYK, Iryna TYMCHUK, Oleh PINYAZHKO, Vira LUBENETS, Roksolana KONECHNA Acute toxicity, anti-inflammatory and hypoazotemic activity study of <i>Anemone nemorosa</i> extracts in rats...	190

UDC 615.32.015.2:616.34-008.6-085](045)

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Physical Education, Sports and Human Health, V.I. Vernadskyi Tavria National University, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042; Professor of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03057 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Igor KHUDETSKYI

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03057; Leading Scientific Associate, E. O. Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kazimir Malevich str., 11, Kyiv, Ukraine, 03650 (igorkhudetskyy@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0815-6950

SCOPUS: 55225630300

Andrii DMYTRENKO

Graduate student of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03057 (dmytrenko.andrey@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-4681-0839

SCOPUS: 58658245100

Olena BESPALOVA

PhD in Biology, Associate Professor of the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03057 (bespalova.olena@iit.kpi.ua)

ORCID: 0000-0003-1507-1445

SCOPUS: 57222360973

Oksana BILOSHYTSKA

PhD in Engineering, Associate Professor of the Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03057 (biloshytska.oksana@iit.kpi.ua)

ORCID: 0000-0002-2901-9667

SCOPUS: 58067016600

To cite this article: Gorchakova N., Harnyk T., Khudetskyy I., Dmytrenko A., Bespalova O., Biloshytska O. (2024). Analiz suchasnykh danykh shchodo bezpeky ta efektyvnosti kombinatsii florohliutsynolu ta symetykonu (ohliad literatury) [Analysis of current data on the safety and efficacy of the phloroglucinol and simeticone combination (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 5–20, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-5>

ANALYSIS OF CURRENT DATA ON THE SAFETY AND EFFICACY OF THE PHLOROGLUCINOL AND SIMETICONE COMBINATION (LITERATURE REVIEW)

Actuality. The article, based on studies of literary sources, provides data on the use of a combination of the herbal medicinal product of spasmolytic action phloroglucinol with the absorbent simethicone for the treatment of functional disorders of the digestive tract. Phloroglucinol has an antispasmodic effect, as a selective blocker of calcium channels, which suppresses spasm of smooth muscles while maintaining peristalsis. Simethicone absorbs foam and gases, reducing flatulence, discomfort and pain in the gastrointestinal tract. The drug of plant origin with a surface-active substance is a low-toxic compound effective for the therapy of functional disorders of the alimentary canal.

The purpose of the work. Analysis and generalization of experimental and clinical data on the safety and effectiveness of the combination of simethicone and phloroglucinol.

Material and methods. An analysis of literary data from domestic and foreign literature was carried out to assess the clinical effectiveness and safety of using a combination of a herbal preparation with antispasmodic action of phloroglucinol with the absorbent simethicone. To assess clinical efficacy and safety, the authors used a literature review based on PubMed, MEDLINE, Web of Science, and Scopus databases.

Research results. The effectiveness and safety of the combined mechanism of action of phloroglucinol and simethicone for the treatment of functional disorders of the digestive tract is shown.

Conclusion. The drug based on phloroglucinol and simethicone is an effective and safe therapeutic agent for the additional treatment of functional disorders of the alimentary canal.

Key words: phloroglucinol, simethicone, digestive tract, intestinal disorders, evidence-based medicine.

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042; професор кафедри біобезпеки та здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ігор ХУДЕЦЬКИЙ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри біобезпеки та здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057; провідний науковий співробітник відділу 56, Інститут електрозварювання імені Є.О.Патона Національної академії наук України, вул. Казимира Малевича, 11, м. Київ, Україна, 03650 (igorkhudetskyu@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0815-6950

SCOPUS: 55225630300

Андрій ДМИТРЕНКО

аспірант кафедри біобезпеки та здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057 (dmytrenko.andrey@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-4681-0839

SCOPUS: 58658245100

Олена БЕСПАЛОВА

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057 (bespalova.olena@lil.kpi.ua)

ORCID: 0000-0003-1507-1445

SCOPUS: 57222360973

Оксана БІЛОШИЦЬКА

кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри біомедичної інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057 (biloshytska.oksana@lil.kpi.ua)

ORCID: 0000-0002-2901-9667

SCOPUS: 58067016600

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Гарник Т., Худецький І., Дмитренко А., Беспалова О., Білошицька О. (2024). Аналіз сучасних даних щодо безпеки й ефективності комбінації флороглюцинолу та симетикону (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 2, 5–20, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-5>

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ДАНИХ ЩОДО БЕЗПЕКИ Й ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ФЛОРОГЛЮЦИНОЛУ ТА СИМЕТИКОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. У статті на основі досліджень літературних джерел наведено дані щодо застосування комбінації лікарського засобу рослинного походження спазмолітичної дії флороглюцинолу з абсорбентом симетиконом для лікування функ-

ціональних розладів травного каналу. Флороглюцинол виявляє спазмолітичний ефект як селективний блокатор кальцієвих каналів, який пригнічує спазм гладеньких м'язів при збереженні перистальтики. Симетикон абсорбує піну й газу, зменшуючи метеоризм, дискомфорт і біль у шлунково-кишковому тракті. Препарат рослинного походження з поверхнево активною речовиною є малотоксичною сполукою, ефективною для терапії функціональних розладів травного каналу.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення експериментальних і клінічних даних щодо безпеки й ефективності комбінації препарату симетикону та флороглюцинолу.

Матеріал і методи. Проаналізовано літературні дані вітчизняної та зарубіжної літератури для оцінювання клінічної ефективності й безпечності використання комбінації препарату рослинного походження з спазмолітичною дією флороглюцинолу з абсорбентом симетиконом. Для оцінювання клінічної ефективності та безпеки автори використали огляд літератури на основі баз даних PubMed, MEDLINE, Web of Science і Scopus.

Результати дослідження. Показана ефективність і безпека комбінованого механізму дії флороглюцинолу та симетикону для лікування функціональних розладів травного каналу.

Висновок. Препарат на основі флороглюцинолу та симетикону є ефективним і безпечним терапевтичним засобом для додаткового лікування функціональних розладів травного каналу.

Ключові слова: флороглюцинол, симетикон, травний канал, кишкові розлади, доказова медицина.

Introduction. Functional intestinal disorders are some of the most common diseases, registered by primary care doctors and specialized gastroenterological clinics. Notwithstanding their benign character, these diseases substantially affect health-related quality of life. At present, among therapeutic options for functional intestinal disorders medical therapy prevails and the treatment, as a rule, is aimed at the relief of dominating symptoms (Aboubakr & Cohen, 2021).

As it is recognized that the changed motility underlies the majority of intestinal disorders, spasmolytics remain a mainstay for pharmacological treatment. Spasmolytic agent phloroglucinol has been used for decades and has proven its efficiency for the relief of these symptoms in several clinical trials. It is often prescribed in combination with intestinal absorbents, such as simethicone (Ben Ner et al., 2023; Koshurba et al., 2023).

The medicinal products based on this combination have been present already for a long time in the global pharmaceutical market. The first combination of simethicone and phloroglucinol dihydrate was registered in 1996 in France, that is, more than 25 years ago, as additional remedy for treatment of functional intestinal symptoms, in particular, meteorism and diarrhea. At present time, this product is still marketed in the EU countries. In Ukraine, this product has been marketed since 2011 (Tkach, 2020).

Phloroglucinol is a secondary metabolite of natural (plant) origin. In nature, it is found in some types of plants, it is also produced by brown algae and bacteria. It is a part of flavones and catechins in the form of glycosides, in particular, it is part of flavone and anthocyanin pigments, giving color to colors. The name of the substance is due to its distribution in plants (fluoro-) and sweet taste (-glucin) (Bai et al., 2024; Blanchard et al., 2018).

Pharmacologically, phloroglucinol dihydrate is a nonatropine antispasmodic, a selective blocker of calcium channels, which prevents the development of spasm of smooth muscle cells without causing atony or

hypotonia of the intestines. Unlike non-selective anti-spasmodics, phloroglucinol has no systemic side effects (Jung et al., 2021). One of the mechanisms of action of phloroglucinol is its inhibitory effect on the process of lipid peroxidation, which reduces inflammation. As a result of the complex combined mechanism of action of phloroglucinol, an antispasmodic effect is realized at the level of the body: spasms of smooth muscles are suppressed with preserved peristaltic activity.

Simethicone is an inert, non-toxic surfactant with an antifoaming action that reduces abdominal distension, discomfort, and pain. It acts on the surface of air bubbles, reducing their surface tension and contributing to their dispersion. Simethicone can act as a topical mucosal barrier, providing protection against irritants such as stomach acid, bile salts and bloating (Beaufort et al., 2023; Meier et al., 2007).

Simethicone is not absorbed by the mucous membrane of the gastrointestinal tract; it is chemically inert, non-toxic and does not cause side effects. By adding simethicone to antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome, general symptoms and bloating are reduced (Martínez-Vazquez et al., 2012).

The phloroglucinol and simethicone combination has been used for a long time in a number of pathologies of the gastrointestinal tract, therefore it is important to analyze the effectiveness and safety of the combination from the point of view of evidence-based medicine, which involves improving the results of patient treatment by facilitating informed decision-making, optimizing the choice of treatment and reducing the use potentially ineffective interventions (Galkin et al., 2018; Ratnani et al., 2023). The highest level of evidence is considered to be a systematic review and meta-analysis of relevant medical technologies (Grigorieva et al., 2019; Ratnani et al., 2023; Shesterenko et al., 2023).

The purpose of the work is to analyze and generalize actual data on the safety and effectiveness of the combination of drugs simethicone and phloroglucinol.

Reports on studies of safety and efficiency of simeticone. Simeticone is physiologically inert mixture of completely methylated linear siloxane polymers, stabilized by silicon dioxide. As such, it does not have pharmacological properties and usually is used as an excipient (Goodman & Gilman's, 2020). It has physical antifoaming properties and is used as an agent against meteorism. It decreases liquid surface tension, thus causing the merging of gas bubbles in intestine and promoting their dispersion. Simeticone is also used as anti-foaming agent in radiology and gastrointestinal endoscopy (Martindale, 2005).

Simeticone is a non-toxic surface-active agent, based on silicone, a foam suppressant. It eliminates air bubbles in meteorism by changing their surface tension. The evolving gas is absorbed and/or eliminated in natural way. Simeticone acts exclusively on the gas bubble surface and is not absorbed by mucous membrane of gastrointestinal tract.

Simeticone is the most well-known and safe antifatulent, used for almost fifty years for symptomatic treatment of meteorism and as premedication before radiological, endoscopic, and sonographic examinations of gastrointestinal tract (Rémy et al., 2007). It increases liquid surface tension and destroys small gaseous bubbles in foam, causing antifoaming and antifatulent effects. Simeticone is not absorbed; it is chemically inert, non-toxic, and does not cause adverse effects. This substance is non-toxic, with efficiency and safety proved by numerous studies.

Simeticone products are available in the EU and are indicated for pediatric use for symptomatic relief of dyspepsia, heartburn, meteorism, pressing pain, and infant colics. The majority of simeticone products, available in the UK, are indicated for children older than 12 years, only one product in the form of peroral suspension (40 mg/ml) is indicated for infants (age is not specified). Dosing for infants is 20–40 mg (0.5–1.0 ml) before each feeding. In the UK simeticone forms are available as one tablet and two capsules with dosing of 100–125 mg, indicated for children older than 12 years three–four times daily. According to the information from the pharmacovigilance database from the period from 01.07.1963 till 14.07.2016, 29 spontaneous reports of suspected adverse events were registered, associated with simeticone-containing products, used orally by children, however, no new safety data were revealed that would necessitate regulatory actions (Simeticone, 2006).

The double-blind placebo-controlled study of simeticone efficiency and tolerability in the therapy of post-surgical meteorism was performed in patients after the Caesarian section. Its results have demonstrated signif-

icant decrease in analyzed subjective complaints (nausea, vomiting, meteorism, abdominal discomfort, and abdominal pain) compared to placebo. In patients, who received simeticone, peristaltic movements developed in 100% of cases during the first days in the simeticone group, and only in 30% in placebo group. Meteorism also developed in all patients from simeticone group, compared to 20% in placebo group. Based on the obtained results, considering the product's non-toxicity, its chemically inert properties, food tolerability, and simplicity of use, the authors consider simeticone very useful for the prevention and treatment of post-surgical discomfort due to gas accumulation and gastrointestinal tract distension after Caesarian section (Avramović et al., 1979).

In the monitoring study by Michigan Medicaid Recipients, covering completed pregnancies in the period between 1985 and 1992, the authors registered 248 newborns, exposed to simeticone in the I trimester. They revealed 14 (5.6%) large birth defects against 11 expected. The specific data, available for 6 categories of birth defects (registered/expected), are the following: cardiovascular system – 6/2; polydactyly – 2/1; spina bifida – 0/0; orofacial cleft – 0/0.5; reduction limb defect – 0/0.5; hypospadias – 1/0.5. Only the cases of cardiovascular birth defects allow for possible association. However, other factors, such as maternal diseases, use of other products, and eventuality affected the cases with stronger probability, as simeticone is not absorbed.

Simeticone is prescribed, as a part of antacid therapy before the Caesarian section. No associated adverse effects in newborns are reported.

One placebo-controlled study examined simeticone efficiency in diagnostic tests of intestine. This study included 86 patients, who received either simeticone (n=42), or placebo (n=44) in addition to peroral sodium phosphate to determine if simeticone improved visualization during colonoscopy. Five zones of the large intestine (rectosigmoid colon, descending colon, transverse colon, ascending colon, and caecum) were assessed for the presence of air bubbles after endoscope removal. Thirteen patients in placebo group and only one patient in the simeticone group had a significant number of air bubbles. In addition, the average number of bubbles was higher in placebo group in each zone of transverse colon. This study shows that the use of simeticone together with sodium phosphate may improve visibility in the large intestine, decreasing the presence of bubbles. Such improved visualization may promote the detection of pathological lesions on intestinal mucous membranes (Sudduth et al., 1995).

One double-blind placebo-controlled study examined simeticone efficiency in treatment of functional gastroin-

testinal disorders. In total, 41 subjects participated in the study, randomized into two groups, with simeticone or placebo. The treatment course was ten days. The simeticone group demonstrated significant decrease in symptoms of functional gastrointestinal disorders: meteorism ($P<0.001$), sensation of heaviness ($P<0.001$), flatulence ($P<0.005$), distension ($P<0.03$), and stomach disorders ($P<0.02$) compared to placebo. Additionally, global rating showed significant clinical efficiency in patients with simeticone compared to placebo. The authors concluded that simeticone was a safe and efficient agent for decrease of symptoms of functional gastrointestinal disorders (Bernstein et al., 1974).

Capsule endoscopy is a new method of visualization of the entire small intestine. Capsule endoscopy was performed on 36 patients, who fasted for 24 hours before peroral administration of capsule. Before capsule endoscopy, 18 patients received simeticone 80 mg, and 18 patients did not receive additional agents for intestine preparation (Albert et al., 2004). During endoscopy, the authors assessed the visibility of the mucous membrane and the presence of intraluminal gas bubbles. It was demonstrated that simeticone promoted much better visibility with a lesser number of intraluminal bubbles ($p<0.01$), the visibility was excellent. No adverse effects of simeticone were observed. The authors concluded that simeticone may be added to routine preparation for capsule endoscopy for improvement of visibility of small intestinal mucous membranes (Albert et al., 2004; Ge et al., 2006).

The systemic review and meta-analysis of randomized controlled studies of simeticone use in endoscopy were carried out. The authors examined the effect of this agent on the following endpoints: quality of small intestine visualization, speed of performance, passage time through stomach, passage time through small intestine, diagnostic efficiency, intestine preparation efficiency, the number of air bubbles, and the duration of the procedure. In total, 13 studies were suitable for this meta-analysis; 4 studies were detected that compared laxatives or fasting plus simeticone and laxatives or only fasting for capsule endoscopy. For the patients, who additionally received simeticone before capsule endoscopy, the quality of small intestine visualization was significantly better ([Odds Ratio] $OR=2.84$, 95% Confidence Interval: 1.74–4.65, $p=0.00$), while the percentage of completion was comparable ($OR=0.80$, 95% CI: 0.44–1.44, $p=0.454$). Also, 7 studies were identified that compared laxatives plus simeticone with only laxatives for colonoscopy. For the patients, who received additional simeticone before colonoscopy, the effectiveness of large intestine preparation was comparable ($OR=2.06$, 95% CI: 0.56–7.53, $p=0.27$), however, the number of air

bubbles decreased significantly ($OR=39.32$, 95% CI: 11.38–135.86, $p=0.00$). According to the results of the performed studies the authors concluded that the additional use of simeticone before endoscopy improved the visualization quality of the small intestine, especially in patients without laxatives, however, it did not affect the speed of completion of capsule endoscopy and decreased the air bubbles in large intestine lumen (Wu et al., 2010).

In the study of Gibstein A. et al., the results and statistical data are presented of the double-blind clinical trial in the period from July 1, 1964, till December 31, 1968, including 400 woman-patients, from whom 265 patients received simeticone and 135 did not receive simeticone. The product was used, in addition to the usual post-surgical procedure. It was shown that simeticone use by patients after gynecological and obstetrical procedures decreased gastrointestinal discomfort (Gibstein et al., 1971).

Simeticone is widely used in clinical practice, as anti-foaming agent. By decreasing surface tension of bubbles in the gastrointestinal lumen a bubble may be removed and image quality may be enhanced. In addition, this may lessen abdominal flatulence, which causes significant decrease in the number of patients with gastrointestinal discomfort symptoms. The study was performed, aimed at assessment of simeticone effects during intestine preparation for colonoscopy. This meta-analysis included eighteen randomized controlled studies in 7187 patients. Polyethylene glycol with simeticone improved purgation of the large intestine ($P<0.00001$), polyps ($P=0.006$), and the speed of lesion detection in the right colon ($P<0.00001$) compared to polyethylene glycol alone. There were no differences in adenomas ($P=0.68$), time of elimination ($P=0.06$), the rate of caecum intubation ($P=0.98$), and the time of caecum intubation ($P=0.65$) between the 2 groups. The rate of abdominal flatulence was higher in the polyethylene glycol group, however, there were no significant differences in vomiting ($P=0.65$) and abdominal pain ($P=0.25$). The authors concluded that simeticone improved the quality of purgation of the intestine, but not adenoma. Besides, simeticone improved the speed of detection of lesions in the right colon and decreased abdominal distension, however, it did not affect vomiting, pain, and abdominal spasms (Liu et al., 2021; Moolla et al., 2019).

The researchers conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial, aiming at the assessment of simeticone efficiency during preparation for esophagogastroduodenoscopy. The candidates for scheduled esophagogastroduodenoscopy received a simeticone chewing tablet 40 mg ($n=90$) or placebo ($n=83$) with 3 ml of water, 15–30 min. before esophagogastrodu-

odendoscopy. Air/foam bubbles during the endoscopy were assessed by 4-point scale, and patient satisfaction with endoscopy was assessed from 0 to 10 points. According to the study results, the quantity of gastric, but not duodenal foam/bubbles was significantly less in the simeticone group compared to the placebo ($P=0.002$). The duration of endoscopy was, on average, one minute less in simeticone group versus placebo ($P<0.001$). Patient satisfaction with the procedure was the same in both groups. Therefore, simeticone administration before esophagogastroduodenoscopy decreases the quantity of gastric foam and bubbles and provides better visibility for the assessment of mucous membranes. It also decreases the endoscopy duration (Ahsan et al., 2011).

One randomized double-blind placebo-controlled study assessed the efficiency and tolerability of lavage by polyethylene glycol-electrolytic solution (PEG-ELS) with and without simeticone during preparation for colonoscopy in 115 patients with Crohn's disease and ulcerative colitis (Lazzaroni et al., 1993). Patients received either PEG-ELS 4 L plus placebo, or PEG-ELS 4 L plus simeticone. In 105 patients, who completed the study, the efficiency of large intestine lavage was virtually comparable for both regimens, although the addition of simeticone significantly decreased gas bubble formation in the intestine. Also, simeticone group showed significant decrease in general malaise and sleep improvement. Therefore, the use of PEG-ELS with simeticone is an efficient method of intestinal lavage, which may be used in patients with inflammatory bowel diseases. The patients tolerated well simeticone in addition to the traditional formulation (Lazzaroni et al., 1993).

Martinez-Vazquez M.A. et al. presented meta-analysis of randomized controlled clinical trials for the period from January 1960 to May 2011, noting the clinical effectiveness and tolerability of combinations of spasmolytic agents with simeticone for the treatment of Irritated Bowel Syndrome. 27 studies were identified, examining the efficiency of pinaverium bromide, mebeverine, otilonium, trimebutine, alverine, gioscine, alverine/simeticone, pinaverium/simeticone, fenoverine, and dicyclomine. In total 2585 patients were included in meta-analysis. Global improvement was 1.55 (CI 95%: 1.33–1.830). The authors concluded that the use of spasmolytic agents was more efficient than a placebo in IBS therapy, without significant adverse effects. The addition of simeticone improved the characteristics of spasmolytic agents (Martínez-Vazquez et al., 2012).

Irritated Bowel Syndrome is a functional intestinal disease, characterized by chronic abdominal pain, discomfort, abdominal flatulence, and intestinal disorders without any organic causes. At present there is no

objective result of treatment efficiency in this disease. Lopez-Alvarenga J.C. et al. performed a clinical study, assessing the efficiency of IBS treatment with simeticone and pinaverium bromide. 1677 patients participated in this study, who received pinaverium bromide 100 mg and simeticone 300 mg. After administration of pinaverium bromide and simeticone the patients demonstrated a marked reduction of pain and flatulence, independently of the IBS subtype. The plateau was not achieved in 4 weeks, however, during this period a maximal improvement was achieved. Polar vector analysis showed significant improvement in patients with IBS-C during the first two weeks of treatment and stable improvement for the next two weeks (López-Alvarenga et al., 2013).

Simeticone and N-acetyl cysteine are widely used for improvement of endoscopic visibility. A one-centre prospective randomized study was carried out from September 2011 to February 2012. 1849 patients were treated prospectively in three groups: group A: 100 mg of simeticone suspension in water 5 ml; group B: 100 mg of simeticone suspension in water 100 ml; and group C: 100 mg of simeticone suspension in water 100 ml, containing 200 mg of N-acetyl cysteine. The visibility of mucous membranes was assessed in seven zones of the upper gastrointestinal tract. Total score was the general assessment of mucous membrane visibility. The upper abdominal zone had the worst visibility parameter for all groups. Total assessment of mucous membrane visibility in groups B and C was significantly lower than in group A. In group C there were significantly fewer patients, who required endoscopic lavage, compared to groups A and B. The total assessment of mucous membrane visibility for groups B and C was significantly lower than for group A during 30 minutes from the start of premedication. After more than 30 minutes of premedication, there was no significant difference in total visibility parameter of mucous membrane between the groups. Premedication, using simeticone 100 mg in water 100 ml improves endoscopic visibility. The addition of N-acetyl cysteine to simeticone in water 100 ml decreases the need for endoscopic lavage. In patients, who cannot tolerate large volumes of fluid, authors recommend administering 5 ml of simeticone suspension more than 30 minutes before endoscopic examination of upper gastrointestinal zones (Chang et al., 2014).

The combination of citrate alverine and simeticone has been used for more than 20 years in irritated bowel syndrome (IBS). In this double-blind, randomized, placebo-controlled trial 412 patients with IBS were included, who complied with the criteria ROME III, if the intensity of their pain/abdominal discomfort was a

minimum of 60 mm per 0-100 mm. The patients were randomized using an interactive voice response system for the use of alverine citrate 60 mg with simeticone 300 mg three times daily, or corresponding placebo for 4 weeks. Full analysis set included 409 patients. On week 4 the group of alverine citrate and simeticone had the lowest parameters of abdominal pain/discomfort by visual analogue scale (median: 40 mm versus 50 mm, $P=0.047$) and higher response level ((46.8% versus 34.3%, $OR=1.3$); $P=0.01$) compared to placebo group. Patients, who received alverine citrate and simeticone reported better global improvement of symptoms versus placebo group ($P=0.0001$). Therefore, combination of alverine citrate/simeticone was significantly more efficient than a placebo for the relief of abdominal pain/discomfort in IBS patients (Wittmann et al., 2010).

Reports on studies of efficiency and safety of phloroglucinol dehydrate.

Phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) – is a non-atropinic spasmolytic, which spasmolytic effect on smooth muscles was first demonstrated in animals. It was shown that phloroglucine weakened induced contractions in gastrointestinal system. The agent is effective in the entire gastrointestinal tract. Later, the researchers studied phloroglucinol effects on contractions in isolated rat and rabbit intestines. It was established that spasmolytic properties of phloroglucinol were associated with the inhibition of catecholamine-O-methyltransferase (COMT), which enhanced the inhibiting effects of catecholamines on intestine (Inoue, 1969; Polez et al., 2024).

The pharmacokinetic profile of phloroglucinol after peroral and intravenous administration was studied in rats (Dollo et al., 1999).

In this study, the radioactivity in blood and tissues was measured after a single intravenous injection of 50 mg/kg (130 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) of radioactively labeled phloroglucinol (^3H -phloroglucinol) (Keramaris et al., 2020).

Plasma elimination half-life was about 15 min. 15 minutes after the administration the highest concentration was registered in kidneys (5.9 $\mu\text{g}/\text{g}$), liver (6.0 $\mu\text{g}/\text{g}$), and intestine (4.6 $\mu\text{g}/\text{g}$). After 48 hours the concentrations in liver and muscles were, respectively, 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ and 1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$. The amount, detected in urine and feces 48 hours after the injection corresponded to 4.2 and 22.1% of the administered dose. About 70% of administered dose of ^3H -phloroglucinol is not eliminated; therefore, the compound may have radio-colloidal properties and adhere to blood vessels.

Phloroglucine, given to rats at a dose of 100 mg/kg, was absorbed rapidly and completely, ($T_{\text{max}}=30$ minutes); its elimination half-life was short (about 30 minutes), and distribution volume and total clearance were high (respec-

tively, 3.31 l/kg and 72.5 ml/min./kg) (Dollo et al., 1999). Such results suggest that phloroglucinol is widely distributed in the body, where it is rapidly metabolized.

Phloroglucinol is eliminated with urine both in unchanged form and as hydroxylated metabolites and glucuronic and sulphate conjugates, such as dimethoxy-1,3-hydroxy-5-benzene or trimethoxybenzene. These metabolites are formed in the liver by O-methylation (Keramaris et al., 2020).

Functional intestinal disorders are a complex therapeutic task for clinical practice. At present, among therapeutic options medical therapy dominates, however, none of the therapeutic strategies has a proven benefit for all patients with functional intestinal symptoms, and the treatment is tailored for the relief of principal symptoms. As it is recognized that the changes in motor activity underlie the majority of functional intestinal symptoms, spasmolytics remain the mainstay of medical treatment. Spasmolytics are recommended for the treatment of patients with abdominal pain and/or abdominal flatulence without intestinal flatulence, as the principal symptoms. As a spasmolytic, phloroglucinol has been used for decades. It has proven its efficiency for the relief of abdominal symptoms in several clinical trials. It was demonstrated that it decreased abdominal spasms, with significant decrease in the number and amplitude of phase contractions, acting directly on smooth muscle of the large intestine. In the French study of symptoms assessment and treatment of functional gastrointestinal symptoms in 1266 patients in 1999, phloroglucinol was the third out of eleven agents, used for such disorders, and 71% of patients after phloroglucinol treatment noted its efficiency.

Seventy-two patients with irritated bowel syndrome (IBS), corresponding to Rome criteria III, were randomized 1:1 in the double-blind design in parallel groups, to obtain phloroglucinol or placebo for 2 weeks. The patients were followed up for 1 week after the end of treatment. The principal result was the share of patients, who responded to treatment, determined as patients with “moderate or larger improvement” according to general subject assessment for at least 1 week during a 2-week treatment period. The secondary results included the share of such patients during 3-week period, including 1 week of follow-up, IBS symptoms (abdominal pain/discomfort, diarrhea, defecation urgency, mucus in feces, abdominal distension, and meteorism), stool frequency and consistency, and life quality with IBS. The share of responders during 2-week treatment period was, as a rule, higher in the phloroglucinol group versus placebo, however, without reaching statistical significance (55.6% versus 30.6%, $P=0.056$). The share of responders during 3-week period was significantly higher in

the phloroglucinol group versus placebo (61.6% versus 30.6%, $P=0.013$). Individual assessments of symptoms, IBS, stool frequency, and consistency showed tendency to improve in the phloroglucinol group, however, without statistical significance versus placebo group. No serious adverse events were registered in both groups (Shin et al., 2020).

There are many clinical proofs of phloroglucinol efficiency for symptom improvement in literature, caused by functional intestinal disorders.

A randomized double-blind placebo-controlled study evaluated phloroglucinol safety and efficiency in 40 patients with IBS (17 males, 23 females) (Rautereau et al., 1987). The treatment was given orally (two tablets of phloroglucinol or placebo twice daily) for two months. The principal efficiency endpoints were the frequency of spontaneous pain episodes (number of episodes per day or week), and the intensity of such episodes (assessment: 0=zero; 1=low, 2=medium, 3=high) during treatment. Safety analysis was based on adverse effects, registered throughout the study. In total, 33 patients were included in intent-to-treat population, one phloroglucinol patient was excluded due to poor compliance, and the data was absent for the full assessment of six other patients (six patients with phloroglucinol and three control patients). Both treatment groups were comparable at baseline. The intensity of pain episodes was significantly lower in the phloroglucinol group versus placebo group, both after one (D30), and after two months of treatment (D60) (ANOVA, $p<0.05$) Pain episodes were also significantly less frequent in phloroglucinol group versus control (three-way ANOVA, $p<0.01$).

The researchers performed an open (quasi-interventional) study to assess phloroglucinol in patients with irritated bowel syndrome. For the period from February 2004 to September 2004 100 patients were enrolled in the study, who consulted Gastroenterology Clinics of Aga Khan University Hospital for IBS, determined by Rome criteria II, and received outpatient treatment. Phloroglucinol (Himont) 50 mg was used perorally three times daily for two months. The symptoms were assessed before and during treatment by questionnaire. A hundred patients were included in the study. They included 61% (61/100) males and 39% (39/100) females. The average patient age was 41 +/- 14 years. Sixty-eight patients completed the study, and 28 patients withdrew. During phloroglucinol treatment the authors registered general statistically significant improvement in abdominal pain ($p<0.001$), daily stool frequency ($p<0.001$), defecation urgency ($p<0.001$), mucus excretion through rectum ($p<0.001$), sensation of incomplete emptying ($p=0.001$), and abdominal distention ($p=0.001$). However, both gen-

ders did not show a response to tension characteristics during defecation ($p=0.676$). The analysis of response to treatment by genders showed statistically significant improvement of incomplete emptying only in females ($p=0.003$). The authors concluded that a phloroglucinol dose of 50 mg three times daily is efficient and well-tolerated in IBS patients. Phloroglucinol improved the majority of IBS symptoms (Jafri et al., 2006).

Pain and spasms of the urinary and biliary tract deteriorate quality of life. Treatment with analgesics, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and modulators of parasympathetic system is not always tolerated and often requires additional therapeutic options. The aim of this analysis was to assess the pharmacokinetics and efficiency of peroral and parenteral products based on phloroglucinol for decreasing pain and spasms, associated with renal or biliary colics. Four multi-centre, open, randomized, comparative studies of phase 3 were conducted to assess clinical efficiency and safety in patients with pain and spasms of urinary or biliary tract. The respective patients were randomized to receive phloroglucinol peroral or as intramuscular (i/m)/intravenous (i/v) injections and reference product dexketoprofen for urinary spasms and pain, NSAID metamizol, or reference scopolamine-based product for biliary colics. The primary results were symptoms and observed spasm frequency, while the secondary results were duration of improvement, or time between the drug administration and repeated manifestation of symptoms. The groups were compared by quantitative attributes with a T-test for independent samples, or the Mann-Witney criterion. Intra-group comparisons were performed with the Wilcoxon test or T-test for dependent samples. Qualitative attributes were analyzed by Pearson χ^2 criterion and Fisher's exact test. The study results allow concluding that peroral and parenteral phloroglucinol-based products have the same efficiency for decreasing pain and spasms, associated with renal and biliary colics, as the modern therapeutic options. Therefore, phloroglucinol may be considered useful for treatment of pains and spasms, associated with urinary and biliary colics (Corvino et al., 2022).

One placebo-controlled study showed that phloroglucinol and trimethyl phloroglucinol were non-specific spasmolytics, decreasing pain in patients with IBS (Annaházi et al., 2014). Another study was designed to assess phloroglucinol efficiency in combination with its methylated derivative trimethyl phloroglucinol for pain intensity during acute exacerbation of IBS-associated pain for one-week period of treatment (Chassany et al., 2007). IBS patients, who sought medical aid due to exacerbation of abdominal pain, were randomized to

obtain phloroglucinol/trimethyl phloroglucinol (62.2 mg phloroglucinol + 80 mg trimethyl phloroglucinol, two tablets three times daily) or placebo for seven days. Patients were included, if they felt pain with minimal intensity 40 (by 100-mm visual analogue scale) and experienced the pain a minimum of two days a week before the induction. Intent-to-treat population included 300 patients (73% females) aged 46.9 ± 14.8 years. Relative decrease of pain intensity by day 7 was $57.8 \pm 31.7\%$ versus $46.3 \pm 34.7\%$, and the percentage of patients with a pain intensity decrease of minimum 50% was 62% versus 47%, respectively, in the groups of phloroglucinol/trimethyl phloroglucinol and placebo. It was shown that one week of treatment with phloroglucinol/trimethyl phloroglucinol significantly decreased pain intensity in patients with irritated bowel syndrome.

The report of the Tura Regional Pharmacovigilance Centre, dated July 2008 assessed 62 serious adverse allergic reactions between 1995 and 2006 in patients, using peroral forms of phloroglucinol. The reactions included: 11 cases of anaphylactic shock, 18 cases of angioedema, 3 cases of urticaria, 6 cases of skin vasculitis, 11 cases of skin rash, 2 cases of pruritis, 2 cases of acute generalized exanthematous pustulosis, 7 cases of bullous rash, including 4 cases of Lyell's syndrome, and 1 case of anaphylactic shock after phloroglucinol suppository. These adverse effects were mentioned for injection phloroglucinol-containing product, however, not for peroral products.

Analytical summary of the efficiency and safety studies of the simeticone and phloroglucinol dihydrate combination. *Efficacy and safety aspects during a clinical study.* It should be noted that simeticone does not possess any pharmacological properties; it just physically affects gastrointestinal gases. Therefore, it does not influence the pharmacological effects of phloroglucinol.

After oral use, phloroglucinol is rapidly absorbed and metabolized during the first pass through the liver and is eliminated as metabolites mostly via urine. Time to maximal plasma concentration T_{max} – 1 hour, with C_{max} 2.74 mg/ml, and the elimination half-life $T_{1/2}$ is 2 hours. Its systemic bioavailability after peroral administration is 30%.

After peroral use, phloroglucinol dihydrate is easily absorbed, primarily metabolized in liver, and is excreted mostly as metabolites in urine. Time to maximal plasma concentration T_{max} is 1 hour, C_{max} is 2.74 mg/ml, and the elimination half-life $T_{1/2}$ is 2 hours. The systemic bioavailability of phloroglucinol dihydrate is 30% after oral administration. Clinical studies confirm the relaxing effects of phloroglucinol dihydrate on smooth muscle of the gastrointestinal tract. Phloroglucinol dihydrate inhib-

its excessive enterokinesis of segmental and large intestine, which usually develops in patients with functional intestinal disorders, as a reaction to meals. Simeticone is a non-toxic inert silicon surface-active substance that prevents formation and promotes collapsing of gas bubbles. Due to the decrease in liquid surface tension, the combination of these active substances causes the melting of gas bubbles in gastrointestinal tract, which induces physiological dissipation and emission of gas. Simeticone prevents gas-produced defects during ultrasound or radiological visualization. Simeticone is not absorbed in the body, it passes through gastrointestinal tract and is eliminated in unchanged form (Wu et al., 2010).

Clinical efficiency of a combination of simeticone and phloroglucinol dihydrate for the treatment of functional intestinal symptoms was demonstrated in several trials during the last decades. One of them was carried out in the Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine. The study was aimed on estimation of the simeticone and phloroglucinol combination efficacy and safety in patients with irritable bowel system (IBS).

The study involved 62 patients with IBS aged 23 to 60 years (mean age 38 ± 16 years), from them 42 women and 20 men. In all involved patients with IBS, organic intestinal pathology was excluded by means of colonoscopy, and the IBS diagnosis was determined in accordance with the Rome criteria IV. The patients were randomized into two groups depending on the treatment scheme: the research group (32 patients) and the control group (30 patients). In the control group, patients with IBS have been treated by the basic therapy, which involved therapy by loperamide on demand (IBS with diarrhea), psyllium on demand (IBS with constipation) and antispasmodic (mebeverine 1 capsule twice a day) for 1 month. Patient's diet predicted restriction of fermentable oligo- and monosaccharides. In the research group, patients with IBS have been treated with the simeticone and phloroglucinol combination instead of mebeverine against the background of basic therapy (2 capsules thrice a day before meals, during 1 month).

It was determined that 15 of 30 patients in the control group (50%) reacted positively to mebeverine treatment, while 20 of 32 patients in the main group (62.5%) reacted positively to the simeticone and phloroglucinol combination treatment, which was significantly higher ($p < 0.05$). In particular, the severity of pain and diarrheal syndromes according to the GSRS questionnaire after the simeticone and phloroglucinol combination treatment was significantly lower than in patients of another group. Quality of life indicators, such as

general health, life and physical activity, in the main group were statistically significantly higher than in the control group. No significant adverse side effects were detected when taking the simeticone and phloroglucinol combination. None of the patients with IBS without constipation experienced constipation during treatment with this drug (Tkach, 2020).

Safety aspects of the fixed combination of simeticone and phloroglucinol dihydrate. According to information from the EudraVigilance database (source: <https://www.adrreports.eu/en/search.html>), which received information from the European Medical Agency, for the combination of simeticone and phloroglucinol dihydrate 95 reports were presented on suspected adverse events (Fig. 1–3).

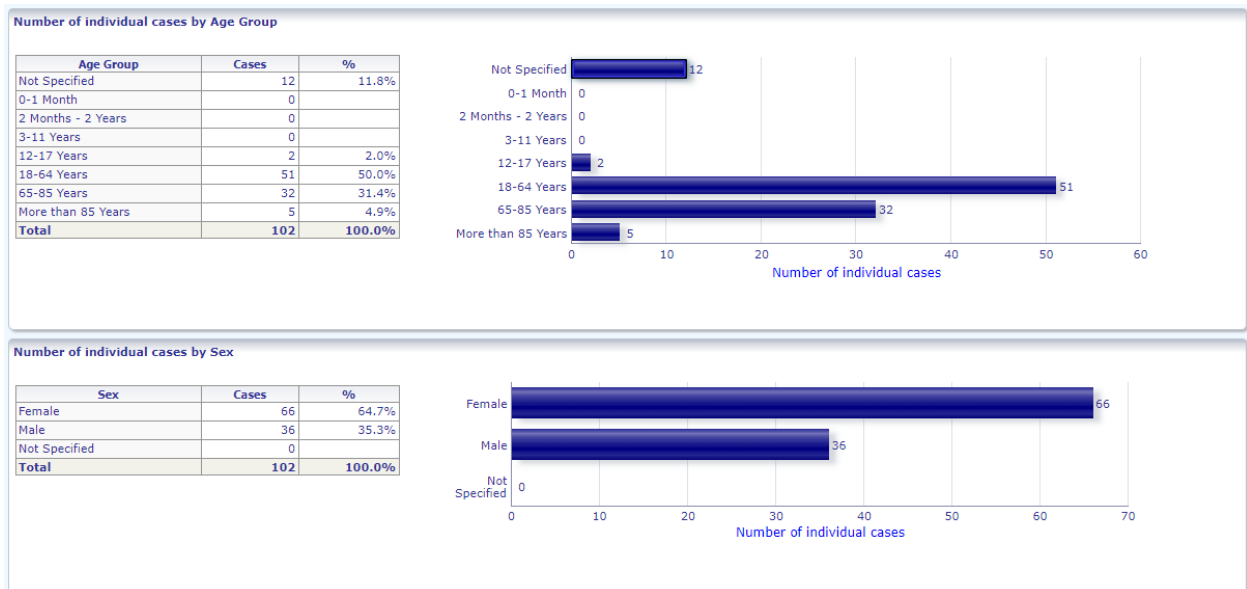


Fig. 1. General characteristics of individual cases for the fixed combination according to the EudraVigilance database (up to April, 14th, 2024)

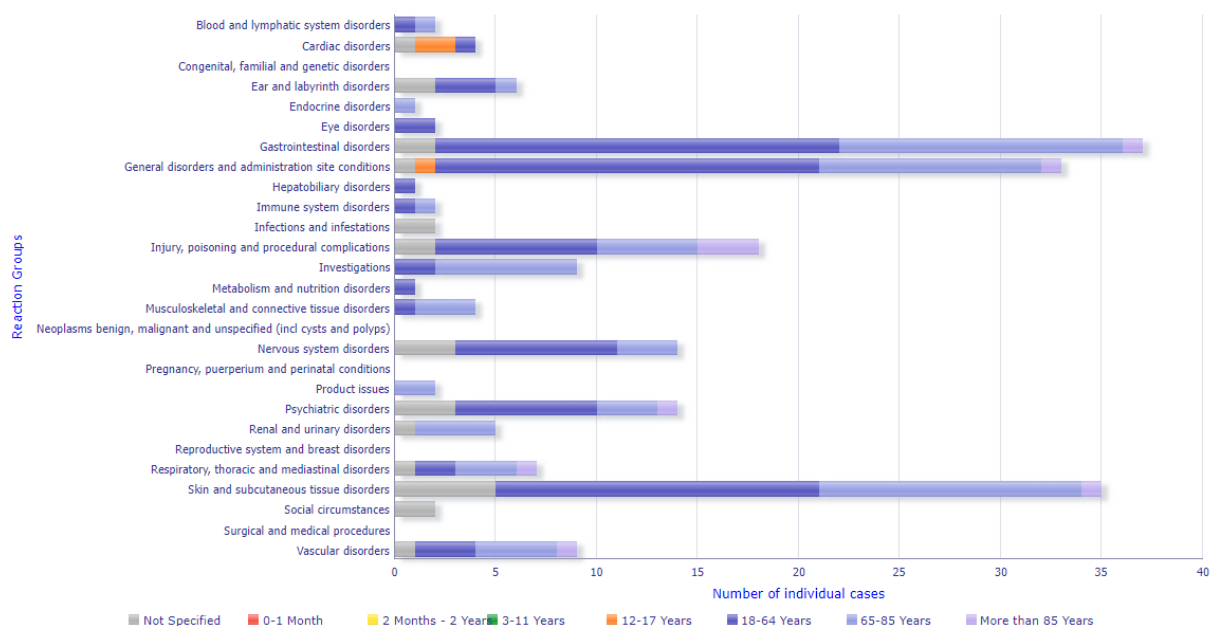


Fig. 2. Number of individual cases for the fixed combination by reaction groups (age groups) according to the EudraVigilance database (up to April, 14th, 2024)

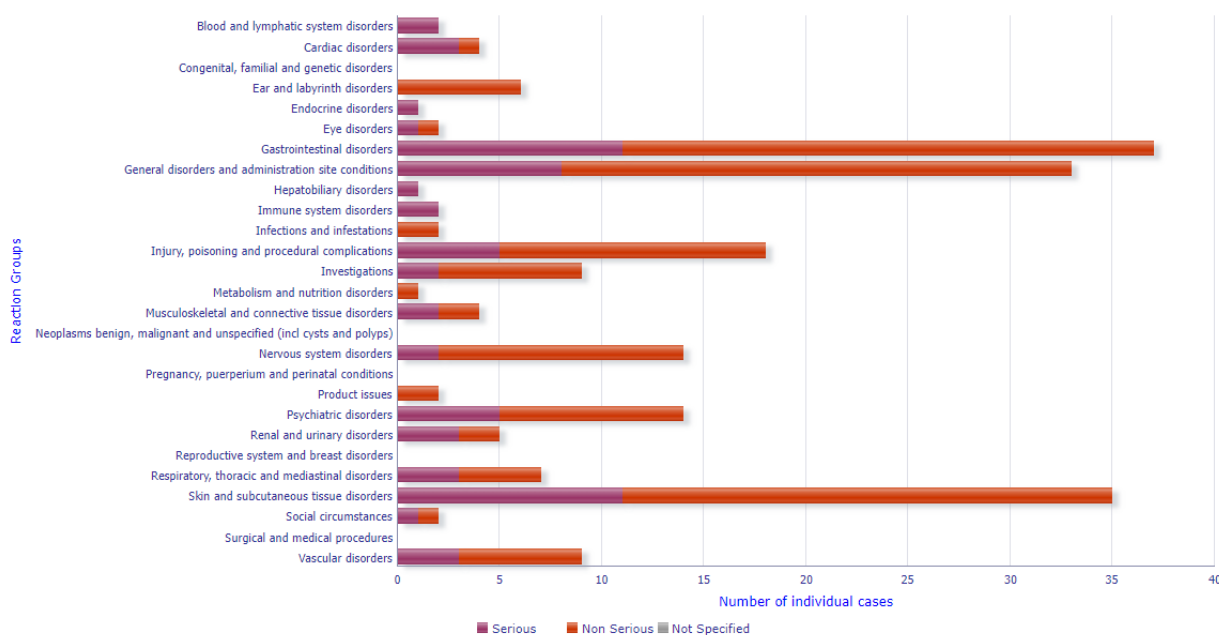


Fig. 3. Number of individual cases for the fixed combination by reaction groups (seriousness) according to the EudraVigilance database (up to April, 14th, 2024)

Considering the above data, the following adverse effects of this combination were registered. Serious adverse events: blood and lymphatic system disorders (2 cases), cardiac disorders (3 cases), endocrine disorders (1 case), eye disorders (1 case), gastrointestinal disorders (11 cases), general disorders and administration site conditions (8 cases), hepatobiliary disorders (1 case), immune system disorders (2 cases), injury, poisoning, and procedural complications (5 cases), investigations (2 cases), musculoskeletal and connective tissue disorders (2 cases), nervous system disorders (2 cases), psychiatric disorders (5 cases), renal and urinary disorders (3 cases), respiratory, thoracic and mediastinal disorders (3 cases), skin and subcutaneous tissue disorders (11 cases), social circumstances (1 case), and vascular disorders (3 cases). Non-serious adverse events: cardiac disorders (1 case), ear and labyrinth disorders (6 cases), eye disorders (1 case), gastrointestinal disorders (24 cases), general disorders and administration site conditions (23 cases), infections and infestations (2 cases), injury, poisoning and procedural complications (12 cases), investigations (6 cases), musculoskeletal and connective tissue disorders (2 cases), nervous system disorders (11 cases), product issues (2 cases), psychiatric disorders (9 cases), renal and urinary disorders (2 cases), respiratory, thoracic and mediastinal disorders (3 cases), skin and subcutaneous tissue disorders (20 cases), social circumstances (1 case), and vascular disorders (5 cases).

According to the data, reviewed by Transparency Committee in France (2017), for the original fixed combination the conclusions were made that for the reporting period from 2014 to 2017 no changes in the Summary of Product Characteristics were introduced in the sections “Adverse effects”, “Special warnings and precautions for use” or “Contraindications”. From the time of the last assessment by the Committee on 04.02.2014, the place of the original fixed combination in therapeutic strategy remained unchanged. The medicinal product is adapted to the conditions of prescription according to its indications, dosage, and duration of treatment. This is the first line product after a healthy lifestyle and diet (Commission, 2017).

Reports on serious cases. One case of drug delivery error was reported – confusion between the original fixed combination and methotrexate in a 35-year-old woman. She reported abdominal pain, stomatitis, and thrombopenia after 5 days of treatment with a daily dose of methotrexate 15 mg (6 capsules by 2.5 mg daily). The patient discovered a medication error herself and was immediately transported to the Intensive Care Department. The result was favorable. The case report was called “probably associated” with methotrexate.

DRESS syndrome was reported in a 70-year-old woman, who used several drugs, including the original fixed combination for 2–3 months. She was hospitalized due to erythrodermia, associated with bullous lesions, mucous membrane lesions, hypotension, and dehydration.

DRESS syndrome was diagnosed, and the most suspected product was drospirenone and estetrol combination. The result was favorable.

A case of drug delivery error between the original fixed combination and methotrexate was registered in an 88-year-old male. He reported abdominal pain after 3 days of treatment with daily dose of methotrexate 7.5 mg (3 capsules by 2.5 mg daily). The cardiologist discovered the medication error, and the patient was immediately hospitalized for abdominal surgery.

Reports on non-serious cases. A case of diffuse exanthema, associated with vesicles without fever and changes in general condition was reported in a 65-year-old woman, who received 3 days methotrexate in 2 capsules daily. Recovery was registered after the original fixed combination cessation. Patch tests gave negative results for methotrexate ingredients. The case report was called “unlikely associated”.

There was a case of nausea and malaise in a woman, who received the original fixed combination 6 capsules daily. The reported case was not medically confirmed and was considered undocumented.

3 cases of delivery error with the same product methotrexate are known and followed up by two companies. Such confusion was very rare, as the packages and indications for each product were very different.

During the covered period from January 2006 to July 2008, the original fixed combination was not withdrawn from the market, also it was not subject to suspensions or restrictions of distribution. No safety changes were introduced to the text of the summary of product characteristics (SPC) for the original fixed combination (changes in sections, concerning warnings, precautions, interactions, and overdose). All these data suggest that the original fixed combination is well-tolerated.

Conclusions on benefit-risk ratio for the combination of active substances simeticone and phloroglucinol dihydrate. Functional intestinal disorders are some of the most common diseases, registered by primary care doctors and specialized gastroenterological clinics. Notwithstanding their benign character, these diseases substantially affect health-related quality of life (Chang, 2004). At present, among therapeutic options for functional intestinal disorders medical therapy prevails and the treatment, as a rule, is aimed at relief of dominating symptoms (Quartero et al., 2005).

As it is recognized that the changed motility underlies the majority of intestinal disorders, spasmolytics remain a mainstay for pharmacological treatment (De Ponti et al., 1998). Spasmolytic agent phloroglucinol has been used for decades and has proven its efficiency for the relief of these symptoms in several clinical trials (Louvel et al., 1996; Jafri et al., 2006).

The fixed combination is an oral medicinal product, containing both phloroglucinol and simeticone, marketed

since 1996 as additional remedy for treatment of functional intestinal disorders, in particular, meteorism and diarrhea (Golembiovska, et al., 2019; Tkach, 2020).

The efficiency and safety of the fixed combination have been proven for many years of its use. Its adverse effects are mentioned in SPC (Summary of product characteristics, 2017). As no large-scale clinical trials were performed to study the original fixed combination safety in pregnancy and breastfeeding, the product should not be prescribed to pregnant or breastfeeding females. Therefore, the fixed combination is effective and safe therapeutic product for additional treatment of functional intestinal symptoms.

Conclusions. The proofs of efficiency and safety, obtained in clinical trials demonstrate that the combination of phloroglucinol dihydrate/simeticone is an effective treatment of functional intestinal symptoms, both concerning the development of general intense symptoms, and the following specific symptoms, such as “sensation of discomfort” and “other digestive symptoms”.

The efficiency and safety of the fixed combination are proven by many years of its use. According to the international database VigiAccess (statistical data on suspected side effects of drugs and vaccines, reported in the framework of WHO Programme for International Drug Monitoring), at least for the period from 2014 up to 2024, for the original fixed combination, no new (previously unidentified) adverse effects were reported.

According to the data, reviewed by Transparency Committee in France (2017), for the fixed combination the conclusions were made that for the reporting period from 2014 to 2017 no changes in the Summary of Product Characteristics were introduced in the sections “Adverse effects”, “Special warnings and precautions for use” or “Contraindications”. From the time of the last assessment by the Committee on 04.02.2014, the place of the fixed combination in therapeutic strategy remained unchanged. The medicinal product is adapted to the conditions of prescription according to its indications, dosage, and duration of treatment. This is the first line product after a healthy lifestyle and diet.

According to the analyzed data, presented in adverse effects databases, scientific literature sources, and published studies, no new information on safety was revealed that would change the safety profile for the combination phloroglucinol dihydrate/simeticone. In the literature sources and the published information for the period of use of active substance combination simeticone and phloroglucinol dihydrate globally (from 1996) and in Ukraine (from 2011) no new adverse effects were registered.

Therefore, the medicinal product based on simeticone and phloroglucinol dihydrate is effective and safe therapeutic product for additional treatment of functional intestinal symptoms.

BIBLIOGRAPHY

- Aboubakr A., Cohen M.S. Functional Bowel Disease. *Clinics in geriatric medicine*. 2021. Vol. 37. № 1. P. 119–129. Doi 10.1016/j.cger.2020.08.009.
- Ahsan M., Babaei L., Gholamrezaei A., Emami M.H. Simethicone for the Preparation before Esophagogastroduodenoscopy. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. 2011. P. 1–4. Doi 10.1155/2011/484532.
- Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study / J. Albert et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004. Vol. 59. № 4. P. 487–491. Doi 10.1016/s0016-5107(04)00003-3.
- Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. № 20. P. 6031. Doi 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
- Use of simeticone in the prevention of postoperative abdominal discomfort and gastrointestinal distension after cesarean section / D. Avramović et al. *Jugosl Ginekolog Opstet*. 1979. Sep-Dec. Vol. 19. № 5–6. P. 307–11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/399787/>.
- Dryopteris crassirhizoma Nakai.: A review of its botany, traditional use, phytochemistry, pharmacological activity, toxicology and pharmacokinetics / Q.X. Bai et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. Vol. 328. P. 118109. Doi 10.1016/j.jep.2024.118109.
- Optimal timing of simethicone administration prior to upper endoscopy: A multicenter, single-blind, randomized controlled trial / I.N. Beaufort et al. *Endoscopy international open*. 2023. Vol. 11. № 10. P. 992–1000. Doi 10.1055/a-2157-5034.
- Simethicone use in drug-induced sleep endoscopy improves visibility / D. Ben Ner et al. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2023. Advance online publication. Doi 10.1007/s11325-023-02963-5.
- Bernstein J.E., Kasich F. a. M. A Double-Blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1974. Vol. 14. № 11. P. 617–623. Doi 10.1002/j.1552-4604.1974.tb01382.x.
- Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo / C. Blanchard et al. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. Vol. 74. № 5. P. 541–548. Doi 10.1007/s00228-018-2416-6.
- Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004. Vol. 20. № 7. P. 31–39. Doi 10.1111/j.1365-2036.2004.02183.x.
- Efficacy of simethicone and N-acetylcysteine as premedication in improving visibility during upper endoscopy / W. Chang et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014. Vol. 29. № 4. P. 769–774. Doi 10.1111/jgh.12487.
- Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol – a randomized, double-blind, placebo-controlled study / O. Chassany et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007. Vol. 25. № 9. P. 1115–1123. Doi 10.1111/j.1365-2036.2007.03296.x.
- Commission De La Transparence Avis 22 novembre METEOXANE, gélule. 2017. URL: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2810348/fr/meteoxane-22112017-avis-ct16370.
- Phloroglucinol-Derived Medications are Effective in Reducing Pain and Spasms of Urinary and Biliary Tracts: Results of Phase 3 Multicentre, Open-Label, Randomized, Comparative Studies of Clinical Effectiveness and Safety / A. Corvino et al. *Advances in Therapy*. 2022. Vol. 40. № 2. P. 619–640. Doi 10.1007/s12325-022-02347-3.
- De Ponti F., Malagelada J.R. Functional gut disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. 1998. Vol. 80. № 1. P. 49–88. Doi 10.1016/s0163-7258(98)00021-7.
- Biodisponibilité du phloroglucinol chez l'homme / G. Dollo et al. *Journal de pharmacie de Belgique*. 1999. Vol. 54. № 3. P. 75–82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10431474/>.
- Galkin O.Yu., Gorshunov Yu.V., Besarab O.B., Ivanova O.M. Development and characterization of highly informative ELISA for the detection of IgG and IgA antibodies to *Chlamydia trachomatis*. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2018. Vol. 90. № 3. P. 49–62. Doi 10.15407/ubj90.03.070.
- The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy / Z. Ge et al. *Endoscopy*. 2006. Vol. 38. № 8. P. 836–840. Doi 10.1055/s-2006-944634.
- Gibstein A., Cooper J.J., Wisot A.L., Rosenthal A.N. Prevention of Postoperative Abdominal Distention and Discomfort with Simethicone. *Obstetrics and gynecology*. 1971. Vol. 38. № 3. P. 386–90.
- Golembiovská O.I., Galkin A.Yu., Besarab A.B. Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific Study & Research – Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry*. 2019. Vol. 20. № 3. P. 377–394.
- Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Eleventh edition. Editor: Laurence L. Brunton – Associate editors: John S. Lazo, Keith L. Parker. 2020. P. 2006.
- Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection / S.M. Grigorieva et al. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. Vol. 91. № 5. P. 7–15. Doi 10.15407/ubj91.05.007.
- Inoue S. Effects of 1,3,5-trihydroxybenzene and 2,4,6-trihydroxy-1-propiofenone on the smooth muscle organs. *Japanese journal of pharmacology*. 1969. Vol. 1. № 19. P. 224–233.
- Jafri W., Yakoob J., Hussain S. Phloroglucinol in irritable bowel syndrome. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006. Vol. 56. № 1. P. 5–8.
- Effectiveness of oral phloroglucinol as a premedication for unsedated esophagogastroduodenoscopy: A prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized trial / H. Jung et al. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. № 8. P. e0255016. Doi 10.1371/journal.pone.0255016.
- Exploitation of Drosophila Choriogenesis Process as a Model Cellular System for Assessment of Compound Toxicity: the Phloroglucinol Paradigm / K.E. Keramaris et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10. № 1. P. 242. Doi 10.1038/s41598-019-57113-3.
- Характеристика шлункової секреції після криоденервації шлунка та застосування криоекстракту плаценти / І.В. Кошурба й інші. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. Т. 7. № 1. С. 42–51. Doi 10.20535/ibb.2023.7.1.280183.

Lazzaroni M., Petrillo M., Desideri S., Porro G.B. Efficacy and tolerability of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution with and without simethicone in the preparation of patients with inflammatory bowel disease for colonoscopy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1993. Vol. 7. № 6. P. 655–659. Doi 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00148.x.

The efficacy of simethicone with polyethylene glycol for bowel preparation / X. Liu et al. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021. Vol. 55. № 6. P. e46–e55. Doi 10.1097/mcg.0000000000001527.

Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: An analysis with pinaverium bromide 100mg plus simethicone 300mg po bid / J.C. López-Alvarenga et al. *Revista De Gastroenterología De México*. 2013. Vol. 78. № 1. P. 21–27. Doi 10.1016/j.rgmx.2012.10.003.

Intracolonic injection of glycerol: A model for abdominal pain in irritable bowel syndrome? / D. Louvel et al. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. № 2. P. 351–361. Doi 10.1053/gast.1996.v110.pm8566580.

Martindale: The complete drug reference Pharmaceutical press. Simeticone 34th edition, 2005.

Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis / M. Martínez-Vazquez et al. *Revista De Gastroenterología De México*. 2012. Vol. 77. № 2. P. 82–90. Doi 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.

Meier M., Steuerwald M. Eine Übersicht der therapeutischen Anwendungen von Simethicon in der Gastroenterologie. *Schweizerische Zeitschrift Für Ganzheitsmedizin*. 2007. Vol. 19. № 7–8. P. 380–387. Doi 10.1159/000286002.

Simethicone decreases bloating and improves bowel preparation effectiveness: a systematic review and meta-analysis / M. Moolla et al. *Surgical Endoscopy/Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2019. Vol. 33. № 12. P. 3899–3909. Doi 10.1007/s00464-019-07066-5.

Polez R.T., Ajiboye M.A., Österberg M., Horn M.M. Chitosan hydrogels enriched with bioactive phloroglucinol for controlled drug diffusion and potential wound healing. *International journal of biological macromolecules*. 2024. 265 (Pt 1), 130808. Doi 10.1016/j.ijbiomac.2024.130808.

Quartero A.O., Meineche-Schmidt V., Muris J. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. № 2. Art. No. CD003460. Doi 10.1002/14651858.CD003460.pub2.

Evidence-Based Medicine: History, Review, Criticisms, and Pitfalls / I. Ratnani et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15. № 2. P. e35266. Doi 10.7759/cureus.35266.

Rautureau J., Coste T., Huc D. Le Spasfon-Lyoc® dans les colopathies fonctionnelles (colon irritable): étude contrôlée, en double-aveugle contre placebo, de l'activité thérapeutique et de la tolérance. *La Vie Médicale*. 1987. Vol. 10. P. 321–324.

Rémy Meier, Michael Steuerwald. Review of the Therapeutic Use of Simethicone in Gastroenterology. *Schweiz. Zschr. Ganzheits Medizin*. 2007. Vol. 19. № 7/8. P. 380–387.

Синергетичний й адитивний ефекти комбінованої дії інгібіторів тирозинази / Ю.А. Шестеренко й інші. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. Т. 7. № 3. С. 55–64. Doi 10.20535/ibb.2023.7.3.285689.

The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S.Y. Shin et al. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020. Vol. 26. № 1. P. 117–127. Doi 10.5056/jnm19160.

Simeticone UK/W/0084/pdWS/001/Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended.

Sudduth R.H., DeAngelis S.A., Sherman K.E., McNally P.R. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy when given with a sodium phosphate solution: A double-blind randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1995. Vol. 42. № 5. P. 413–415. Doi 10.1016/s0016-5107(95)70041-2.

Summary of product characteristics METEOXANE® capsule. 2017. URL: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69303640>.

Ткач С.М. Порівняльне вивчення ефективності та безпечності препарату «Ентероспазміл» у хворих на функціональну кишкову патологію. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 1. С. 68–75. Doi 10.30978/MG-2020-1-68.

Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study / T. Wittmann et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 31. № 6. P. 615–624. Doi 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x.

Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility / L. Wu et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 46. № 2. P. 227–235. Doi 10.3109/00365521.2010.525714

REFERENCES

Aboubakr, A., & Cohen, M.S. (2021). Functional Bowel Disease. *Clinics in geriatric medicine*, 37(1), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.08.009>.

Ahsan, M., Babaei, L., Gholamrezaei, A., & Emami, M.H. (2011). Simethicone for the Preparation before Esophagogastroduodenoscopy. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*, 2011, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2011/484532>.

Albert, J., Göbel, C., Lefke, J., Lotterer, E., Nietsch, H., & Fleig, W.E. (2004). Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 59 (4), 487–491. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)00003-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)00003-3).

Annaházi, A., Róka, R., Rosztóczy, A., & Wittmann, T. (2014). Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(20), 6031. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>.

Avramović D., Sulović V., Lazarević B., Cvetković M., Milacić D. (1979). Use of simeticone in the prevention of postoperative abdominal discomfort and gastrointestinal distension after cesarean section. *Jugosl Ginekol Opstet*, Sep-Dec;19(5–6): 307–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/399787/>.

Bai, Q.X., Zhang, Z.J., Tang, H.P., Yang, B.Y., Kuang, H.X., & Wang, M. (2024). *Dryopteris crassirhizoma* Nakai.: A review of its botany, traditional use, phytochemistry, pharmacological activity, toxicology and pharmacokinetics. *Journal of ethnopharmacology*, 328, 118109. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118109>.

Beaufort, I.N., Verbeek, R.E., Bosman, J.H., Al-Toma, A., Bogte, A., Alvarez Herrero, L., & Weusten, B.L.A.M. (2023). Optimal timing of simethicone administration prior to upper endoscopy: A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Endoscopy international open*, 11(10), E992–E1000. <https://doi.org/10.1055/a-2157-5034>.

Ben Ner, D., Vainer, I., Toh, S.T., Loh, S., Shofel-Havakuk, H., & Alkan, U. (2023). Simethicone use in drug-induced sleep endoscopy improves visibility. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 10.1007/s11325-023-02963-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02963-5>.

Bernstein, J.E., & Kasich, F. a. M. (1974). A Double-Blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Pharmacology*, 14(11), 617–623. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1974.tb01382.x>.

Blanchard, C., Denis, P., Paul, V., Pérault-Pochat, M., Rémy, B., & Vaillant-Roussel, H. (2018). Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(5), 541–548. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2416-6>.

Chang, L. (2004). Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(s7), 31–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02183.x>.

Chang, W., Yeh, M., Hsu, H., Chen, H., & Hu, M. (2014). Efficacy of simethicone and N-acetylcysteine as premedication in improving visibility during upper endoscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(4), 769–774. <https://doi.org/10.1111/jgh.12487>.

Chassany, O., Bonaz, B., Varannes, S.B.D., Buéno, L., Cargill, G., Coffin, B., Ducrotté, P., & Grange, V. (2007). Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(9), 1115–1123. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03296.x>.

Commission De La Transparence Avis 22 novembre 2017 METEOXANE, gélule (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2810348/fr/meteoxane-22112017-avis-ct16370).

Corvino, A., Magli, E., Minale, M., Valente, V., & Pierantoni, G.M. (2022). Phloroglucinol-Derived Medications are Effective in Reducing Pain and Spasms of Urinary and Biliary Tracts: Results of Phase 3 Multicentre, Open-Label, Randomized, Comparative Studies of Clinical Effectiveness and Safety. *Advances in Therapy*, 40(2), 619–640. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02347-3>.

De Ponti, F., & Malagelada, J.R. (1998). Functional gut disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 80(1), 49–88. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(98\)00021-7](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(98)00021-7).

Dollo, G., Chevanne, F., Le Corre, P., Chemtob, C., & Le Verge, R. (1999). Biodisponibilité du phloroglucinol chez l'homme. *Journal de pharmacie de Belgique*, 54(3), 75–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10431474/>.

Galkin, O.Yu., Gorshunov, Yu.V., Besarab, O.B., & Ivanova O.M. (2018). Development and characterization of highly informative ELISA for the detection of IgG and IgA antibodies to *Chlamydia trachomatis*. *Ukrainian Biochemical Journal*, 90(3), 49–62. <https://doi.org/10.15407/ubj90.03.070>.

Ge Z., Chen H., Gao Y., Hu Y., & Xiao S. (2006). The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy. *Endoscopy*, 38(8), 836–840. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944634>.

Gibstein, A., Cooper, J.J., Wisot, A.L., & Rosenthal, A.N. (1971). Prevention of Postoperative Abdominal Distention and Discomfort with Simethicone. *Obstetrics and gynecology*, 38(3):386–90.

Golembiovska, O.I., Galkin, A.Yu., & Besarab, A.B. (2019). Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific Study & Research – Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry*, 20(3), 377–394.

Goodman & Gilman's. (2020). The pharmacological basis of therapeutics. Eleventh edition. Editor: Laurence L. Brunton – Associate editors: John S. Lazo, Keith L. Parker. 2006.

Grigorieva, S.M., Starosyla, D.B., Rybalko, S.L., Motronenko, V.V., Lutsenko, T.M., & Galkin, O.Yu. (2019). Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. *Ukrainian Biochemical Journal*, 91(5), 7–15. <https://doi.org/10.15407/ubj91.05.007>.

Inoue, S. (1969). Effects of 1,3,5-trihydroxybenzene and 2,4,6-trihydroxy-1-propiofenone on the smooth muscle organs. *Japanese journal of pharmacology*, 19: 224–233.

Jafri, W., Yakoob, J., & Hussain, S. (2006). Phloroglucinol in irritable bowel syndrome. *Journal of the Pakistan Medical Association* 56(1): 5–8.

Jung, H., Kim, H.J., Choi, E.S., Lee, J.Y., Park, K.S., Cho, K.B., & Lee, Y.J. (2021). Effectiveness of oral phloroglucinol as a premedication for unsedated esophagogastroduodenoscopy: A prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized trial. *PLoS One*, 16(8), e0255016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255016>.

Keramaris, K.E., Konstantopoulos, K., Margaritis, L.H., Velentzas, A.D., Papassideri, I.S., & Stravopodis, D.J. (2020). Exploitation of *Drosophila* Choriogenesis Process as a Model Cellular System for Assessment of Compound Toxicity: the Phloroglucinol Paradigm. *Scientific reports*, 10(1), 242. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57113-3>.

Koshurba, I., Hladkykh, F., Chyzyh, M., Marchenko, M., & Belochkina, I. (2023). Charakterystyka shlunkovoi sekretsii plisia kriodenervatsii shlunka ta zastosuvannia krioelekstraktu platsenty [The Characteristic of the Gastric Secretion After Gastric Cryodenervation and Cryopreserved Placenta Extract Administration]. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 7(1), 42–51. <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.1.280183> [in Ukrainian].

Lazzaroni, M., Petrillo, M., Desideri, S., & Porro, G. B. (1993). Efficacy and tolerability of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution with and without simethicone in the preparation of patients with inflammatory bowel disease for colonoscopy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 7(6), 655–659. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1993.tb00148.x>.

- Liu, X., Yuan, M., Li, Z., Fei, S., & Zhao, G. (2021). The efficacy of simethicone with polyethylene glycol for bowel preparation. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(6), e46–e55. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001527>.
- López-Alvarenga, J.C., Sobrino-Cossío, S., Troche, J.M.R., Chiu-Ugalde, J., Vargas-Romero, J., & Schmulson, M. (2013). Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: An analysis with pinaverium bromide 100mg plus simethicone 300mg po bid. *Revista De Gastroenterología De México*, 78(1), 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2012.10.003>.
- Louvel, D., Delvaux, M., Staumont, G., Camman, F., Fioramonti, J., Buéno, L., & Frexinos, J. (1996). Intracolonic injection of glycerol: A model for abdominal pain in irritable bowel syndrome? *Gastroenterology*, 110(2), 351–361. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8566580>.
- Martindale: The complete drug reference Pharmaceutical press. Simeticone 34th edition, 2005.
- Martínez-Vázquez, M., Vázquez-Elizondo, G., González-González, J., Gutiérrez-Udave, R., Garza, H.J.M., & Bosques-Padilla, F. (2012). Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Revista De Gastroenterología De México*, 77(2), 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2012.04.002>.
- Meier, M., & Steuerwald, M. (2007). Eine Übersicht der therapeutischen Anwendungen von Simethicon in der Gastroenterologie. *Schweizerische Zeitschrift Für Ganzheitsmedizin*, 19(7–8), 380–387. <https://doi.org/10.1159/000286002>.
- Moolla, M., Dang, J., Shaw, A., Dang, T. N. T., Tian, C., Karmali, S., & Sultanian, R. (2019). Simethicone decreases bloating and improves bowel preparation effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy/Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 33(12), 3899–3909. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07066-5>.
- Polez, R.T., Ajiboye, M.A., Österberg, M., & Horn, M.M. (2024). Chitosan hydrogels enriched with bioactive phloroglucinol for controlled drug diffusion and potential wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 265 (Pt 1), 130808. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130808>.
- Quartero, A.O., Meineche-Schmidt, V., & Muris, J. (2005). Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, Art. No. CD003460. Doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub2.
- Ratnani, I., Fatima, S., Abid, M.M., Surani, Z., & Surani, S. (2023). Evidence-Based Medicine: History, Review, Criticisms, and Pitfalls. *Cureus*, 15(2), e35266. <https://doi.org/10.7759/cureus.35266>.
- Rautereau, J., Coste, T., Huc, D. (1987). Le Spasfon-Lyoc® dans les colopathies fonctionnelles (colon irritable): étude contrôlée, en double-aveugle contre placebo, de l'activité thérapeutique et de la tolérance. *La Vie Médicale*. 10: 321–324.
- Rémy Meier, Michael Steuerwald. (2007). Review of the Therapeutic Use of Simethicone in Gastroenterology. *Schweiz. Zschr. Ganzheits Medizin*, 19(7/8):380–387.
- Shesterenko, Y., Romanovska, I., Karpenko, O., & Gaydarzhi, I. (2023). Synerhetychnyi i adytyvnyi efekty kombinovanoi dii inhibitoriv tyrosynasy [Synergic and additive effects of the combined effect of tyrosinase inhibitors]. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 7(3), 55–64. <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.3.285689> [in Ukrainian].
- Shin, S.Y., Ki, B., Kim, W., Park, J.Y., Kim, J.W., & Choi, C.H. (2020). The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 26(1), 117–127. <https://doi.org/10.5056/jnm19160>.
- Simeticone UK/W/0084/pdWS/001/Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended.
- Sudduth, R.H., DeAngelis, S.A., Sherman, K.E., & McNally, P.R. (1995). The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy when given with a sodium phosphate solution: A double-blind randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 42(5), 413–415. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(95\)70041-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(95)70041-2).
- Summary of product characteristics METEOXANE® capsule (2017): <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69303640>.
- Tkach, S.M. (2020). Porivnialne vyvchennia efektyvnosti ta bespechnosti preparatu «Enterospasmyl» u khvorykh na funkczionalnu kyschkovu patologiyu [The comparative study of «Enterospasmyl» efficiency and safety in patients with functional intestinal pathology]. *Suchasna gastroenterologija – Modern Gastroenterology*, 1, 68–75. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-68> [in Ukrainian].
- Wittmann, T., Paradowski, L., Ducrotté, P., Buéno, L., & Delestrain, M.C. (2010). Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(6), 615–624. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x>.
- Wu, L., Cao, Y., Liao, C., Huang, J., & Gao, F. (2010). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(2), 227–235. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.525714>.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2024.

Стаття прийнята до друку 05.04.2024.

Nadiya Gorchakova and Tatyana Harnyk are the members of the editorial board of the Phytotherapy Journal, they did not participate in the editorial evaluation and decision-making on the publication of the article. The other authors have no conflicts of interest to disclose.

Contribution of the authors:

Bespalova O.Ya. – data collection and analysis, article writing;

Biloshytska O.K. – data collection and analysis, article writing;

Dmytrenko A.M. – data collection and analysis, article writing, correction of the article, annotations;

Gorchakova N.O. – concept and design of the work, correction of the article, critical review, conclusions;

Harnyk T.P. – concept and design of the work, correction of the article, critical review;

Khudetskyi I.Yu. – data collection and analysis, article writing.

Email address for correspondence with the authors:

bespalova.olena@lil.kpi.ua

УДК 616.33/3400802:616.37002]08

Лілія БАБІНЕЦЬ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, вул. Романа Купчинського, 14, м. Тернопіль, Україна, 46023 (lilyababinets@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Ірина МАХНІЦЬКА

доктор філософії, асистент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, вул. Романа Купчинського, 14, м. Тернопіль, Україна, 46023 (iragoriana@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3847-3586

Бібліографічний опис статті: Бабінець Л., Махніцька І. (2024). Оцінювання динаміки кислотності шлунка й 12-палої кишки пацієнтів із гастродуоденогенним хронічним рецидивуючим панкреатитом під впливом комплексних програм лікування. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 21–28, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-21>

ОЦІНЮВАННЯ ДИНАМІКИ КИСЛОТНОСТІ ШЛУНКА Й 12-ПАЛОЇ КИШКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНОГЕННИМ ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНИХ ПРОГРАМ ЛІКУВАННЯ

Актуальність. Відсутність значного прогресу в лікуванні хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП) особливо на тлі коморбідної патології з гастродуоденальними змінами пов'язана зі складною симптоматикою та великою варіабельністю клінічної картини.

Мета дослідження – визначити стан базально-топографічної кислотності шлунка в пацієнтів із коморбідністю ХРП і хронічного гастриту (ХГ) і/або хронічного дуоденіту (ХД), асоційованого з *H.pylori*, у динаміці лікування з додатковим включенням до протоколної програми синергічної комбінації декспантенолу та метилметіоніну.

Матеріал і методи. Обстежено 117 пацієнтів з ХРП у поєднанні з ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, яких поділили на дві групи згідно з принципами рандомізації: I група з 58 пацієнтів отримувала загальноприйняте клінічне лікування (ЗПКЛ), II група (59 пацієнтів) – ЗПКЛ було підсилене додатковим включенням комбінованого засобу декспантенолу (провітамін В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

Результати дослідження. Під впливом ЗПКЛ у пацієнтів із ХРП і ХГ і/або ХД, асоційованим з *H.pylori*, відбувалася динаміка кислотності шлунка й 12-палої кишки з помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої гіперацидності до стану помірної гіперацидності з тенденцією до нормаацидності ($p < 0,05$), тобто протокольне лікування призвело до об'єктивного, але недостатнього покращання. У групі пацієнтів із лікуванням із включенням комбінованого засобу декспантенолу (провітамін В5) і метилметіоніну (вітаміну U) у динаміці встановили перехід кислотності зі стану помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої гіперацидності до стану досягнення нормаацидності ($p < 0,05$).

Висновок. Доведено доцільність додаткового включення до загальноприйнятого комплексного лікування комбінованого засобу декспантенолу (провітамін В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою згідно з вищим рівнем позитивної динаміки кислотоутворювальної функції шлунка й 12-палої кишки в пацієнтів із хронічним рецидивуючим панкреатитом при коморбідності з ХГ і/або ХД, асоційованим з *H.pylori*.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, *H.pylori*, базально-топографічна рН-метрія.

Liliia BABINETS

PhD, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine of the Faculty of Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Romana Kupchynskiyi str., 14, Ternopil, Ukraine, 46023 (lilyababinets@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Iryna MAKHNITSKA

PhD, MD, Assistant of the Department of Therapy and Family Medicine of the Faculty of Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Romana Kupchynskiyi str., 14, Ternopil, Ukraine, 46023 (iragoriana@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3847-3586

To cite this article: Babinets L., Makhnitska I. (2024). Otsinka dynamiky kyslotnosti shlunca i 12-paloi kyshky patsiiientiv iz hastrroduodenohehnyim khronichnym retsydyvuiuchym pancreatytom pid vpluvom kompleksnykh program likuvannia [Assessment of the stomach and duodenal acidity dynamics at the patients with gastroduodenogenic chronic recurrent pancreatitis under the influence of complex treatment programs]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 21–28, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-21>

ASSESSMENT OF THE STOMACH AND DUODENAL ACIDITY DYNAMICS AT THE PATIENTS WITH GASTRODUODENOGENIC CHRONIC RECURRENT PANCREATITIS UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT PROGRAMS

Actuality. The lack of significant progress in the treatment of chronic recurrent pancreatitis (CRP), especially with comorbid pathology with gastroduodenal changes, is associated with complex symptoms and great variability of the clinical picture.

The goal of research to determine the state of basal-topographic acidity of the stomach in patients with comorbidity of CRP and chronic gastritis (CG) and/or chronic duodenitis (CD) associated with *H. pylori*, in the dynamics of treatment with additional inclusion in the protocol program of a synergistic combination of dexpanthenol and methylmethionine.

Material and methods. 117 patients with CRP in combination with CG and/or CD associated with *H. pylori* were examined, who were divided into two groups according to the principles of randomization: I group of 58 patients received conventional clinical treatment (CCT), II group (59 patients) – CCT was strengthened by the additional inclusion of the combined agent dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U).

Research results. Under the influence of CCT in patients with CRP and CG and/or CD associated with *H. pylori*, the dynamics of acidity of the stomach and duodenum from moderate hyperacidity with a tendency to pronounced hyperacidity to a state of moderate hyperacidity with a tendency to normoacidity occurred ($p < 0,05$). In the group of patients treated with the combination of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U), a dynamic transition of acidity was established from a state of moderate hyperacidity with a tendency to marked hyperacidity to a state of reaching normoacidity ($p < 0,05$).

Conclusion. The expediency of additional inclusion of the combined agent of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U) according to the proposed scheme to CCT has been proven in accordance with the higher level of positive dynamics of the acid-forming function of the stomach and duodenum in patients with CRP in the presence of comorbidity with CG and/or CD associated with *H. pylori*.

Key words: chronic pancreatitis, chronic gastritis, chronic duodenitis, *H. pylori*, basal-topographic-pH-metry.

Вступ. Актуальність. Відсутність значного прогресу в лікуванні хронічного рецидивуючого панкреатиту (далі – ХРП) особливо на тлі коморбідної патології з гастродуоденальними змінами пов'язана зі складною симптоматикою та великою варіабельністю клінічної картини. Глобальний кіотський консенсус установив певні орієнтири щодо низки питань стосовно функціональної диспепсії, хронічного гастриту й, зокрема, місця інфекції *H. pylori* в розвитку останнього (Ansari, 2017; Israel, 2018; Gardner, 2020). Отже, *H. pylori*-асоційований гастрит сьогодні визначають як інфекційне захворювання незалежно від наявності/відсутності симптомів та ускладнень, таких як виразка шлунка й дванадцятипалої кишки та рак шлунка (рівень рекомендації – сильний, рівень доведеності – високий, рівень узгодженості – 100%). Оскільки відомий збудник цього захворювання, його вважають таким, яке можна вилікувати (саме за рахунок проведення ерадикаційної терапії) із подальшим запобіганням тяжким ускладненням (Kararakis-Liaskos, 2018; Makhnitska, 2021; Marcus, 2018). Побуває думка, що ерадикація інфекції *H. pylori* може сприяти повному відновленню слизової оболонки шлунка, зменшенню вираженості/усуненню диспепсичних симптомів і зазвичай вилікуванню виразки. Це положення підтверджено й у Маастрихтському консенсусі. *H. pylori*-інфекція в 70–80% носіїв є латентною, у 15–20% проявляється у вигляді виразки шлунка, у 4–60% – атрофічного гастриту, в 1–19% викликає рак шлунка. Не виключають можливості трансмісії *H. pylori*-інфекції.

За іншими даними, персистенція *H. pylori* в 95% випадків є причиною хронічного гастриту (далі – ХГ) і дуоденіту (далі – ХД), у 75–80% – виразки шлунка, у <80% – раку шлунка (Rahman, 2020; Smolka, 2017).

H. pylori чітко модулює секрецію шлункової кислоти кількома способами. Розвиток гіпо- або гіперхлоргідрії залежить від тривалості інфікування, переважного анатомічного місця інфекції, низки факторів вірулентності бактерії, генетичних та імунологічних відповідей організму. З огляду на широку поширеність і наявність важких ускладнень, необхідно впроваджувати в медичну практику сучасні методи діагностики. Значні діагностичні можливості рН-метрії дають змогу верифікувати захворювання, здійснити індивідуальний підбір лікарського препарату й режиму його прийому, контролювати ефективність проведеного лікування, виявити резистентність захворювання до терапії (Halabitska, 2021; Babinets, 2020).

Базально-топографічна рН-метрія є фізіологічним методом, який не впливає на роботу й умови функціонування шлунка та ПЗ, не стимулює секреторну функцію, не провокує появи патологічних рефлексів, але має високу діагностичну цінність за виявленням ранніх моторних і секреторних порушень верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, а також розцінюється як базисний діагностичний тест оцінювання внутрішньошлункової кислотності, обов'язковий у всіх пацієнтів, які обстежуються, як еталон, із яким зіставляють результати інших методик внутрішньошлункової рН-метрії (Rugge, 2021; Shimizu, 2022; Махніцька, 2023).

Мета дослідження – визначити стан базально-топографічної кислотності шлунка в пацієнтів із коморбідністю ХРП і хронічного гастриту (ХГ) і/або хронічного дуоденіту (ХД), асоційованого з *H.pylori*, у динаміці лікування з додатковим включенням до протокольної програми синергічної комбінації декспантенолу та метилметіоніну.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 117 пацієнтів на ХРП у поєднанні із ХГ і/або ХД, асоційованим з *H.pylori*, які перебували на диспансерному обліку й під спостереженням сімейного лікаря в умовах Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги». Для вивчення дієвості запропонованих програм корекції пацієнтів розділили на дві групи згідно з принципами рандомізації: I група з 58 пацієнтів із ХРП із ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, отримувала загальноприйняте клінічне лікування (далі – ЗПКЛ) згідно з діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (накази МОЗ України від 10.09.2014 № 638 і від 13.06.2005 № 271) протягом 10 днів: панкреатин (25–40 ОД ліпази) під час їжі постійно, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг×2), спазмолітик (мебеверин) і/або прокінетик (мотиліум) – із переходом у режим «за вимогою»; амоксицилін 1000 мг (або метронідазол 500)×2; кларитроміцин 500×2 із обов'язковою нормалізацією способу життя й рекомендацій щодо нормотрофного харчування; II група (59 пацієнтів) – ЗПКЛ було підсилене додатковим включенням комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців (Doktovit; «Omnipharma», Ukraine), також із включенням нормалізації способу життя й рекомендацій щодо харчування. Усім пацієнтам до та після лікування виконували базально топографічну експрес-рН-метрію по протягу шлунка.

Критерії включення до дослідження такі: пацієнти з ХРП у поєднанні з ХГ і/або ХД, асоційованим з *H.pylori*, віком більше ніж 18 років, здатність пацієнта виконати всі інструкції та рекомендації відповідно до дизайну проведення дослідження. Установлення діагнозів виконували згідно із стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб травлення. Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були такі: наявність гострих і загострення хронічних соматичних захворювань, а також суб- і декомпенсація життєво важливих органів, у т. ч. гострі серцево-судинні й хірургічні стани, будь-які оперативні втручання протягом останнього місяця, вірусні гепатити в активній фазі, цирози печінки, пептична виразка шлунка/12-палої кишки

у фазі загострення, патологія щитоподібної залози, вагітність, онкологічні й гематологічні захворювання, психічні розлади, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія 3 ступеня, а також відмова брати участь у проведенні наукового дослідження.

Базальна топографічна експрес-рН-метрія по протягу шлунка є оригінальним дослідженням функціонального стану шлунка, проводиться за допомогою ацидогастрометра ІрН-М, ООО «Стандарт» м. Вінниця (затверджений Метрологічною службою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України 05.06.2023) і базується на визначенні концентрації вільних водневих іонів у шлунковому вмісті від його кардіального до пілороантрального відділу через кожний 1 см (у 40 точках), що дає можливість оперативно обстежити пацієнта.

Проведення базально-топографічної експрес-рН-метрії по протягу шлунка пацієнтам проводилося в ранкові години натще. Оцінювання результатів проводили за допомогою запропонованих функціональних інтервалів рН (ФІ рН) від 0 до 5 (у напрямку зростання кислотності шлунка) та характеристики розподілу ФІ (у відсотках), у який увійшов індивідуальний функціональний максимум внутрішньошлункової кислотності. На цій підставі внутрішньошлункова кислотність є мінімальна (до 25% загальної кількості вимірювань рН); селективна (26–50%); абсолютна (51–75%); субтотальна (76–99%); тотальна (100%).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для опису даних використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). Під час перевірки статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) менше ніж 0,05. Також використовували унімодальний аналіз One-way ANOVA з подальшим post-hoc Tukey HSD тестом для визначення наявності й вірогідності розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок. Post-hoc аналіз здійснювали між відсотковими значеннями кожного з інтервалів, тому деякі середні показники груп вважаються нерівними. Для оцінювання рівності дисперсій використовували критерій Левена. Тест ANOVA вважається стійким до припущення про однорідність дисперсій, коли розміри груп подібні. Для оцінювання припущення нормальності застосовували тест Шапіро-Уїлка. Під час оцінювання різниці параметрів у залежній змінній між різними інтервалами використовували тест Крускала-Уолліса Н.

Кожен пацієнт був ознайомлений із регламентом проведення дослідження й підписав інформовану згоду щодо участі в дослідженні. Матеріали клінічного дослідження розглянуті на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол від 03.04.2023 № 73), яка засвідчила, що процедура залучення й інформування учасників дослідження, а також їх обстеження та лікування відповідають нормам біоетики, українському законодавству й правилам міжнародного наукового співтовариства.

Результати дослідження та їх обговорення. У I групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, до лікування виявлено статистично достовірну різницю між показниками більшості інтервалів базально-топографічної експрес-рН-метрії ($p < 0,05$), що свідчить про різну розподіленість кількості точок виміру у функціональних інтервалах рН у I групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*. Виявлено статистично достовірну різницю між показниками базально-топографічної експрес-рН-метрії таких інтервалів: 4 та 5; 5 і 3; 3 та 2 ($p < 0,05$), що свідчить про формування домінуючого функціонального інтервалу, на який припадає найбільша кількість точок виміру рН. Не виявлено статистично достовірної різниці між 1 та 2 інтервалами ($p \geq 0,05$). Під час *post-hoc* аналізу з використанням HSD Tukey тесту виявлено такий рейтинг розподіленості точок виміру в інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p < 0,05$): 4>5>3>2–1, що свідчить про помірну гіперацидність із тенденцією до вираженої гіперацидності в пацієнтів досліджуваної групи (рис. 1).

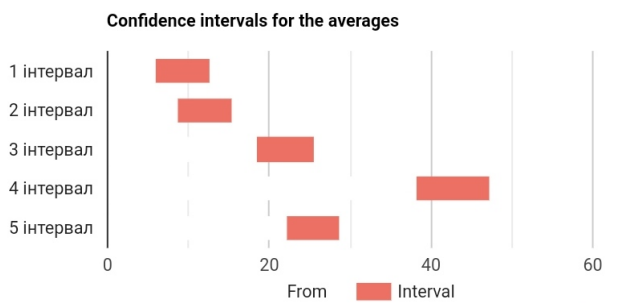


Рис. 1. Розподіленість кількості точок виміру рН у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим із *H.pylori*, до лікування

Під час оцінювання рівності дисперсій за допомогою критерію Левена дисперсії сукупності вважаються нерівними (p -значення = 0,00104). Критерій

потужності Левена вважається сильним (1). Розмір груп вважають подібним (співвідношення між більшою та меншою групами: 1). Під час оцінювання припущення нормальності перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha = 0,05$), встановлено, що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. Під час оцінювання різниці в залежній змінній між різними інтервалами за допомогою тесту Крускала-Уолліса Н з'ясовано, що існує значна різниця $\chi^2(4) = 139,07$, $p < 0,001$, із середнім балом рангу 182,94 для 1 інтервалу, 220,09 для 2 інтервалу, 309,71 для 3 інтервалу, 405,36 для 4 інтервалу, 334,41 для 5 інтервалу.

Таким чином, домінуючим статистично достовірно був 4-й інтервал ($p < 0,05$), що становив ((58,99 ± 10,87) %) від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності в досліджуваній групі та відповідає абсолютному показникові помірної гіперацидності. Наступним статистично достовірним був 5-й інтервал ($p < 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 39,77% меншою порівняно з домінуючим інтервалом; 3-й інтервал був статистично достовірним ($p < 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 5,84% меншою порівняно з 5-м інтервалом; 2-й інтервал був статистично достовірним ($p < 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 7,34% меншою порівняно з 3-м інтервалом; 1-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 3,67% меншою порівняно з 2-м інтервалом.

У II групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, до лікування виявлено статистично достовірну різницю між показниками інтервалів: 4 та 5; 5 і 3 ($p < 0,05$). Не виявлено статистично достовірної різниці між інтервалами: 3 та 2; 2 та 1 ($p \geq 0,05$). При такій розподіленості кількості точок виміру рН встановлено домінуючий функціональний інтервал. Під час *post-hoc* аналізу з використанням HSD Tukey тесту виявлено такий рейтинг розподіленості точок виміру в інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p < 0,05$): 4>5>3–2–1, що свідчить про помірну гіперацидність із тенденцією до вираженої гіперацидності в пацієнтів досліджуваної групи (рис. 2).

Під час оцінювання рівності дисперсій за допомогою критерію Левена дисперсії сукупності вважаються нерівними (p -значення = 0,000143). Критерій потужності Левена вважається сильним (1). Під час оцінювання припущення нормальності перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha = 0,05$), встановлено,

що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. Під час оцінювання різниці в залежній змінній між різними інтервалами за допомогою тесту Крускала-Уолліса Н з'ясовано, що існує значна різниця $\chi^2(4)=174,57$, $p<0,001$, із середнім балом рангу 167,28 для 1 інтервалу, 229,92 для 2 інтервалу, 297,06 для 3 інтервалу, 40,7 для 4 інтервалу, 362,54 для 5 інтервалу.

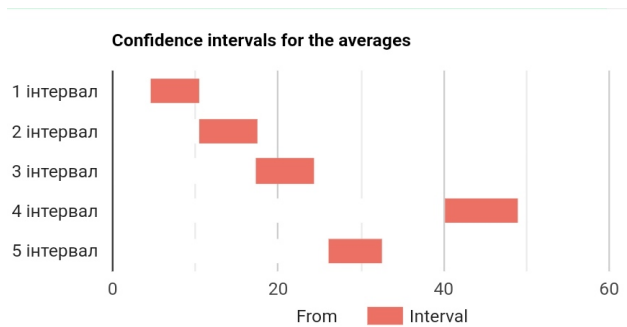


Рис. 2. Розподіленість кількості точок виміру рН у II групі пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим із *H.pylori*, до лікування

Таким чином, домінуючим статистично достовірно був 4-й інтервал ($p<0,05$), що становив $(60,61 \pm 9,83)$ % від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності в досліджуваній групі та відповідає абсолютному показникові помірної гіперацидності. Наступним статистично достовірним був 5-й інтервал ($p<0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 41,35% меншою порівняно з домінуючим інтервалом; 3-й інтервал був статистично достовірним ($p<0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 7,03% меншою порівняно з 5-м інтервалом; 2-й інтервал був статистично достовірним ($p<0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 6,9% меншою порівняно з 3-м інтервалом; 1-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 2,76% меншою порівняно з 2-м інтервалом (рис. 2).

У I групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, після лікування виявлено статистично достовірну різницю між показниками 3 та 2 інтервалів ($p<0,05$). Не виявлено статистично достовірної різниці між інтервалами: 4 та 3; 2 та 5; 5 та 1 ($p \geq 0,05$). При такій розподіленості кількості точок виміру рН встановлено домінуючий функціональний інтервал. Під час post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виявлено такий рейтинг розподіленості точок виміру в інтервалах базаль-

но-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4-3>2-5-1, що свідчить про помірну гіперацидність із тенденцією до нормаацидності в пацієнтів досліджуваної групи (рис. 3).

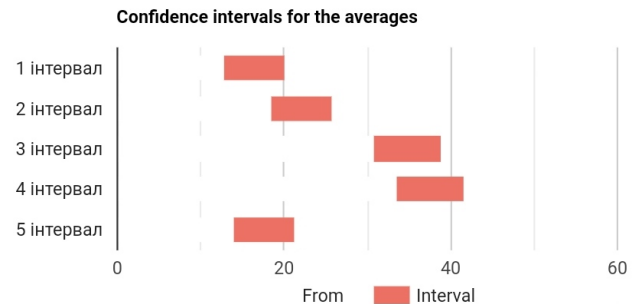


Рис. 3. Розподіленість кількості точок виміру рН у I групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, після лікування

Під час оцінювання рівності дисперсій за допомогою критерію Левена дисперсії сукупності вважаються рівними (p -значення = 0,325). Критерій потужності Левена вважається сильним (1). Під час оціню припущення нормальності перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено, що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30 (рис. 4).

Tukey HSD / Tukey Kramer

Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	5.6983	1.9697	2.8929	-1.9245	13.321	7.6227	0.2457
x1-x3	18.3534	1.9697	9.3177	10.7307	25.9762	7.6227	1.661e-9
x1-x4	21.181	1.9697	10.7532	13.5583	28.8038	7.6227	6.581e-10
x1-x5	1.2241	1.9697	0.6215	-6.3986	8.8469	7.6227	0.9923
x2-x3	12.6552	1.9697	6.4248	5.0324	20.2779	7.6227	0.00006614
x2-x4	15.4828	1.9697	7.8603	7.86	23.1055	7.6227	4.168e-7
x2-x5	4.4741	1.9697	2.2714	-3.1486	12.0969	7.6227	0.494
x3-x4	2.8276	1.9697	1.4355	-4.7952	10.4503	7.6227	0.8484
x3-x5	17.1293	1.9697	8.6962	9.5066	24.7521	7.6227	1.522e-8
x4-x5	19.9569	1.9697	10.1318	12.3341	27.5796	7.6227	6.81e-10

Рис. 4. Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у I групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, після лікування

Таким чином, статистично достовірним був домінуючий 4-й інтервал ($p<0,05$), що становив $(38,49 \pm 21,51)$ % від загальної кількості вимірювань, що свідчить про помірну гіперацидність і відповідає селективному показнику. Наступним статистично достовірним був 3-й інтервал ($p<0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 3,09% меншою порівняно з домінуючим інтервалом, що свідчить про тенденцію до нормаацидності шлунка; 2-й інтервал не був статистично досто-

вірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 24,46% меншою порівняно з 3-м інтервалом; 5-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 2,97% меншою порівняно з 2-м інтервалом; 1-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 0,75% меншою порівняно з 5-м інтервалом.

У II групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із Н.рyлогі, після лікування виявлено статистично достовірну різницю між показниками інтервалів: 3 та 4; 5 та 1 ($p < 0,05$). Не виявлено статистично достовірної різниці між інтервалами: 4 та 2; 2 та 5; ($p \geq 0,05$) при такій розподіленості кількості точок виміру рН. Під час проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виявлено такий рейтинг розподіленості точок виміру в інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p < 0,05$): $3 > 4 - 2 - 5 > 1$, що свідчить про нормаацидність у пацієнтів досліджуваної групи (рис. 5).

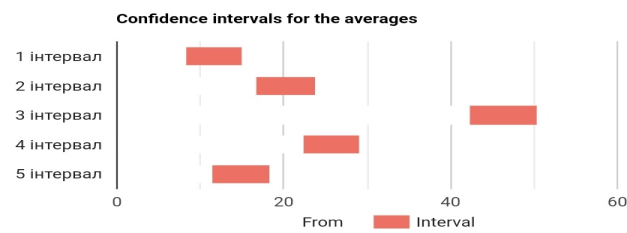


Рис. 5. Розподіленість кількості точок виміру рН у II групі пацієнтів із ХРП та ХГ і/або ХД, асоційованим із Н.рyлогі, після лікування

Під час оцінювання рівності дисперсій за допомогою критерію Левена дисперсії сукупності вважаються рівними (p -значення = 0,283). Під час оці-

нювання припущення нормальності перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha = 0,05$), встановлено, що всі групи розподіляються нормально (рис. 6).

Tukey HSD / Tukey Kramer							
Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	8.5508	1.8283	4.6769	1.4758	15.6259	7.0751	0.008834
x1-x3	34.6525	1.8283	18.9532	27.5775	41.7276	7.0751	6.573e-10
x1-x4	14.0847	1.8283	7.7037	7.0097	21.1598	7.0751	7.51e-7
x1-x5	3.2034	1.8283	1.7521	-3.8717	10.2785	7.0751	0.7285
x2-x3	26.1017	1.8283	14.2763	19.0266	33.1768	7.0751	6.573e-10
x2-x4	5.5339	1.8283	3.0268	-1.5412	12.609	7.0751	0.2045
x2-x5	5.3475	1.8283	2.9248	-1.7276	12.4225	7.0751	0.2354
x3-x4	20.5678	1.8283	11.2496	13.4927	27.6429	7.0751	6.574e-10
x3-x5	31.4492	1.8283	17.2011	24.3741	38.5242	7.0751	6.573e-10
x4-x5	10.8814	1.8283	5.9516	3.8063	17.9564	7.0751	0.000287

Рис. 6. Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у II групі пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим із Н.рyлогі, після лікування

Таким чином, статистично достовірним був домінуючий 3-й інтервал ($p < 0,05$), що становив $(59,91 \pm 7,77) \%$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про нормаацидність і відповідає абсолютному показнику нормаацидності. Наступним статистично недостовірним був 4-й інтервал ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 43,66% меншою порівняно з домінуючим інтервалом; 2-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 5,19% меншою порівняно з 4-м інтервалом; 5-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 3,14% меншою порівняно з 2-м інтервалом; 5-й інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджуваних точок у цьому інтервалі була на 3,06% меншою порівняно з 1-м інтервалом (таблиця 1).

Примітка: під час оцінювання цих результатів базально-топографічної експрес-рН-метрії не відоб-

Таблиця 1

Розподіленість відсоткових значень між функціональними інтервалами в групах дослідження до та після лікування

Функціональний інтервал (ФІ)	Групи порівняння			
	I група (n=58) ЗПКЛ		II група (n=59) ЗПКЛ+ комплексний засіб метилметіоніну та декспантенолу	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1 інтервал (3.60–7.00)	2,37±	7,22±	2,57±	4,86±
2 інтервал (2.30–3.60)	6,04±	10,94±	5,33±	11,06±
3 інтервал (1.60–2.30)	13,38±	35,40±	12,23±	59,91±
4 інтервал (1.30–1.60)	58,99±	38,49±	60,61±	16,25±
5 інтервал (0.86–1.30)	19,22±	7,97±	19,26±	7,92±

Примітка 1: * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$).

ражено 0-й функціональний інтервал (рН-7,00–8,50), оскільки такий не зустрічався в жодній із груп дослідження.

Висновки. Отже, на основі викладеного вище резюмуємо таке:

1. Констатовано, що під впливом загальноприйнятого протокольного лікування в пацієнтів із ХРП і ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*, відбувалася динаміка кислотності шлунка й 12-палої кишки з помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої гіперацидності до стану помірної гіперацидності з тенденцією до нормаацидності ($p < 0,05$), тобто протокольне лікування призвело до об'єктивного, але недостатнього покращання.

2. У групі пацієнтів із лікуванням із включенням комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) у динаміці встановили перехід кислотності зі стану помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої гіперацидності до стану досягнення нормаацидності ($p < 0,05$).

3. Доведено доцільність додаткового включення до загальноприйнятого комплексного лікування комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою згідно з вищим рівнем позитивної динаміки кислотоутворювальної функції шлунка й 12-палої кишки. Оцінювання в пацієнтів із хронічним рецидивуючим панкреатитом при коморбідності із ХГ і/або ХД, асоційованим із *H.pylori*.

ЛІТЕРАТУРА

- Ansari S., Yamaoka Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*. 2017. № 22 (4). P. 1–13.
- The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis / L.S. Babinets et al. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2020. № 73 (10). P. 2238–2240.
- ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis / T.B. Gardner et al. *The American journal of gastroenterology*. 2020. № 115 (3). P. 322–339. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
- Halabitska I.M., Babinets L.S. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2021. № 23 (4). P. 422–428. Doi: 10.5114/fmpcr.2021.108207.
- Israel D.A., Peek R.M. Mechanisms of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2018. № 6. P. 1517–1545.
- Kaparakis-Liaskos M., D'Elis M.M. *Helicobacter pylori*: Immune Responses and Gastric Autoimmunity. In *the Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*. Springer, Cham. 2018. № 8. P. 87–96.
- Makhnitska I.V., Babinets L.S. Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic *H. pylori* – gastritis. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2021. № 74 (10 cz 2). P. 2541–2545.
- Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Acidregulated gene expression of *Helicobacter pylori*: Insight into acid protection and gastric colonization. *Helicobacter*. 2018. № 23 (3). P. 1–19.
- A Study of Association between *H. Pylori* Genotype and Chronic Gastritis / M.O. Rahman, A.S. Islam, M.S. Choudhury et al. *Mymensingh medical journal: MMJ*. 2020. № 29 (3). P. 664–675.
- Gastritis: The clinico-pathological spectrum / M. Ruge et al. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2021. № 53 (10). P. 1237–1246. Doi:10.1016/j.dld.2021.03.007.
- Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021 / K. Shimizu, T. Ito, A. Irisawa et al. *Journal of gastroenterology*. 2022. № 57 (10). P. 709–724. Doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
- Smolka A.J., Schubert M.L. *Helicobacter pylori*-induced changes in gastric acid secretion and upper gastrointestinal disease. *Current topics in microbiology and immunology*. 2017. № 2. P. 227–252.
- Махніцька І., Бабінець Л. Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2023. № 2. С.45–9. Doi: 10.30841/2786-720X.2.2023.282493.

REFERENCES

- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2017). Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*, 22(4), 1–13. Doi: 10.1111/hel.12386. <https://doi.org/10.1111/hel.12386>.
- Babinets L.S., Halabitska I.M., Borovyk I.O., Redkva O.V., Sasyk H.M. (2020). The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73(10), 2238–2240.
- Gardner, T.B., Adler, D.G., Forsmark, C.E., Sauer, B.G., Taylor, J.R., & Whitcomb, D.C. (2020). ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 115(3), 322–339. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000535>.
- Halabitska, I.M., & Babinets, L.S. (2021). Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review*, 23(4), 422–428. doi:10.5114/fmpcr.2021.108207.
- Israel, D.A., & Peek, R.M. (2018). Mechanisms of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 6, 1517–1545.
- Kaparakis-Liaskos, M., & D'Elis, M.M. (2018). *Helicobacter pylori*: Immune Responses and Gastric Autoimmunity. In *the Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*. Springer, Cham, 8, 87–96.
- Makhnitska, I.V., & Babinets, L.S. (2021). Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic *H. Pylori* – gastritis. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(10 cz 2), 2541–2545.

Marcus, E.A., Sachs, G., & Scott, D.R. (2018). Acid-regulated gene expression of *Helicobacter pylori*: Insight into acid protection and gastric colonization. *Helicobacter*, 23(3), 1–19. <https://doi.org/10.1111/hel.12490>.

Rahman, M.O., Islam, A.S., Choudhury, M.S., Raihan, A.A., Alam, M.S., Chowdury, M., & Islam, A. (2020). A Study of Association between *H. Pylori* Genotype and Chronic Gastritis. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 29(3), 664–675

Rugge, M., Savarino, E., Sbaraglia, M., Bricca, L., & Malfertheiner, P. (2021). Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 53(10), 1237–1246. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.007>.

Shimizu, K., Ito, T., Irisawa, A., Ohtsuka, T., Ohara, H., Kanno, A., Kida, M., Sakagami, J., Sata, N., Takeyama, Y., Tahara, J., Hirota, M., Fujimori, N., Masamune, A., Mochida, S., Enomoto, N., Shimosegawa, T., & Koike, K. (2022). Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *Journal of gastroenterology*, 57(10), 709–724. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>.

Smolka, A.J., & Schubert, M.L. (2017). *Helicobacter pylori*-Induced Changes in Gastric Acid Secretion and Upper Gastrointestinal Disease. *Current topics in microbiology and immunology*, 400, 227–252. Doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_10

Махніцька, І., & Бабінець, Л. (2023). Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (2), 45–49. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282493>.

Стаття надійшла до редакції 28.02.2024.

Стаття прийнята до друку 29.03.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Бабінець Л.С. – концепція й дизайн дослідження, написання тексту, аналіз отриманих даних;

Махніцька І.В. – збирання й обробка матеріалів.

Електронна адреса для листування з авторами:

lilyababinets@gmail.com

УДК 616.891.6/.7(057.875); 159.9.019.4; 378.175.2; 004.738.5

Світлана МОРОЗ

доктор медичних наук, професор, Комунальне підприємство «Дніпровська багатoproфільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» Дніпропетровської обласної ради, вул. Бехтерева, 1, м. Дніпро, Україна, 49115 (psookbm@gmail.com)

Владлена СЕМЕНІХІНА

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, ТОВ «Європейський медичний університет», вул. Дзяка Георгія академіка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (psookbm@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-8527-7775

Олександр ШИРОКОВ

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, ТОВ «Європейський медичний університет», вул. Дзяка Георгія академіка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (shuravey@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-8029-9924

Ольга БОЙКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, ТОВ «Європейський медичний університет», вул. Дзяка Георгія академіка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (mail@dmitnm.edu.ua)

Сергій АГАРКОВ

доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини, ТОВ «Європейський медичний університет», вул. Дзяка Георгія академіка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (mail@dmitnm.edu.ua)
ORCID: 0000-0002-8945-2243

Бібліографічний опис статті: Мороз С., Семеніхіна В., Широков О., Бойко О., Агарков С. (2024). Аналіз впливу змішаної форми навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти: стан, психотерапевтичний вплив і його ефективність. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 29–35, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-29>

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЗМІШАНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ: СТАН, ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ВПЛИВ І ЙОГО ЕФЕКТИВНІСТЬ

Актуальність. Сучасні технології роблять освіту доступною будь-де, що важливо в умовах загроз. Воєнні дії підвищують ризик психологічних проблем у студентів, а змішана форма навчання може викликати тривогу. Водночас вона забезпечує доступ до психологічної підтримки, знижуючи стрес. Важливо дослідити вплив змішаної форми навчання на психічне здоров'я студентів у кризових умовах і розробити стратегії підтримки для покращення їхнього благополуччя.

Мета дослідження – аналіз впливу змішаного формату навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти.

Матеріал і методи. У дослідженні змішаної форми навчання в ТОВ «Європейський медичний університет» узяли участь 120 здобувачів вищої освіти. Ми застосували інтерв'ювання для оцінювання їхнього психічного здоров'я. Оцінювання ефективності проводили за допомогою психодіагностичних методів до та після програми.

Результати дослідження. Досліджено вплив змішаної форми навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти в кризових умовах. За результатами інтерв'ювання виявлено, що додаткові програми підтримки значно полегшують психологічний стан здобувачів вищої освіти. Після участі в психологічних інтервенціях тривожність знизилася на 30%, а депресія – на 25%. Статистичний аналіз підтвердив, що активна участь у віртуальному навчанні сприяє навчальному успіху й задоволенню від навчання в здобувачів вищої освіти. Наші результати свідчать про важливість подальших досліджень і розроблення програм психологічної підтримки для здобувачів вищої освіти в кризових ситуаціях.

Висновок. Досліджено вплив змішаної форми навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти. Перехід до цієї форми навчання зумовлює збільшення стресу, тривожності й депресії. Проте додаткові програми підтримки допомагають зменшити ці негативні ефекти, підкреслюючи значення ефективних психологічних ресурсів для здобувачів вищої освіти.

Ключові слова: змішана форма навчання, он-лайн навчання, дистанційна освіта, стрес, тривога, депресія, психологічна підтримка.

Svitlana MOROZ

Doctor of Medical Sciences, Professor; Municipal Enterprise “Dnipro Multidisciplinary Clinical Hospital for Psychiatric Care” of the Dnipro Regional Council, Bekhtierieva str., 1, Dnipro, Ukraine, 49115 (psookbm@gmail.com)

Vladlena SEMENIKHINA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, European Medical University LLC, Academician G. Dziak str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (psookbm@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-8527-7775

Oleksandr SHYROKOV

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, European Medical University LLC, Academician G. Dziak str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (shuravey@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-8029-9924

Olga BOYKO

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, European Medical University LLC, Academician G. Dziak str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (mail@dmitnm.edu.ua)

Sergiy AGARKOV

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, European Medical University LLC, Academician G. Dziak str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (mail@dmitnm.edu.ua)
ORCID: 0000-0002-8945-2243

To cite this article: Moroz S., Semenikhina V., Shyrokov O., Boyko O., Agarkov S. (2024). Analiz vplyvu zmishanoi formy navchannia na psykhychnie zdorovia здобувачів вищої освіти: стан, психотерапевтичний вплив і його ефективність [Analysis of the influence of blended learning on the mental health of higher education learners: status, psychotherapeutic impact, and its effectiveness]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 29–35, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-29>

ANALYSIS OF THE IMPACT OF A MIXED FORM OF EDUCATION ON THE MENTAL HEALTH OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATION: STATE, PSYCHOTHERAPEUTIC INFLUENCE AND ITS EFFECTIVENESS

Actuality. Modern technologies make education accessible anywhere, which is crucial in times of threats. Armed conflicts increase the risk of psychological problems among students, and blended learning may trigger anxiety. However, it also provides access to psychological support, reducing stress. It is important to investigate the impact of blended learning format on the mental health of students in crisis conditions and develop support strategies to improve their well-being.

The aim of our study includes analyzing the influence of the Blended learning format on the mental health of higher education learners.

Material and methods. The study involved 120 higher education learners in the blended learning program at the “European Medical University”. We used interviews to assess their mental health. The effectiveness assessment was conducted using psychodiagnostic methods before and after the program.

Research results. The impact of blended learning on the mental health of higher education learners in crisis conditions was examined. According to the interview results, additional support programs significantly alleviated the psychological state of higher education learners. After participating in psychological interventions, anxiety decreased by 30%, and depression by 25%. Statistical analysis confirmed that active participation in virtual learning contributes to academic success and satisfaction among higher education learners. Our results underscore the importance of further research and the development of psychological support programs for higher education learners in crisis situations.

Conclusion. The impact of blended learning on the mental health of higher education learners has been investigated. Transitioning to this form of education leads to increased stress, anxiety, and depression. However, additional support programs help mitigate these negative effects, emphasizing the importance of effective psychological resources for higher education learners.

Key words: blended learning format, online learning, distance education, stress, anxiety, depression, psychological support.

Вступ. Актуальність. У сучасному світі, де швидкість змін набула безпрецедентних розмірів, освіта переживає період значних перетворень. Застосування інтернету й технологій інформаційного зв'язку дає можливості отримувати знання та навички з будь-якого місця світу, розширюючи обсяги доступної освіти для мільйонів людей. Особливо актуальним стає використання онлайн-формату освіти в умовах загроз і викликів сьогодення,

коли заклади вищої освіти можуть бути закриті або небезпечні для відвідування (Kozhina, 2018).

Воєнні дії, які можуть відігравати роль катастрофічного стресора, істотно підвищують ризик розвитку психологічних проблем серед здобувачів вищої освіти. У таких умовах перехід до змішаного формату навчання може стати не лише виходом зі складної ситуації, а й новим джерелом стресу та неспокою для здобувачів вищої освіти. Перехід до дистанційного

навчання може викликати невпевненість і тривогу, пов'язану з незнайомістю з новими технологіями, відсутністю прямого спілкування з викладачами й одногрупниками, а також страхом перед невдачами в онлайн-середовищі (Smulson, 2012).

Однак перехід до онлайн-формату навчання також відкриває нові можливості для психологічної підтримки та забезпечення стабільності психічного здоров'я. Завдяки інтернету здобувачі вищої освіти можуть отримувати доступ до психологічних послуг і консультацій у будь-який час, не покидаючи домівки. Багато закладів вищої освіти надають онлайн-консультування та психологічну підтримку для своїх здобувачів вищої освіти, що може сприяти зниженню рівня стресу й покращенню психічного благополуччя (Shevchenko, 2018).

Умови воєнного стану в Україні створюють непередбачувані та небезпечні умови для здобувачів вищої освіти, які можуть посилити емоційний дискомфорт і стрес (Walsh, 2011). У таких умовах особливо важливо дослідити вплив змішаного формату навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти, розробити ефективні стратегії психологічної підтримки й вивчення різних аспектів цього впливу, ураховуючи як позитивні, так і негативні сторони, з подальшим розробленням рекомендацій для покращання психологічного благополуччя здобувачів вищої освіти в подібних кризових ситуаціях.

Мета дослідження – аналіз впливу змішаної форми навчання на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти під час воєнного стану та його психотерапевтичну корекцію.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження, яке проводили протягом 2021–2023 рр., включало контингент здобувачів вищої освіти ТОВ «Європейський медичний університет» (м. Дніпро), які навчалися в змішаному форматі.

Кількість учасників дослідження становила 120 осіб без розподілу за гендерними особливостями. Залучені представники різних спеціальностей і курсів для більш широкого розгляду впливу змішаного формату навчання на психічне здоров'я.

Як методи дослідження використовували комбінований підхід, який включав як кількісні, так і якісні методи.

Для кількісного аналізу застосовували опитування, спрямовані на вивчення рівня стресу, тривожності й депресії серед здобувачів вищої освіти. Опитування базувалося на шкалі депресії Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) (Hamilton, 1960; Bagby, 2004), також шкалі тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) (Saracino, 2018; Reznuchenko, 2020), на шкалі сприй-

нятого стресу (Perceived Stress Scale, PSS) (Peter, 2010; Veldbrekht, 2022).

У якісному дослідженні використовували фокус-групи й інтерв'ю для отримання глибшого розуміння досвіду здобувачів вищої освіти зі змішаною формою навчання та їхніх психологічних реакцій на неї. У фокус-групах та інтерв'юванні брали участь 55 здобувачів вищої освіти. Ми також вивчили практики і стратегії, які здобувачі вищої освіти використовують для подолання стресу й покращання свого психічного благополуччя під час змішаної форми навчання в умовах кризи та конфлікту. Крім того, аналізували статистичні дані з платформ навчання для оцінювання активності здобувачів вищої освіти та їхньої успішності в онлайн-середовищі.

Дослідження включало дві основні групи здобувачів вищої освіти: експериментальну й контрольну.

У рамках експериментальної групи реалізовані різноманітні психологічні програми підтримки (Herasymenko, 2018), спрямовані на зниження рівня стресу та підвищення психічного благополуччя. У цій групі взяли участь 60 здобувачів вищої освіти.

Контрольна група, у свою чергу, навчалася в змішаному режимі навчання без отримання будь-яких додаткових психологічних інтервенцій або програм підтримки. У контрольній групі брали участь 60 здобувачів вищої освіти.

Важливим аспектом дослідження було збирання й аналіз даних з обох груп здобувачів вищої освіти для порівняння ефективності різних підходів до психологічної підтримки в умовах навчання в змішаній формі під час кризової ситуації.

Ефективність запропонованої програми психокорекції та психопрофілактики оцінювали психодіагностичним методом через порівняльне оцінювання за допомогою шкали соціальної тривожності М. Лібовіца (Liebowitz. Social Anxiety Scale, LSAS) (Batsylieva, 2020; Clark, 1995; Myriam, 2016).

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження вивчали різні аспекти змішаного формату навчання, включаючи аналіз його зв'язку з рівнем стресу, тривоги й депресії серед здобувачів вищої освіти. Акцентуючи на міждисциплінарний підхід, ми прагнемо виявити і проаналізувати різні фактори, які впливають на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти в умовах змішаної форми навчання в кризових умовах. Особливу увагу звернуто на вивчення можливих стратегій психологічної підтримки й адаптації здобувачів вищої освіти до нових умов навчання, що може допомогти забезпечити їхнє психологічне благополуччя та навчальний успіх в кризових умовах.

Наша мета не обмежується лише встановленням фактів. Ми прагнемо розробити конкретні рекомендації для освітніх установ і психологічних служб з метою оптимізації умов навчання й забезпечення

психологічної підтримки здобувачів вищої освіти у важливий період їхнього життя. Наша робота спрямована на підвищення рівня адаптивності, психологічної стійкості й успішності здобувачів вищої освіти, які стикаються з викликами змішаного формату навчання в умовах кризи.

Цей підхід дав змогу зрозуміти, які саме програми й інтервенції найбільш ефективні для зменшення стресу та покращання психічного здоров'я здобувачів вищої освіти в кризових ситуаціях.

Під час аналізу кількісних даних, зібраних через інтерв'ювання, ми виявили, що 78% здобувачів вищої освіти, які перейшли на змішану форму навчання через кризові обставини, відчувають підвищений рівень стресу, що становить значну частину вивченого контингенту. Додатково 65% здобувачів вищої освіти страждають від тривожності, а 53% демонструють ознаки депресії, що свідчить про серйозні виклики, з якими стикаються учасники змішаного формату навчання в умовах кризи. Питання інтерв'ювання стосувалися різних аспектів психічного стану здобувачів вищої освіти, таких як їхні відчуття стресу, рівень тривожності й симптоми депресії.

Як можна бачити з рис. 1, переважна частина респондентів страждає від тривоги, що не може бути розцінено як єдиний вплив на досліджених, тому, виходячи із загальної картини, бачимо, що інші показники теж мають досить великі значення.

При цьому сам рівень стресу в 60% респондентів був на рівні від 14 до 21 бала, що можна розцінити як помірний рівень, 18% мали показник від 27 до 32 балів, що можна розцінити як виражений рівень, і 22% показали низький рівень із показником від 9 до 13 балів, що свідчить про наявність пограничного стану. Тривога градується в таких показниках: 35% респондентів мають показник від 18 до 30, що свідчить про низький рівень розладу, 56% із показником від 36 до 43 балів, що дорівнює помірному рівню, і 9% респондентів мають високий рівень. Стосовно депресії отримано такі результати: від 10 до 16 балів, що свідчить про легкий депресивний розлад 41%, від 20 до 23 балів, що дорівнює депресивному розладу середньої важкості 10%. Це можна наочно побачити на рис. 2.

Під час якісного дослідження через фокус-групи й інтерв'ю 85% учасників відзначили відчуття соці-

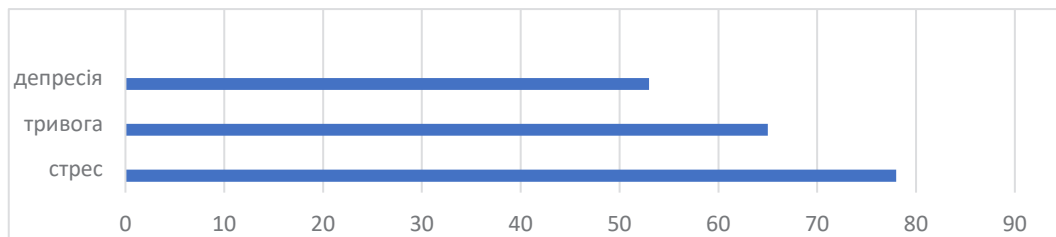


Рис. 1. Аналіз кількісних даних серед досліджених здобувачів вищої освіти, у відсотках

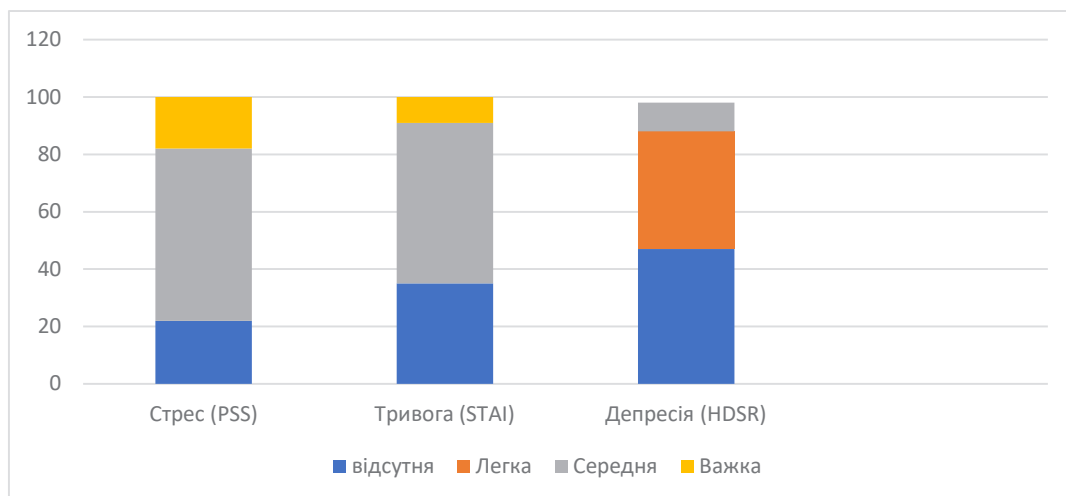


Рис. 2. Рівень стресу, тривоги й депресії серед досліджених здобувачів вищої освіти, у відсотках

альної ізоляції та відсутності підтримки від колег і викладачів як основний фактор, що впливає на їхнє психічне благополуччя в онлайн-середовищі. При цьому 72% здобувачів вищої освіти відчувають загальну невпевненість у майбутньому через нестабільну ситуацію в країні.

Порівняння ефективності психологічної підтримки в експериментальній і контрольній групах указує на те, що здобувачі вищої освіти, які отримували додаткові програми підтримки, демонстрували значне полегшення в психологічних показниках. Порівняно з контрольною групою, у якій не надавали додаткові інтервенції, здобувачі вищої освіти експериментальної групи відзначили зниження рівня стресу на 40%, що є вражаючим результатом і свідчить про ефективність застосованих програм.

В експериментальній групі здобувачів вищої освіти, крім зазначених психологічних інтервенцій, застосовували індивідуальні консультації з психологами та психіатрами для розроблення персоналізованих стратегій управління стресом і поліпшення психічного стану. Також для забезпечення додаткової підтримки здобувачам вищої освіти були доступні онлайн-комунікаційні платформи, де вони могли обговорювати свої проблеми й ділитися досвідом з однокурсниками та фахівцями. Ці інтерактивні обговорення давали змогу здобувачам вищої освіти відчувати підтримку спільноти і сприяли їхньому психічному благополуччю.

Крім того, виявлено, що рівень тривожності серед учасників експериментальної групи зменшився на 30%, що підтверджує успішність психологічних інтервенцій у зменшенні психічного дискомфорту. Додатково в цій же групі спостерігалось зниження рівня депресії на 25%, що вказує на позитивний вплив програм підтримки на загальний психічний стан здобувачів вищої освіти. Такий успіх свідчить про важливість і необхідність психологічної підтримки в змішаній формі навчання під час кризових ситуацій.

Крім індивідуальних консультацій і спільноти на онлайн-платформах, учасникам експериментальної групи надавалися також тренінги з медитації та релаксації. Ці практики сприяли зниженню рівня стресу і тривожності, покращанню загального самопочуття здобувачів вищої освіти. Крім того, у рамках психологічної підтримки учасникам експериментальної групи надавалися психоосвітні матеріали та ресурси для саморозвитку й самопізнання, що додатково сприяло їхньому психічному здоров'ю.

Таким чином, успішність програм підтримки в експериментальній групі свідчить про необхідність та ефективність інтеграції психологічних послуг

у процес змішаного формату навчання під час кризових ситуацій. Важливим складником таких програм є індивідуальний підхід до кожного здобувача вищої освіти, урахування його особистих потреб і можливостей, а також підтримка соціальної спільноти й взаємодія з фахівцями з метою покращення психічного стану та загального самопочуття.

Після проведення статистичного аналізу даних із платформ навчання ми отримали цікаві результати, які свідчать про важливість активної участі здобувачів вищої освіти у віртуальному навчальному середовищі.

Зокрема, за допомогою кількісного аналізу, який включав обробку даних і порівняння різних груп, встановлено, що здобувачі вищої освіти, які активно взаємодіють з онлайн-ресурсами й беруть участь у колаборативному навчанні, досягають на 15% більшої успішності в навчанні порівняно з тими, хто менше залучений до цих видів діяльності.

Додатково аналіз виявив, що серед здобувачів вищої освіти, які брали активну участь у віртуальних дискусіях і групових проєктах, середній бал із навчальних завдань становив 85%, що на 15% вище, ніж у здобувачів вищої освіти, які менше брали участь у таких видах діяльності.

Також, порівнюючи рівень успішності здобувачів вищої освіти, які взаємодіють із відеоуроками та віртуальними практичними завданнями, з тими, хто практикує традиційне читання текстів і самостійні завдання, виявили, що перші досягають вищого рівня успішності.

Отже, результати дослідження підтвердили, що активна участь у віртуальному навчальному середовищі сприяє покращанню успішності здобувачів вищої освіти.

Таким чином, застосування статистичних методів дало змогу об'єктивно оцінити вплив різних форм активності у віртуальному навчанні на успішність здобувачів вищої освіти.

Додатково використано кореляційний аналіз для встановлення зв'язку між рівнем активності здобувачів вищої освіти на платформах навчання та їхнім загальним задоволенням від процесу навчання. Цей аналіз дав змогу виявити, що існує статистично значима кореляція між цими двома змінними, підтверджуючи, що здобувачі вищої освіти, які активно взаємодіють із платформами, схильні до більшого задоволення від навчання.

Перед початком програми психологічної підтримки зібрано дані про джерела труднощів у функціонуванні учасників. Після завершення програми проведено повторне інтерв'ювання тієї ж групи. На основі результатів опитування визначено, як

програма вплинула на їхню загальну задоволеність функціонуванням у різних сферах життєдіяльності (таблиця 1).

Таблиця 1

Розподіл джерел труднощів функціонування в досліджених до та після участі в програмі

Сфера функціонування	До участі в програмі	Після участі в програмі
	%	%
Взаємини з родичами	65,0	13,0
Професійна сфера	80,0	12,0
Соціальна сфера	79,0	15,9

Узагальнюючи дані дослідження, можемо стверджувати, що після участі в програмі учасники здатні були чітко визначити основну сферу дезадаптації у своєму житті, яка завдавала їм психологічну травму. Наприклад, лише 13,0% зазначили наявність труднощів у взаєминах із родичами після участі в програмі порівняно з 65% до участі. У професійній сфері ця цифра становила 12% проти 80%, а в соціальній сфері – 14,1% проти 79% ($p < 0,05$). Також важливо відзначити, що загальний зворотний вплив труднощів різних сфер знизився в усіх досліджених ($p < 0,05$).

Досліджені особи підкреслювали, що відновлення повноцінної професійної діяльності мало істотний, а іноді основний вплив на формування адаптації й в інших сферах. Вони вказували на зменшення впливу соціальних проблем на прояви соціальної фобії. Крім того, після участі в програмі, за їхньою суб'єктивною оцінкою, знизилася частота стресових ситуацій через конфлікти.

У дослідженні також проаналізовано дисперсію для порівняння середніх результатів між різними групами здобувачів вищої освіти, які використовують різні підходи до змішаної форми навчання. Цей аналіз дав нам змогу виявити статистично значущі різниці в навчаль-

них досягненнях між групами, що підтверджує важливість вибору ефективних методів навчання.

Як бачимо, застосування різних статистичних методів аналізу даних дало можливість об'єктивно оцінити ефективність різних методів змішаної форми навчання та їх вплив на успішність і задоволення здобувачів вищої освіти від навчального процесу, а також дослідження підтверджує необхідність розроблення й упровадження ефективних стратегій психологічної підтримки для здобувачів вищої освіти, які змушені переходити на змішану форму навчання в кризових ситуаціях.

Результати дослідження надзвичайно цікаві та мають практичне значення для вдосконалення процесу навчання й підтримки психічного здоров'я здобувачів вищої освіти в кризових ситуаціях.

Результати дослідження вказують на необхідність подальших вивчення й розроблення програм психологічної підтримки для здобувачів вищої освіти.

Висновки. Отже, на основі викладеного можемо підсумувати так:

1. Дослідженням встановлено, що змішана форма навчання значно впливає на психічне здоров'я здобувачів вищої освіти особливо в умовах загроз і викликів сьогодення.

2. Доведено, що підвищений рівень стресу, тривожності й депресії серед здобувачів вищої освіти, які перейшли на змішану форму навчання через загрози та виклики сьогодення, свідчить про необхідність системного підходу до підтримки їхнього психологічного благополуччя.

3. Результати дослідження дають змогу стверджувати, що здобувачі вищої освіти, які отримували додаткові програми підтримки, демонстрували значне полегшення в психологічних показниках, таких як стрес, тривожність і депресія, що вказує на важливість наявності доступних та ефективних психологічних ресурсів для здобувачів вищої освіти.

ЛІТЕРАТУРА

- The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? / R.M. Bagby et al. *American Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 161, № 12. P. 2163–2177. URL: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>.
- Бацилева О.В., Резніченко О.О. Особливості психодіагностики страхів у дорослому віці. *Габітус*. № 20. С. 69–76. URL: <https://doi.org/10.32843/2663-5208.2020.20.11>.
- Clark D.M., Wells A. A cognitive model of social phobia. *Social phobia: Diagnosis, assessment, and treatment* / за ред. R. Heimberg et al. New York : The Guilford Press, 1995. P. 69–93.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960. Vol. 23. № 1. P. 56–62. URL: <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Герасименко Л.О. Нова методика діагностики психосоціальної дезадаптації. *Лікарська справа*. 2018. № 1–2. С. 82–88. URL: [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2018\(14\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2018(14)).
- Хаустов М.М. Психодіагностичні особливості осіб молодого віку з розладами адаптації. *ScienceRise: Medical Science*. 2019. № 1 (28). С. 45–47. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.155462>.
- Nezu A.M., McClure K.S., Nezu C.M. *The Assessment of Depression: Treating Depression* / за ред. A. Wells, P.L. Fisher. Wiley-Blackwell, 2015. P. 24–51. URL: <https://doi.org/10.1002/9781119114482.ch2>.
- Pellerito J.M. Chapter 25 – Assessments in Driver Rehabilitation: *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology (Second Edition)* / за ред. P.A. Lichtenberg. San Diego, Academic Press, 2010. P. 679–720. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374961-1.10025-9>.

Резніченко О.О. Класифікація та типологія страхів як теоретико-методологічне підґрунтя для пошуку ефективних напрямків психологічної допомоги. *Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я*. 2020. С. 109–113.

Dysfunctional Attitudes and Anxiety Sensitivity in the Manifestation and First Onset of Social Anxiety Disorder versus Specific Phobia and Healthy: A Prospective Longitudinal Study / M. Rudaz et al. *Psychology*. 2016. Vol. 7. № 14. P. 1810–1823. URL: <https://doi.org/10.4236/psych.2016.714168>.

Confirmatory Factor Analysis of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in Oncology With Examination of Invariance Between Younger and Older Patients / R. Saracino et al. *European Journal of Psychological Assessment*. 2020. Vol. 36. № 2. P. 229–236. URL: <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000510>.

Вельдбрехт О.О., Тавровецька Н.І. Шкала сприйнятого стресу (PSS-10): адаптація та апробація в умовах війни. *Проблеми сучасної психології*. 2022. № 2. С. 16–27. URL: <https://doi.org/10.26661/2310-4368/2022-2-2>.

Walsh J., Corcoran J. A Social Work Perspective on the Adjustment Disorders. *Social Work in Mental Health*. 2011. Vol. 9. № 2. С. 107–121. URL: <https://doi.org/10.1080/15332985.2010.522918>.

Зінченко О. Психологічні умови ефективності дистанційного навчання під час війни. *Вісник Львівського університету. Серія «Психологічні науки»*. 2022. № 13. С. 71–77. URL: <https://doi.org/10.30970/PS.2022.13.9>.

REFERENCES

Bagby, R.M., Ryder, A.G., Schuller, D.R., & Marshall, M.B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *American Journal of Psychiatry*, 161 (12), 2163–2177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>.

Batsylyeva, O.V., & Reznichenko, O.O. (2020). Osoblyvosti psykhodiahnostyky strakiv u dorosloму vitsi [Peculiarities of psychodiagnosis of fears in adults]. *Habitus*, 20, 69–76. <https://doi.org/10.32843/2663-5208.2020.20.11> [in Ukrainian].

Clark, D.M. and Wells, A. (1995). A cognitive model of social phobia. In Heimberg, R.G., Liebowitz, M.R., Hope, D.A. and Schneier, F.R. (Eds.), *Social Phobia: diagnosis, assessment and treatment* (pp. 69–93). New York: Guilford Press.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 236(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.

Herasyenko, L.A. (2018). Nova metodyka diahnostyky psykhosotsialnoi dezadaptatsii [A New Method for Diagnosing Psychosocial Maladjustment]. *Likars'ka sprava – Medical Affair*, (1–2), 82–88. [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2018\(14\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2018(14)) [in Ukrainian].

Khaustov, M.M. (2019). Psykhodiahnostychni osoblyvosti osob molodoho viku z rozladamy adaptatsii [Psychodiagnostic features of young agents with disorders of adaptation]. *ScienceRise: Medical Science*, (1 (28)), 45–47. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.155462> [in Ukrainian].

Nezu, A.M., McClure, K.S., & Nezu, C.M. (2015). The Assessment of Depression. In A. Wells & P.L. Fisher (Eds.), *Treating Depression* (pp. 24–51). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119114482.ch2>.

Pellerito, J.M. (2010). Chapter 25 – Assessments in Driver Rehabilitation. In P. A. Lichtenberg (Ed.), *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology* (Second Edition) (pp. 679–720). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374961-1.10025-9>.

Reznychenko, O.O. (2020). Klasyfikatsiia ta typolohiia strakiv yak teoretyko-metodolohichne pidgruntia dla poshuku efektyvnykh napriamkiv psykhologichnoi dopomohy [Classification and Typology of Fears as a Theoretical and Methodological Basis for Finding Effective Directions in Psychological Assistance]. *Osobystisni ta sytuatyvni determinanty zdorovia – Personal and situational determinants of health*, 109–113 [in Ukrainian].

Rudaz, M., Becker, E.S., Margraf, J., Ledermann, T., Meyer, A.H., & Craske, M.G. (2016). Dysfunctional Attitudes and Anxiety Sensitivity in the Manifestation and First Onset of Social Anxiety Disorder versus Specific Phobia and Healthy: A Prospective Longitudinal Study. *Psychology*, 07 (14), 1810–1823. <https://doi.org/10.4236/psych.2016.714168>.

Saracino, R.M., Cham, H., Rosenfeld, B., & Nelson, C.J. (2020). Confirmatory Factor Analysis of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in Oncology With Examination of Invariance Between Younger and Older Patients. *European Journal of Psychological Assessment*, 36 (2), 229–236. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000510>.

Veldbrekht, O.O., & Tavrovetska, N.I. (2022). Shkala spryniatoho stresu (PSS-10): adaptatsiia ta aprobatsiia v umovakh viiny [Perceived Stress Scale (PSS-10): Adaptation and Validation in Wartime Conditions]. *Problemy suchasnoi psykhologii – Problems of Modern Psychology*, (2), 16–27. <https://doi.org/10.26661/2310-4368/2022-2-2> [in Ukrainian].

Walsh, J., & Corcoran, J. (2011). A Social Work Perspective on the Adjustment Disorders. *Social Work in Mental Health*, 9 (2), 107–121. <https://doi.org/10.1080/15332985.2010.522918>.

Zinchenko, O. (2022). Psykhologichni umovy efektyvnosti dystantsiinoho navchannia pid chas viiny [Psychological conditions efficiency of distance learning during the war]. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriia psykhologichni nauky – Lviv University Herald. Series: Psychological Sciences*, (13), 71–77. <https://doi.org/10.30970/PS.2022.13.9> [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 23.04.2024.

Стаття прийнята до друку 20.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Мороз С.М. – дизайн дослідження, коректування статті;

Семеніхіна В.Є. – анотації, висновки, резюме;

Широков О.В. – ідея, збирання й аналіз літератури, висновки;

Бойко О.В. – участь у написанні статті;

Агарков С.Ф. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

shuravey@ukr.net

UDC 616.5-092.18:616-089.168-001-003.93]-092.9-07

Lyudmyla MAKYEYeva

PhD student of Biology, Department of Physiology, Immunology and Biochemistry with a course of Civil Medicine, Zaporizhzhia National University, Zhukovskogo str., 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69600; Teaching Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (lyudmylamakyeyeva@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-3188-2638

Oleksandr FROLOV

MD, Professor, Laboratory of Cellular and Organismal Biotechnology of the Research Department, Zaporizhzhia National University, Zhukovskogo str., 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69600 (a_frolov@ukr.net)
ORCID: 0009-0001-5094-2501

Olena ALIYEVA

PhD in Biology, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (aliyeva1eg@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-1287-674X

To cite this article: Makyeyeva L., Frolov O., Aliyeva O. (2024). Funktsionalni zminy tuchnykh klityn shkiry pid chas zahoiennia khirurhichnykh ran shchuriv pislia vplyvu khronichnoho sotsialnoho stresu [Functional changes in skin mast cells during surgical wound healing in rats after the influence of chronic social stress]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 36–46, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-36>

FUNCTIONAL CHANGES IN SKIN MAST CELLS DURING SURGICAL WOUND HEALING IN RATS AFTER THE INFLUENCE OF CHRONIC SOCIAL STRESS

Actuality. The problem of social stress, as well as the epidemiology of injuries, is currently the most pressing in the world, while the skin, as an external protective layer, is the first to respond to their effects by disrupting structural homeostasis. At the same time, there is evidence that mast cells, as resident, are a local link in the interaction between the neuroendocrine and immune systems of regulation of tissues of the internal environment of the body in normal and pathological conditions. The role of mast cells in control and regulation of internal environment tissues is intensively researched. The question of stressful conditions' impact on mast cells remains relevant.

The purpose of the work was to characterize changes of functional parameters of mast cells during reparative processes under the influence of chronic social stress: the degree of degranulation and cell size.

Material and methods. Study involved 50 Wistar male rats. Control group comprised 20 rats. We modeled chronic social stress on animals of the 2nd group, which were more susceptible to stress biologically active substances on the open-field test results, (n=30) by the three-week social isolation and prolonged psychoemotional impact. Stress was confirmed in an open field test, which was performed to all animals before and after modeling of chronic social stress. On the day of injury and on days 1, 3, 7, 14, and 30 of wound healing, a skin flap sized 1*1 cm was removed from the interscapular area. Samples were excised so that both the wound healing site and undamaged tissue were in them. Mast cells' size and degranulation degree were counted in sections, selectively stained with toluidine blue.

Research results. The process of wound healing in the rat skin was characterized by certain homeostatic and reparative features of the dynamics of the ratio of degranulation types of mast cells and their sizes as physiological regulators. In the control, we noted the maximum degranulation during inflammation and the absence of degranulation in the remodeling stage. In the experiment, even before the injury, a significant increase in the number of mast cells and their significant degranulation according to type 2 was noted, while the decrease in the number of mast cells during the stages of inflammation and proliferation was compensated by their high functional activity: an increase in degranulation mainly according to type 3 and an increase in their size, - in the process of prolonging the stages wound healing, which was accompanied by an increase in the number of mast cells and their functional activity for 30 days.

Conclusion. Chronic social stress disrupted the normal course of the wound process, contributing to its chronicity, in which cellular events characteristic of each stage of reparative regeneration were cross-observed in the wound healing process. Received data gives the prospect for therapeutic modification of the wound process with a targeted effect on the mast cells' activity.

Key words: chronic social stress, cutaneous wound healing, types of mast cells degranulation, quantitative and functional dynamics of mast cells in remodulation, stages of reparative regeneration.

Людмила МАКЄЄВА

аспірант кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600; асистент кафедри гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (lyudmylamakueyeva@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-3188-2638

Олександр ФРОЛОВ

доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник лабораторії клітинної та організменної біотехнології науково-дослідної частини, Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600 (a_frolov@ukr.net)
ORCID: 0009-0001-5094-2501

Олена АЛІЄВА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (aliyeva1eg@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-1287-674X

Бібліографічний опис статті: Макєєва Л., Фролов О., Алієва О. (2024). Функціональні зміни тучних клітин шкіри під час загоєння хірургічних ран щурів після впливу хронічного соціального стресу. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 36–46, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-36>

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТУЧНИХ КЛІТИН ШКІРИ ПІД ЧАС ЗАГОЄННЯ ХІРУРГІЧНИХ РАН ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ

Актуальність. Проблема соціального стресу, як і епідеміології травматизму, наразі є найактуальнішою у світі, а шкіра, як зовнішній захисний шар, першою реагує на їх вплив порушенням структурного гомеостазу. Водночас є дані, що тучні клітини, як резидентні, є локальною ланкою у взаємодії нейроендокринної та імунної систем під час регуляції тканин внутрішнього середовища організму в нормі й у разі патології. Нині інтенсивно досліджується роль тучних клітин у контролі та регуляції тканин внутрішнього середовища. Актуальним залишається питання про вплив стресових факторів на тучні клітини.

Мета дослідження – охарактеризувати зміни функціональних параметрів тучних клітин під час репаративних процесів під впливом хронічного соціального стресу: ступеня дегрануляції та розміру клітин.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 50 самців щурів Вістар. Контрольну групу становили 20 щурів. Хронічний соціальний стрес моделювали на тваринах 2-ї групи (n=30), які були більш сприйнятливими до стресових впливів за результатами тесту «відкрите поле» шляхом тритижневої соціальної ізоляції та психоемоційного впливу. Стрес був підтверджений у тесті відкритого поля, що проводили всім тваринам до та після моделювання хронічного соціального стресу. У день нанесення рани й на 1, 3, 7, 14, 30-у добу загоєння рани з міжлопаткової ділянки висікали шкірний клапоть розміром 1*1 см. Зразки вирізали так, щоб у них потрапляло як місце загоєння рани, так і непошкоджена тканина. Розмір тучних клітин і ступінь дегрануляції підраховували в зрізах, селективно забарвлених толуїдиновим синім.

Результати дослідження. Процес загоєння ран шкіри щурів характеризувався певними гомеостатичними й репаративними особливостями динаміки співвідношення дегрануляційних типів тучних клітин і їх розмірів як фізіологічних регуляторів. У контролі ми відзначали максимальну дегрануляцію під час запалення та відсутність дегрануляції в стадії ремоделювання. В експерименті ще до травми зазначено достовірне збільшення кількості тучних клітин і їх значну дегрануляцію за другим типом, тоді як зменшення кількості тучних клітин на стадіях запалення та проліферації компенсувалося їх високою функціональною активністю: посиленням дегрануляції переважно за типом 3 та збільшенням їх розмірів – у процесі пролонгації етапів загоєння ран, що супроводжувалося збільшенням кількості тучних клітин і їх функціональної активності протягом 30 днів.

Висновок. Хронічний соціальний стрес порушував нормальний перебіг ранового процесу, сприяючи його хронізації, за якої клітинні події, характерні для кожного етапу репаративної регенерації, перехресно спостерігалися в процесі загоєння рани. Отримані дані є перспективними для терапевтичної модифікації ранового процесу із цілеспрямованим впливом на активність тучних клітин.

Ключові слова: хронічний соціальний стрес, загоєння ран шкіри, дегрануляційні типи тучних клітин, кількісна й функціональна динаміка тучних клітин у ремоделюванні, стадії репаративної регенерації.

Introduction. It has been shown that chronic stress affects cutaneous wound healing through the overstimulation of mast cells and post-ganglionic sympathetic nerve fiber interaction. Catecholamines released by post-ganglionic sympathetic nerve fibers stimulate mast cell degranulation, which promotes an early anti-inflammatory response, compromising the inflammation and the skin healing process (Romana-Souza, 2023, p. 578104).

Modern interest in the structural and functional studies of mast cells is intensively increasing due to the recent expansion of new experimental data obtained about their exceptional multifunctionality (Komi et al., 2020, p. 298–312; Theoharides, 2020, p. 388–392). Although mast cells are of myeloid origin, related to granular leu migrate (Trautmann et al., 2000, p. 100–106) and are *residual cells*, they do not differ in tissues with a pronounced organ specificity. They are located in groups around blood capillaries, lymphoid capillaries, nerve trunks in the loose connective tissue, therefore they are ubiquitous, but with a predominant location in the dermis of the skin and in the lamina propria of the mucous membranes, i.e. in organs in contact with the external environment. Mast cells constantly synthesize and accumulate in granules various biologically active substances that regulate the homeostasis of surrounding tissues by constantly releasing specific mediators under physiological conditions or by simultaneous degranulation to varying degrees in case of destructive or receptor disorders in tissues (Bhuiyan et al., 2021, p. 2184–2197; Li et al., 2022, p. 2105152).

Based on the diversity of synthesized biologically active substances and the compact arrangement of cells in loose connective tissue, where their number normally takes up to 10%, as well as taking into account their organ specificity, these islets of mast cells are rightly considered relatively autonomous peripheral sections of the endocrine system. This opinion is confirmed by a number of studies on direct and reverse reactions to changes in the synthesis of mast cells' biologically active substances mediators in the central organs of the endocrine system (Gupta & Gupta, 2017, p. 103–251; Olejniczak et al., 2022, p. 153–163; Theoharis, 2017, p. 751–759; Watson et al., 2016, p. 134).

As cells of the innate immune system, mast cells through various mediators affect the functional activity of cells in tissues, including immunocompetent cells of innate and adaptive immunity (Oskeritzian, 2012, p. 23–28; Theoharides, 2020, p. 388–392).

Taking into account the data that mast cells, being resident, are a local link in the interaction between the neuroendocrine and immune systems of tissue regulation of the body's internal environment in normal and pathological conditions, the purpose of our research was to describe the impact of chronic social stressful situations on them.

The specific **purpose of this study** was to characterize changes of functional parameters of mast cells during reparative processes under the influence of chronic social stress: the degree of degranulation and cell size.

Material and methods. Manipulations with animals were performed in compliance with regulated norms and rules for the treatment of laboratory animals: principles

of bioethics, legislation and requirements in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Scientific Purposes (Strasbourg, France, 1986), The Law of Ukraine "On protection of animals from cruel treatment". All procedures performed were approved by the Bioethics committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

The research was performed on 50 white male Wistar rats, aged 12–13 months, weighting 390–430 g at the time of picking, and they were divided into 2 groups. The 1st group, control, comprised 20 rats (4 rats for each time point of wound healing). We modeled chronic social stress on animals of the 2nd group, which were more susceptible to stress biologically active substances on the open-field test results, $n=30$, (6 rats for each time point of wound healing) by the three-week social isolation and prolonged psychoemotional impact. Stress was confirmed in an open field test, which was performed to all animals before and after modeling of chronic social stress. For morphological assessment of the skin, a skin flap on the back in the interscapular region about 1cm*1cm in size was excised on the day of wounding and on days 1, 3, 7, 14, 30 of wound healing. Samples were excised so that both the wound healing site and undamaged tissue were in them.

Skin samples including the boundaries of the wound surface were fixed in 10% neutral formalin solution and followed standard histological methods. Serial sections (5 μm thick) were made using a Thermo Scientific HM 325 microtome (Thermo Fisher Scientific, USA) and selectively stained by acidified toluidine blue. Cyto-morphometric studies were performed directly on histological specimens using a Carl Zeiss Primo Star iLED (ZEISS, Germany) microscope. We prepared microphotographs by Carl Zeiss Primo Star iLED microscope and an Axio CamERc5s camera (ZEISS, Germany), that were analyzed by the ZEISS ZEN 2011 (ZEISS, Germany) microscopy program (calculation of the cells size). Cell size was expressed in μm . The degree of mast cells' degranulation was studied by the ratio of mast cells' types with subsequent calculation of the degranulation index (DI).

The following types of mast cells have been identified: 1) with dense and diffuse arrangement of granules in the cytoplasm of the cell; 2) – partially degranulated cells with signs of violation of the integrity of the plasmalemma (blebbing); 3) – deformed, having the appearance of bluish spots, completely degranulated cells, often with the absence of a nucleus or its remnants (fig. 1).

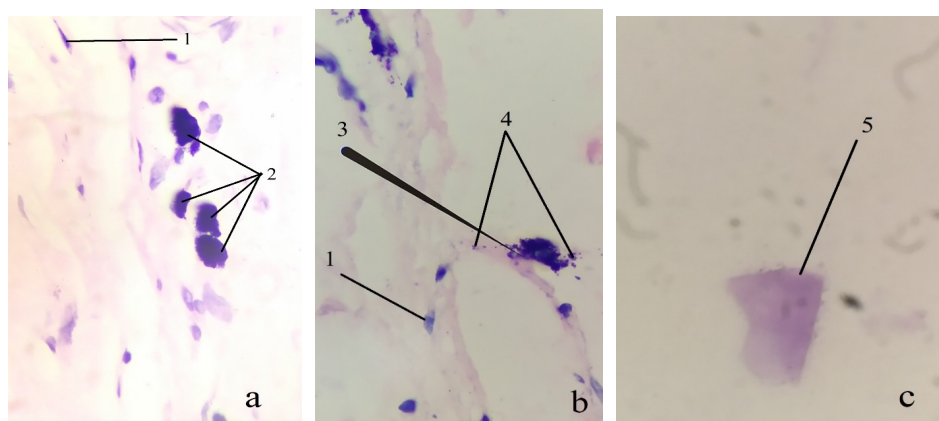


Fig. 1. Degranulation types 1(a), 2(b), 3(c) of mast cells: fibroblast (1), mast cells without degranulation (2), mast cells with partial degranulation (3), granules in extracellular substance (4), degranulated, deformed mast cells (5)

DI was calculated by the formula:

$DI \text{ mast cells} = \frac{D}{(ND+D)} * 100\%$, where

D – number of degranulated cells in the sum of 2nd and 3rd mast cells types,

ND – number of non-degranulated cells-type 1 mast cells.

Statistical analysis and presentation of experimental results were performed using the standard package of statistical programs IBM SPSS Statistics version 26 (IBM corp., Armonk, NY, USA). Normality of quantitative indicators' distribution was checked by Kolmogorov-Smirnov single-sample test. Mann-Whitney test for independent samples with normal distribution was used for the open-field data. Each value is expressed as mean ± standard error of the mean. One-way ANOVA

was used to test for overall differences in the extent of days of wound healing process; where appropriate. Correlation analysis of the dependence of cell size on their degranulation type and their significance for each study period was calculated according to Pearson and expressed as mean ± standard deviation. A difference considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results. In intact, before wounding, histological skin samples of control animals, the amount of type 1 mast cells was in the majority (93.3%), and type 2 mast cells (fig. 2) was in the minimum values (6.7%). During the inflammatory phase, there was a functional redistribution of mast cells. Thus, on the 1st day of wound healing, the number of type 1 mast cells significantly decreased, with a corresponding increase in type 2 cells with

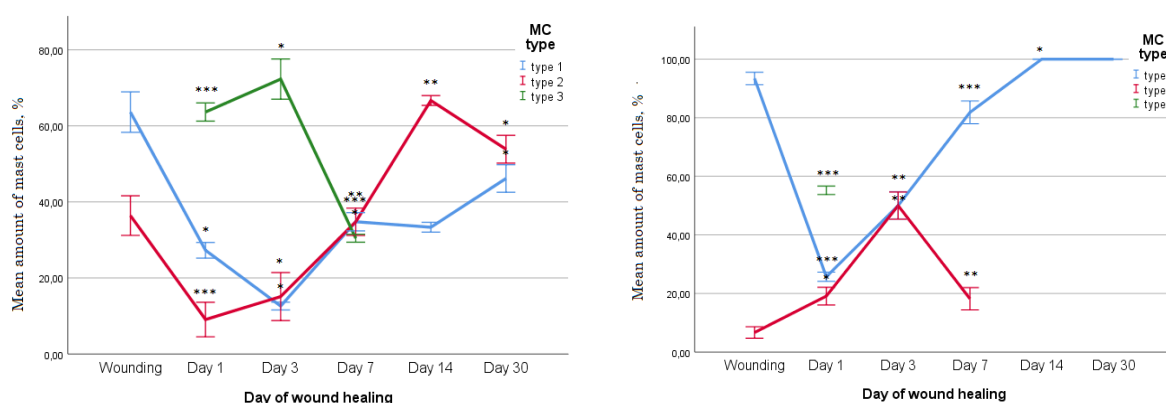


Fig. 2. The ratio of mast cell types (1, 2, 3) in the skin of rats during the healing of a surgical wound in control animals and after exposure to chronic social stress, %

* – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.05$.

** – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.01$.

*** – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.001$.

the appearance of the majority of type 3 cells. By the 3rd day of healing, the activity of mast cells' degranulation decreased: cells of type 1 and 2 already accounted for 50% with the absence of type 3 mast cells. In the proliferative phase, there was a continuing dynamic of the decrease in degranulation activity. So, on the 7th day of wound healing, 81.8% ($P < 0.001$) of mast cells were already type 1, and just 18.2% ($P < 0.01$) were type 2. On day 14, all observed mast cells were type 1 ($P < 0.05$). At the remodeling stage (day 30) all mast cells were type 1.

In the histological preparations of the experimental group of animals, the functional parameters of the mast cells were contrastingly different from the control. Thus, even in intact skin samples, the proportion of type 2 mast cells increased compared to control and amounted to 36.4%. Inflammatory and proliferative phases of wound healing were accompanied by contrasting functional degranulation shifts, different from control. So, on the 1st and 3rd days, the number of mast cells of the 2nd type was – 9.1% and 15.1%, respectively, and the 3rd type was 63.6% and 72.3%, respectively, which significantly differed from values in similar preparations from control animals. Mast cells' degranulation during the proliferative phase somewhat decreased, but it still remained above the control values. So, on the 7th day, the number of type 2 mast cells 34.8%, type 3 – 30.4%, and on the 14th day, all 66.7% of degranulating mast cells were only type 2. At the remodeling stage degranulation of the majority of mast cells by type 2 was still observed (53.9%); the remaining were 1 type.

The functional activity of mast cells was also expressed by us in the form of a degranulation index. The dynamics of the degranulation index of mast cells is shown in fig. 3, from which it follows that the initial values in the control group of animals of this indicator are minimal, and the highest – on the first day at the stage of inflammation after wounding. Further, the degranulation index rapidly decreased and reaching zero values, already at day 14 since all mast cells in this period belonged to type 1.

In the experimental group of animals, degranulation index before wounding was already significant, amounting to 36.4 ± 0.81 % and reached high values on days 1 and 3 of the inflammatory stage. In the proliferation stage, degranulation index decreased, but remained at a high level, on the 7th and 14th days of observation. At the stage of remodeling, degranulation index continued to decrease, but remained high.

Variations in the size of mast cells in the animals of this experiment are presented in fig. 4. The average size of mast cells of type 1 in intact rat skin samples was 5.1 ± 0.30 μm , while their partial degranulation and

transformation into cells of type 2 was accompanied by a decrease in their size to 3.5 ± 0.09 μm . At the stages of the reparative process in the control group of animals, the size of type 1 mast cells for the most part varied in the initial sizes (5.1–6.6 μm), but with a pronounced dip to 3.9 ± 0.60 μm ($P < 0.001$) at the end of proliferation (day 14). Type 2 cells at these stages showed similar variation with type 1 cells with a demonstrative decrease in size of up to 4.4 ± 0.1 μm , but already at the beginning of the proliferation stage.

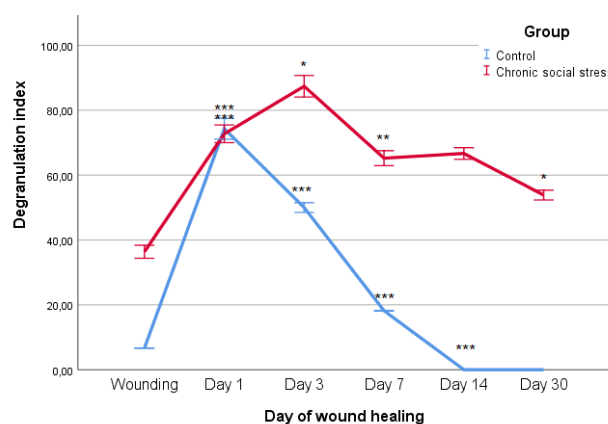


Fig. 3. The index of mast cell degranulation in the skin of rats during the healing of a surgical wound in control animals and after exposure to chronic social stress, %

- * – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.05$.
- ** – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.01$.
- *** – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.001$.

In control animals, completely degranulated, type 3 mast cells were observed only in the form of bluish spots only on the first day of the acute phase of inflammation, the cell size of which increased on average to 10.2 ± 0.1 μm , but without gross deformation of the cell and often with the presence of nuclear remnants.

The average size of mast cells in the experimental animals was mostly larger than in the control. Thus, type 1 mast cells in intact (initial) skin samples were 7.5 ± 0.57 μm , while 5.1 ± 0.32 μm in the control ($P < 0.01$), with a significant decrease on the first day of inflammation (6.8 ± 0.72 μm , $P < 0.05$) and with a gradual downward trend towards the end of the inflammation stage (5.7 ± 0.47 μm) with a sharp drop to the beginning of the proliferative stage (7 days) to 4.5 ± 0.51 ($P < 0.05$) and then with a sharp rise towards its end (14 day) – up to 7.9 ± 0.83 μm ($P < 0.01$) and with a return to most of the average sizes for type 1 mast cells by day 30 – 5.9 ± 0.96 ($P < 0.01$) μm .

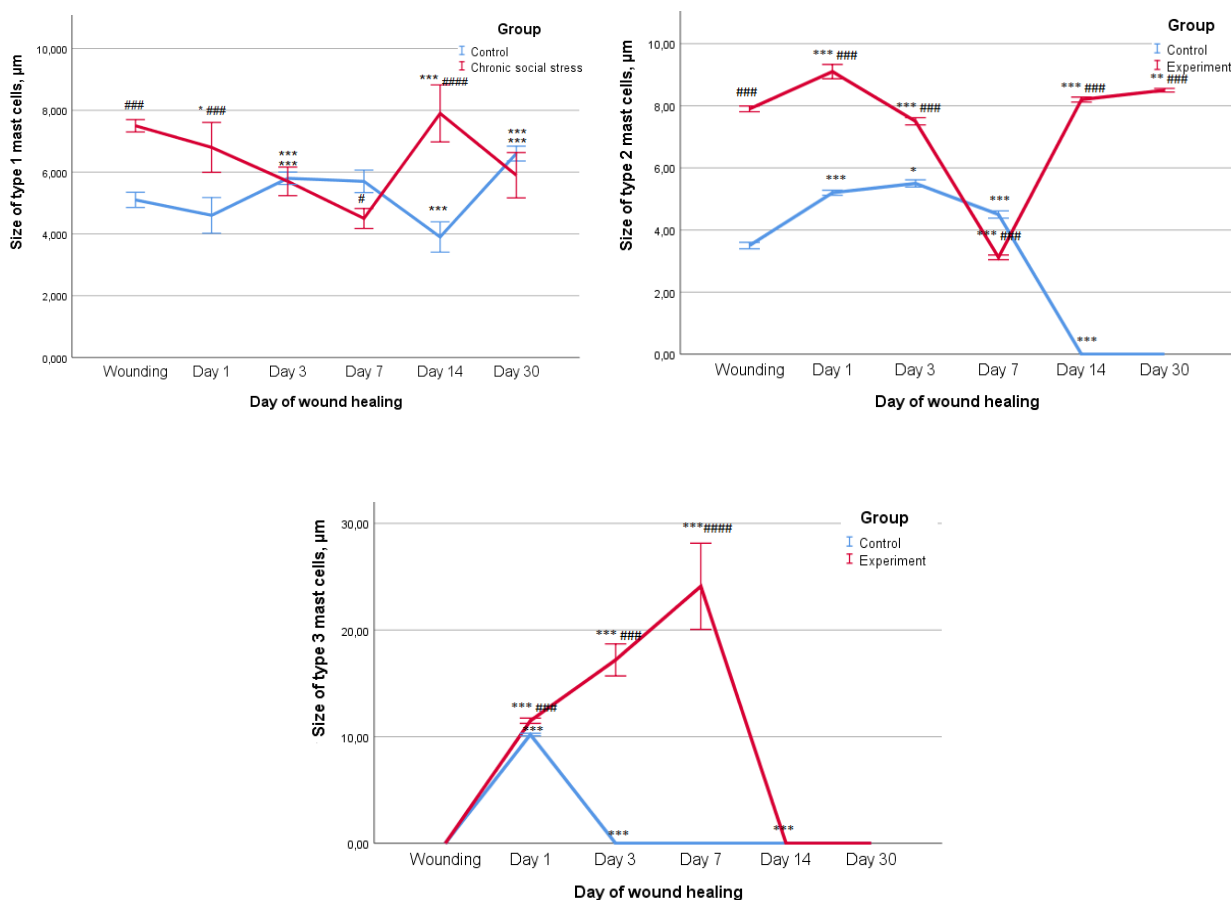


Fig. 4. Sizes of mast cells by days of the reparative process and types of degranulation (1, 2, 3) in the control and experimental groups in the skin of rats, µm

- * – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.05$.
- ** – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.01$.
- *** – differences compared to previous day of wound healing are significant at $P < 0.001$.
- # – differences compared to control group are significant at $P < 0.05$.
- ### – differences compared to control group are significant at $P < 0.001$.

Partially degranulated mast cells of the 2nd type were even larger before injury – $7.9 \pm 0.08 \mu\text{m}$, as well as the entire period of inflammation – $9.1 \pm 0.22 \mu\text{m}$ and $7.5 \pm 0.11 \mu\text{m}$ per 1 and 3 days, respectively ($P < 0.01$), with a sharp decrease in the index to $3.1 \pm 0.08 \mu\text{m}$ ($P < 0.01$) at the beginning of the proliferative stage (7th day) followed by an equally sharp increase in size (8.2 ± 0.07 and $8.5 \pm 0.05 \mu\text{m}$, $P < 0.01$) in the subsequent stages of regeneration (14 and 30 days).

The sizes of type 3 mast cells were typically large, significantly exceeding those in the control at all stages of detection, but the largest were at the end of inflammation (day 3) and at the beginning of the proliferative stage (day 7): $17.2 \pm 1.31 \mu\text{m}$ and $24.1 \pm 3.57 \mu\text{m}$ respectively ($P < 0.01$). Their general morphology was typical – in the form of bluish spots, often with a rough deformation of the edges of the cell.

When studying variations in the mast cells' size, their average values in intact histological samples of control animals before injury were taken as the initial ones, since it was assumed that they correspond to their physiological homeostatic state.

As can be seen from fig. 4, mast cells of 2 type of were detected in control animals on the day of injury, most of which were cells of type 1 (93.4%), the size of which was $5.1 \pm 0.31 \mu\text{m}$, mast cells type 2 was 6.7%, partial degranulation of which was accompanied by a decrease in size to $3.5 \pm 0.09 \mu\text{m}$.

Analysis of the results of fig. 4 shows that an increase in the functional activity of mast cells during reparative processes is usually accompanied by an increase in their size. This is typical for both control and experimental groups of animals. It should be noted that the trend towards an increase in the size of the mast cells during

their functional load was contrastingly expressed in the experimental group of animals. In animals of this group, the size of mast cells of the 1st and 2nd types before injury exceeded those in intact histological preparations. Attention is drawn to the appearance of type 3 mast cells with the greatest violation of structural homeostasis – inflammation, accompanied by huge cell sizes, which continues even in the proliferative period of wound healing.

An analysis of the sizes of mast cells types at the stages of reparative regeneration revealed its different direction and amplitude of changes in both experimental and control groups of animals. Thus, in individual phases, maximum and minimum values of the size of the mast cells were observed (for example, the minimum values of the mast cells of the 1st type on the 14th day in the control – $3.9 \pm 0.67 \mu\text{m}$ and on the 7th day of the 2nd type in control, and $3.1 \pm 0.08 \mu\text{m}$ in experiment). The sizes of cells of types 1 and 2 with the amplitude of fluctuations are within the range of histological values for immunological cells of innate immunity, while type 3 mast cells significantly exceed these limits and have a size of $24.1 \pm 3.52 \mu\text{m}$, as on the 7th day in the experimental group of animals.

The functional dependence of the size of the mast cells, depending on their belonging to the types of degranulation (1, 2, 3) is presented in table 1. So, before wounding (intact period), the coefficient of correlation between the analyzed values was negative and amounted to -0.98 ($P < 0.001$), while on the first day of the inflammatory process this indicator changed sign to positive, remaining high $r = 0.91$ ($P < 0.001$), but by the end of this period (day 3), there was a tendency to change the direction of the relationship $r = -0.18$, which reached significant values by the beginning of the proliferative stage ($r = -0.85$, $P < 0.05$). At the remaining observation periods (days 14 and 30), no correlation analysis was performed, since all mast cells were of type 1.

In experimental animals, the direction of the relationship between the size of the mast cells and their types was only positive, and already in the initial histological sections of the skin it was average and amounted

to 0.54. At the inflammation stage (days 1 and 3), the relationship was high, approaching functional (0.98 and 0.92, respectively, $P < 0.01$). In the proliferative stage of wound healing, the analyzed indicator remained high 0.82 ($P < 0.01$), but by its end (day 14) it dropped sharply to 0.31, going beyond the significance limits, however, at the remodeling stage, the relationship increased again, approaching to functional (0.93, $P < 0.01$).

Discussion. The results obtained convincingly confirm the literature data on the main function of mast cells in the loose connective tissue and their relationship with the main regulatory system – the neuro-immuno-endocrine system (Bhuiyan et al., 2021, p. 2184–2197). It is on their functional state that the metabolism of cells, tissues, organs and their systems depends due to the circulation of the humoral internal environment: blood plasma – tissue fluid – lymph.

At the same time, an adequate explanation of the dynamics of the obtained results can be logically made only with a comprehensive assessment of the histological dynamics of mast cells in loose connective tissue. Thus, in loose connective tissue, mast cells' precursors constantly repopulate from the bone marrow, differentiating into the corresponding autonomous type of mast cells, where they perform a set of functions and end their cell cycle with apoptosis (Yukihiko et al., 2006, p. 387–405). At the same time, the quantitative shifts of mast cells in the process of healing of surgical wounds were closely related to their functional values: synthesis and constant release of biologically active substances by degranulation.

In this regard, the physiological processes of mast cells in the control of this study can be logically represented by the following interpretation. So, in our previous studies in the same experiment, in control animals, the initial (before wounding) amount of mast cells was found to be 0.95 ± 0.09 per 0.01 mm^2 (Makyeyeva et al., 2021, p. 34–41), which corresponded to the data of other authors (Bayat et al., 2008, p. 931–938). As shown in Figure 2, most of them belonged to type 1 and had an average size of $5.1 \pm 0.30 \mu\text{m}$, which we took as the initial size for mast cells as cells of this histological series. A small amount of type 2

Table 1

Correlation relationship between sizes of mast cells (μm) and their degranulation types (1, 2, 3) in the control and experimental groups of animals, $r \pm \text{SD}$

Group	Days of experiment					
	0	1	3	7	14	30
Control (n=20)	$-0.98 \pm 0.0001^{***}$	$0.91 \pm 0.0034^{***}$	-0.18 ± 0.0201	$-0.85 \pm 0.0974^*$	-	-
Experiment (n=30)	$0.57 \pm 0.0103^{***}$	$0.98 \pm 0.0001^{**}$	$0.92 \pm 0.0031^{**}$	$0.82 \pm 0.0052^{**}$	0.31 ± 0.0211	$0.93 \pm 0.0033^{**}$

* – differences are significant at $P < 0.05$
 ** – differences are significant at $P < 0.01$.
 *** – differences are significant at $P < 0.001$.
 – all mast cells were type 1.

mast cells with partial degranulation appear, probably, for local non-extreme physiological needs, without additional synthesis of biologically active substances. Therefore, their size decreased to $3.5 \pm 0.09 \mu\text{m}$.

Analysis of the results of Figure 4 shows that wounding, as a source of structural homeostasis disturbance, led to an increase in the functional activity of mast cells, aimed at reparative regeneration. In control animals, this activation was characterized by a moderate increase in the amount of mast cells (Figure 3) and their degranulation (fig. 2), which was especially pronounced in the acute phase of inflammation with the appearance of type 2 mast cells (19.1%), and on the first day, even type 3 mast cells up to 55,2%.

Continued further significant increase in the amount of mast cells in the proliferative phase (on days 7 and 14) up to 4.38 ± 0.20 per 0.01 mm^2 and 4.61 ± 0.07 per 0.01 mm^2 , respectively, occurred with simultaneous decrease in degranulation activity, which can be explained as a change in reparative tasks. So, only at the beginning of the proliferative period, a low (18.2%) degranulation type 2 mast cells was recorded, while by its end (on the 14th day) and during the reparation period on the 30th day, all mast cells were of type 1. According to the amplitude of the indicators, during this period (30 days), the main reparative regenerative processes at the site of the surgical wound have biologically active substances ended. It can be considered that the drainage and anti-infective function of mast cells in the inflammatory phase, which requires an increased and rapid functional stress of these cells, has changed to a reconstructive repair function in the remaining periods of wound healing, which requires a strictly dosed and qualitatively diverse other type of biologically active substances, functionally different from those in inflammatory stage (Bayat et al., 2008, p. 34–41).

It should be noted that during these periods, granulation tissue is formed in the area of the wound, its revascularization, re-epithelialization and scarring which require fine correction of stradiospecific and differentiating tissue histogenesis in loose connective tissue by immune factors, which will be the subject of our future research. The functioning of mast cells at all stages of the study of the wound process in the control occurred in physiological dimensional parameters of $5.1\text{--}6.6 \mu\text{m}$. This also indicates that type 2 mast cells degranulation was accompanied by additional adequate synthesis of biologically active substances and their exocytosis with preservation of all cytoskeletal structures.

The probable reasons for the detection of mast cells' sizes on average $3.9 \pm 0.60 \mu\text{m}$ on the 14th day of observation will be discussed below.

In the control group of animals during cytomorphometric studies, the exception is type 3 mast cells, which occurred on the 1st day of the inflammatory reaction after wounding, their size reached $10.2 \pm 0.11 \mu\text{m}$. After complete degranulation and disorganization of the cytoskeleton, they were probably subject to apoptosis.

Social stress, like its other variants, is a damaging factor that, through the hypothalamic-pituitary-adrenal (adrenocorticotrophic) axis, strains the regulation of the functioning of both systemic structures (neuro-immune-endocrine) and local regulatory ones, including the mast cells (Bhuiyan et al., 2021, p. 2184–2197). Negative stress factors are manifested through hormone-like mediators, for example, cortisol, various chemokines and other humoral factors, primarily by changing the migration orientation of the cells of the tissues of the internal environment, which include Mast cells, and with an increase in their dose-dependent effects, negative factors, in the future, appear modulation of the proliferative activity of their precursors, up to apoptosis. From these positions it is possible to explain the contrasting quantitative and functional shifts in the parameters of mast cells in the group of experimental animals.

So, already in intact skin samples (before wounding), a multiple increase in quantity of mast cells was observed in the experimental group of animals, which, on average, amounted to 9.47 ± 0.23 per 0.01 mm^2 and 0.95 ± 0.03 per 0.01 mm^2 in the control ($p < 0.001$) (Makyeyeva et al., 2021, p. 34–41), a significant number of which (36.4%) (fig. 2) belonged to the 2nd type, also with a significant increase in size in on average up to $7.9 \pm 0.08 \mu\text{m}$ (fig. 4) probably due to compensatory synthesis of biologically active substances and activation of mast cells in general.

If we take into account that mature mast cells do not proliferate in loose connective tissues (Yukihiko et al., 2006, pp. 387–405) then the multiple increase in the number of mast cells after exposure to chronic social stress before wounding can only be explained by their migration from other organs, as well as the migration of their precursors from the bone marrow. At the same time, scientists consider the migratory redistribution of cells between tissues under stress as an important component of the stress stage of the general adaptation syndrome according to Selye (Stefanski et al., 2003, p. 17–24).

Associated with general and regional disorders in the body of experimental animals under the influence of chronic social stress, the application of a surgical wound is also a stress factor that together with the first one additively negatively affected the entire course of the reparative process. Thus, the maximum degranulation according to type 3 up to the 7th day of observation with

the phenomena of karyorrhexis, disorganization of the form as morphological signs of the beginning of apoptosis testifies to the increased tension of the functioning of the mast cells. At the same time, an excessive increase in size to $24.1 \pm 3.54 \mu\text{m}$ on the 3rd day of the experiment probably occurred due to the disorganization of the cytoskeleton.

During these observation periods (days 1–7) and in the subsequent ones (days 14–30), the proportions of type 2 mast cells were recorded in an adequate percentage and, for the most part, they were increased in size compared to control values. This fact convincingly testifies to intense synthesis of biologically active substances in mast cells. In this regard, the decrease in the amount of mast cells from their control values (Makyeyeva et al, 2021, p. 34–41) can be explained by their increased consumption for the restoration of the loose connective tissues structure, that is, with their increased utilization in the inflammatory and proliferative phases of the wound process, which was accompanied by stressful disorganization of migratory and proliferative reactions. At the same time, a multiple increase in mast cells on the 30th day after the surgical wound (5.68 ± 0.76 per 0.01 mm^2), more than half of which belonged to type 2, is probably already an evidence of compensatory reparative reactions to the chronic prolongation of regenerative processes.

It can be considered that this increase in the functional activity of mast cells occurred along with the stage of resolution of the stress reaction of the general adaptation syndrome of the body according to Selye. In the effect of inhibition of mast cells' migration at this stage, their biologically active substances as well as cytokines of their microcellular environment, primarily macrophages and fibroblasts with their subsequent transforming forms – myofibroblasts can also take part. Thus, it was found that the mediator of mast cells protease4 (chymase) promotes the recruitment of circulating leukocytes, including mast cells and, probably, their precursors to the site of the wound process (Gupta & Gupta, 2017, p. 103–251).

As a conclusion of this section, it can be considered that chronic social stress disrupted the normal course of the wound process, contributing to its chronicity, in which cellular events characteristic of each stage of reparative regeneration were cross-observed in the wound healing process.

The formulated conclusion is confirmed by the data of the analysis of the degranulation index (fig. 3). So, if in the control the degranulation index had background values ($6.66 \pm 0.11\%$), then in the inflammatory stage (1, 3 days) its level was very high and medium ($74.3 \pm 1.33\%$ and $50.0 \pm 0.62\%$, respectively), but already at the beginning at the proliferative stage (on the 7th day), the degranu-

lation index was already minimal ($18.2 \pm 0.25\%$), and on the 14th day it was 0. This dynamics also confirms our conclusion about the paradigm shift of cellular and humoral processes in the wound, which we described above: drainage prevailed and preparatory regeneration processes in the inflammatory stage, and reconstructive, remodulative processes prevailed in the proliferative one.

Continuing the analysis of the data, it should be noted that in the experimental group the normal course of the wound healing process was sharply disrupted, which was already taking place under the influence of stress damage to skin tissues, as evidenced by significant levels of degranulation index (36.4 ± 0.81) before the wound was applied. Degranulation index, remaining high throughout the experiment, makes it possible to draw a convincing conclusion about the chronicity of reparative processes in the experimental group.

This conclusion is also confirmed by the data of the correlation analysis of the mast cells' size and their belonging to the degranulation type (table). So, in the control, the relationship between these indicators was high, but negative or absent in its majority. And only on the first day of the inflammatory process was highly positive. From this dynamics it follows that normally in the experimental group, both physiological and reparative processes of homeostasis occur mainly with the participation of type 1 mast cells, the consumption of which was continuously replenished from the bone marrow by their predecessors. And only stress loads on the recovery processes on the 1st day of healing induced their degranulation activity, which ultimately led to a high positive correlation coefficient.

Other values of correlation coefficient were between the type of cells and their size in the experimental group of animals. In contrast to controls, correlation coefficient was mostly positive with a tendency to reach significance (on days 1 and 7) or was high reaching functional values. Therefore, the data of the correlation analysis once again argue for the high intension of the mast cells, leading to the prolongation of the recovery processes in the surgical wound in the experimental group of animals. The high synthetic activity of mast cells in the experiment explains the failure to achieve the level of significance of correlation coefficient on the above days of observation, since the sizes of type 1 cells were high, leveling out the desired dependence ($7.5 \pm 0.56 \mu\text{m}$ and $7.9 \pm 0.87 \mu\text{m}$ on the 1st and 14th days, respectively).

We have demonstrated the informativeness of the cytomorphometric method of mast cells analysis by analyzing the amplitude values along the course of reparative processes. Thus, regular amplitude dips in the size of the mast cells were found at different stages of observation. In the control, we noted this decrease of mast

cells at the beginning of the proliferative phase ($4.4 \pm 0.19 \mu\text{m}$), and an even greater decrease in the size of mast cells was at its end – on day 14 to $3.9 \pm 0.62 \mu\text{m}$. In the experimental group, the beginning of the formation of dimensional dips shifted to the inflammatory phase: on the 3rd day for type 1 mast cells – $5.7 \pm 0.43 \mu\text{m}$, for type 2 mast cells $7.5 \pm 0.17 \mu\text{m}$, and reached its maximum depth on the 7th day after surgery 4.5 ± 0.51 and $3.1 \pm 0.08 \mu\text{m}$ for mast cells type 1 and 2, respectively.

It is noteworthy that these cytomorphometric changes in the control coincided with a decrease in degranulation activity at the border between the phases of proliferation and remodeling, and in the experiment – by the end of the inflammatory phase and the beginning of the proliferative phase. As we noted above, during these periods of the wound process, there was a change in the functional tasks of the mast cells and their cellular environment. In the literature available to us, we did not find similar cytomorphometric studies of mast cells during the wound process. In this regard, in the absence of other comparative provisions, it is possible to logically explain the detected cytomorphometric failures of mast cells at these stages of the wound process only from the position of migration of new postproliferative precursors from the bone marrow into the wound area. These post-proliferative cells have minimal size ($3.1\text{--}3.5 \mu\text{m}$), since they are just beginning their synthetic activity and further differentiation. Cytologists know that the stem cells of their post-proliferative pool have a minimum size in the histological series equal to 3–5 microns (Hirofumi & Schnittger, 2010, p. 66–74). The reasons for the decrease in size are that rapidly occurring successive mitoses (3–10 or more times) the cytoplasm does not have time to recover to its tissue level, which the cell reaches with further differentiation. We have also documented this in a number

of publications. So, in recent publications, we analyzed the dynamics of cytomorphometric parameters in the blood of rats against the background of fecal peritonitis (Frolov et al., 2021, p. 365–375). We found a sharp decrease in peripheral blood recirculation of precisely small classes of lymphocytes, which were deposited in the lesions of mucous membranes.

Conclusion. Mast cells are a key regulatory factor in the wound healing process. Degranulation of mast cells for subsequent stimulation of inflammatory and reparation processes by released biologically active substances is an integral part of the compensatory-adaptive reaction of tissues during the wound process. During normal wound healing, on the 1st day mast cells degranulate predominantly to type 3, in the acute inflammatory period to type 2, and at the stages of proliferation and remodeling, type 1 mast cells predominate.

Chronic social stress alters the dynamics and functional activity of mast cells during surgical wound healing. The number of mast cells, their size and degree of degranulation increases to type 3 during the 1st week after trauma and to type 2 from the 7th to the 30th day.

Thus, the number and functional activity (degranulation and size) of mast cells can serve as a marker of the intensity of inflammatory and regenerative processes, as well as the degree of repair efficiency in wound remodeling.

Further fundamental research is needed on the regulatory properties of the mast cell secretome during wound healing under conditions of the relevance of social stress and the frequency of skin trauma for further analysis of the molecular mechanisms of regenerative processes that ensure the completeness of tissue remodeling through the search for appropriate pharmacological agents.

BIBLIOGRAPHY

- Bayat M., Vasheghani M., Razavie N., Jalili M.R. Effects of low-level laser therapy on mast cell number and degranulation in third-degree burns of rats. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2008. Vol. 45. № 6. P. 931–938. DOI: 10.1682/jrrd.2007.07.0110.
- Neuroimmune connections between corticotropin-releasing hormone and mast cells: novel strategies for the treatment of neurodegenerative diseases / P. Bhuiyan et al. *Neural Regeneration Research*. 2021. Vol. 16. № 11. P. 2184–2197. DOI: 10.4103/1673-5374.310608.
- Frolov O.K., Lytvynenko R.O., Makyeyeva L.V. Functional informativeness of lymphocytes' cytomorphometric analysis of laboratory rats' blood. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics*. 2021. Vol. 4. № 3. P. 365–375. DOI: 10.5455/jabet.2021.d136.
- Gupta M.A., Gupta A. Evaluating the role of stress in skin disease. Springer, 2017. P. 103–251. DOI: 10.1007/978-3-319-46352-0_2.
- Hirofumi H., Schnittger A. The integration of cell division, growth and differentiation. *Current Opinion in Plant Biology*. 2010. Vol. 13. № 1. P. 66–74. DOI: 10.1016/j.pbi.2009.11.001.
- Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020. № 3. P. 298–312. DOI: 10.1007/s12016-019-08729-w.
- Bioactive materials promote wound healing through modulation of cell behaviors / R. Li et al. *Advances in Science*. 2022. № 9. 2105152. DOI: 10.1002/adv.202105152.
- Makyeyeva L.V., Frolov O.K., Aliyeva O.G. Quantitative characteristics of mast cells in the course of wound healing in rats with chronic social stress. *Acta Biologica Ukrainica*. 2021. № 1. P. 34–41.
- Olejniczak I., Oster H., Ray D.W. Glucocorticoid circadian rhythms in immune function. *Seminars in Immunopathology*. 2022. № 44. P. 153–163. DOI: 10.1007/s00281-021-00889-2.
- Oskeritzian C.A. Mast cells and wound healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*. 2012. № 1. P. 23–28. DOI: 10.1089/wound.2011.0357.

Romana-Souza B., Chen L., DiPietro L.A. Repeated stress-induced crosstalk between the sympathetic nervous system and mast cells contributes to delayed cutaneous wound healing in mice. *Journal of Neuroimmunology*. 2023. № 379. 578104. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2023.578104.

Stefanski V., Peschel A., Reber S. Social stress affects migration of blood T cells into lymphoid organs. *Journal of Neuroimmunology*. 2003. Vol. 138. № 1–2. P. 17–24. DOI: 10.1016/S0165-5728(03)00076-6.

Sun X., Joost S., Kasper M. Plasticity of epithelial cells during skin wound healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2023. Vol. 15. № 5. 041232. DOI: 10.1101/cshperspect.a041232.

Theoharides T.C. The impact of psychological stress on mast cells. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020. № 125. P. 388–392. DOI: 10.1016/j.anai.2020.07.007.

Theoharis C.T. Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Experimental Dermatology*. 2017. Vol. 26. № 9. P. 751–759. DOI: 10.1111/exd.13288.

Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo / A. Trautmann et al. *Journal of Pathology*. 2000. Vol. 190. № 1. P. 100–106. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200001)190:1<100.

Watson I.B., Brüne M., Bradley A.J. The evolution of the molecular response to stress and its relevance to trauma and stressor-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016. № 68. P. 134. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.010.

Yukihiko K., Keisuke O., Akihiko I. Molecular mechanisms of mast cell development. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006. Vol. 26. № 3. P. 387–405. DOI: 10.1016/j.iac.2006.05.004.

REFERENCES

Bayat, M., Vasheghani, M., Razavie N., & Jalili, M. R. (2008). Effects of low-level laser therapy on mast cell number and degranulation in third-degree burns of rats. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 45 (6), 931–938. doi: 10.1682/jrrd.2007.07.0110.

Bhuiyan, P., Wang, Y.W., Sha, H.H., Dong H.Q., & Qian Y.N. (2021). Neuroimmune connections between corticotropin-releasing hormone and mast cells: novel strategies for the treatment of neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 16 (11), 2184–2197. doi: 10.4103/1673-5374.310608.

Frolov, O.K., Lytvynenko, R.O., & Makyeyeva, L.V. (2021). Functional informativeness of lymphocytes' cytomorphometric analysis of laboratory rats' blood. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics*, 4 (3), 365–375. doi: 10.5455/jabet.2021.d136.

Gupta, M.A., & Gupta, A. (2017). Evaluating the role of stress in skin disease. *Springer*, 103–251. doi: 10.1007/978-3-319-46352-0_2.

Hirofumi, H., & Schnittger, A. (2010). The integration of cell division, growth and differentiation. *Current Opinion in Plant Biology*, 13 (1), 66–74. doi: 10.1016/j.pbi.2009.11.001.

Komi, D.E.A., Khomtchouk, K., & Santa Maria, P.L. (2020). A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 3, 298–312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w.

Li, R., Liu, K., Huang, X., Li, D., Ding, J., Liu, B., Chenet, X. (2022). Bioactive materials promote wound healing through modulation of cell behaviors. *Advances in Science*, 9, 2105152. doi: 10.1002/advs.202105152.

Makyeyeva, L.V., Frolov O.K., & Aliyeva O.G. (2021). Quantitative characteristics of mast cells in the course of wound healing in rats with chronic social stress. *Acta Biologica Ukrainica*, 1, 34–41.

Olejniczak, I., Oster, H., & Ray, D.W. (2022). Glucocorticoid circadian rhythms in immune function. *Seminars in Immunopathology*, 44, 153–163. doi: 10.1007/s00281-021-00889-2.

Oskeritzian, C.A. (2012). Mast cells and wound healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, 1, 23–28. doi:10.1089/wound.2011.0357.

Romana-Souza B., Chen L., & DiPietro, L.A. (2023). Repeated stress-induced crosstalk between the sympathetic nervous system and mast cells contributes to delayed cutaneous wound healing in mice. *Journal of Neuroimmunology*, 379, 578104. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578104.

Stefanski, V., Peschel, A., & Reber, S. (2003). Social stress affects migration of blood T cells into lymphoid organs. *Journal of Neuroimmunology*, 138 (1–2), 17–24. doi: 10.1016/S0165-5728(03)00076-6.

Sun, X., Joost, S., & Kasper, M. (2023). Plasticity of epithelial cells during skin wound healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 15 (5), 041232. doi: 10.1101/cshperspect.a041232.

Theoharides, T.C. (2020). The impact of psychological stress on mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunology*, 125, 388–392. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.007.

Theoharis, C.T. (2017). Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Experimental Dermatology*, 26 (9), 751–759. doi: 10.1111/exd.13288.

Trautmann, A., Toksoy, A., Engelhardt, E., Bröcker E.B., & Gillitzer, R. (2000). Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo. *Journal of Pathology*, 1, 100–106. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200001)190:1<100.

Watson, I.B., Brüne, M., Bradley, A.J. (2016). The evolution of the molecular response to stress and its relevance to trauma and stressor-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 134. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.010.

Yukihiko, K., Keisuke, O., & Akihiko, I. (2006). Molecular mechanisms of mast cell development. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 26 (3), 387–405. doi: 10.1016/j.iac.2006.05.004.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2024.

Стаття прийнята до друку 22.05.2024.

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Makyeyeva L. – concept of the work, design of the work, collecting sources of article, writing the article, statistical analysis;

Frolov O. – suggesting topic of the article, reviewing the article, collecting sources of article;

Aliyeva O. – conclusions, proofreading of the text and analysis of literary sources.

Email address for correspondence with the authors:

lyudmylamakyeyeva@gmail.com

UDC 612.015.3:53:612.08(37.09)

Ganna NEVOIT

PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011; Young Researcher of the Laboratory of Population Studies, Institute of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių str., 2, Kaunas, Lithuania, LT-50009 (anevoiyt@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1055-7844

SCOPUS: 57209687325

Olena VLASOVA

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011 (dr.vlasova.olena@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4175-5341

SCOPUS: 57923945300

Mykola RYABUSHKO

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Dean of Medical Faculty № 1, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, 36011, Ukraine (ryabushko12@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3617-4542

Nataliia MOISIEIEVA

PhD, Department of Disaster and Military Medicine, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011 (natashysh@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8901-3710

SCOPUS: 57218346974

Irina ZVIAGOLSKA

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011 (zviaholska.iryana@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7531-3966

SCOPUS: 6506148457

Maksim POTYAZHENKO

MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011 (umsainua@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9398-1378

SCOPUS: 6602474465

To cite this article: Nevoit G., Vlasova O., Ryabushko M., Moisieieva N., Zviagolska I., Potyazhenko M. (2024). Mahnitoelektrokhimichna teoriia metabolizmu ta zhyttia: shcho tse take, koly vona potribna i choho vid nei ochikuvaty dlia medytsyny ta refleksoterapii (ohliad literatury) [Magnetoelectrochemical theory of metabolism and life: What is it, when is it needed and what to expect from it for medicine and reflexology (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 47–62, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-47>

**MAGNETOELECTROCHEMICAL THEORY OF METABOLISM AND LIFE:
WHAT IS IT, WHEN IS IT NEEDED AND WHAT TO EXPECT FROM IT FOR MEDICINE
AND REFLEXOLOGY (LITERATURE REVIEW)**

Actuality. This review presents the ideas of the magnetoelectrochemical theory of metabolism and life as a new paradigm of views on the fundamentals of the functioning of the human body at the nanolevel and deeper (<1nm). The authors justify the need to recognize the latest knowledge for the further progress of medicine. The article describes the prospective significance of the magnetoelectrochemical theory of metabolism for pharmacology, microbiology, internal medicine, psychiatry, surgery, and reflexology.

The aim of this study is to substantiate the paradigm-transforming value of the magnetoelectrochemical theory of metabolism and life for medicine and reflexology.

Materials and methods: general scientific and theoretical methods were used during the theoretical research.

Research results. The paradigm-transforming value of the magnetoelectrochemical theory of metabolism and life for reflexology and medicine, in particular for pharmacology, microbiology, internal diseases, psychiatry, and surgery, was substantiated.

Conclusion. *The magnetochemical theory of metabolism and life is a concept of modern scientific knowledge with great paradigm-transforming potential and important significance for fundamental medicine. It is a scientifically based basis for the further development of medicine and its branches: quantum pharmacology, quantum microbiology, bioelectronic medicine, etc., and a promising direction for the continuation of scientific research.*

Key words: *magnetochemical theory of metabolism, quantum pharmacotherapy, quantum microbiology, bioelectronic medicine, traditional medicine, reflexology.*

Ганна НЕВОЙТ

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011; молодший дослідник лабораторії епідеміологічних досліджень, Інститут кардіології Литовського університету наук про здоров'я, вул. Евеню, 2, м. Каунас, Литва, LT-50009 (anevoiyt@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1055-7844

SCOPUS: 57209687325

Олена ВЛАСОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (dr.vlasova.olena@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4175-5341

SCOPUS: 57923945300

Микола РЯБУШКО

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, декан медичного факультету № 1, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (ryabushko12@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3617-4542

Наталія МОІСЄЄВА

кандидат медичних наук, кафедра медицини катастроф та військової медицини, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (natashysh@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8901-3710

SCOPUS: 57218346974

Ірина ЗВЯГОЛЬСЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (zviaholska.iryua@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7531-3966

SCOPUS: 6506148457

Максим ПОТЯЖЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (umsainua@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9398-1378

SCOPUS: 6602474465

Бібліографічний опис статті: Невойт Г., Власова О., Рябушко М., Моїсєєва Н., Звягольська І., Потяженко М. (2024). Магнітоелектрохімічна теорія метаболізму й життя: що це таке, коли вона потрібна та чого від неї очікувати для медицини й рефлексотерапії (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 2, 47–62, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-47>

МАГНІТОЕЛЕКТРОХІМІЧНА ТЕОРІЯ МЕТАБОЛІЗМУ Й ЖИТТЯ: ЩО ЦЕ ТАКЕ, КОЛИ ВОНА ПОТРІБНА ТА ЧОГО ВІД НЕЇ ОЧІКУВАТИ ДЛЯ МЕДИЦИНИ Й РЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. *Зазначений огляд презентує ідеї магнітоелектрохімічної теорії метаболізму й життя як нової парадигми поглядів на основи функціонування тіла людини на нанорівні та глибше (<1нм). Автори обґрунтовують необхідність*

визнання новітніх знань задля подальшого прогресу медицини. У статті викладено перспективне значення магнітоелектрохімічної теорії метаболізму для фармакології, мікробіології, внутрішніх хвороб, психіатрії, хірургії та рефлексотерапії.

Мета дослідження – обґрунтувати парадигмально-трансформувальне значення магнітоелектрохімічної теорії метаболізму й життя для медицини та рефлексотерапії.

Матеріал і методи. Під час виконання теоретичного дослідження використано загальнонаукові й теоретичні методи.

Результати дослідження. Обґрунтовано парадигмально-трансформувальне значення магнітоелектрохімічної теорії метаболізму й життя для рефлексотерапії та медицини, зокрема для фармакології, мікробіології, внутрішніх хвороб, психіатрії, хірургії.

Висновки. Магнітоелектрохімічна теорія метаболізму й життя є концептом сучасних наукових знань із великим парадигмально-трансформувальним потенціалом і вагомим значенням для фундаментальної медицини, є науково обґрунтованою базою для подальшого розвитку медицини та її розділів: квантової фармакології, квантової мікробіології, біоелектронної медицини тощо, перспективним напрямом продовження наукових досліджень.

Ключові слова: магнітоелектрохімічна теорія метаболізму, квантова фармакотерапія, квантова мікробіологія, біоелектронна медицина, традиційна медицина, рефлексотерапія.

Introduction. Medicine is a transdisciplinary branch of science that develops based on the progress of fundamental sciences. The last fifty years have seen significant developments in physics. It was understood that atoms at the nanoscale and deeper (<1 nm) are conglomerates of electromagnetic fields, that all matter is formed by energy and therefore has frequency and wave characteristics simultaneously (Hübsch, 2023; Filyunova, et al., 2023; Nevoit, et al., 2023, pp. 49–66; Peacock, 2008; Nowak, 2017). The Standard Model of Particle Physics was developed (Wells, 2020; Paganini, 2023; Gaillard, et al., 1999; Chauhan, et al., 2007). Quantum physics arose and received significant development. Other quantum fields of science soon emerged: quantum chemistry (Cao, et al., 2019; Gupta, 2016), bioelectronic chemistry (Fang, et al., 2020), quantum biology (Marais, et al., 2018; Boyko & Krasnogolovets, 2003; Gibney, et al., 2021; Binhi & Rubin, 2022; Yamanouchi, 2016; Kenneth, 2014.; Davies, 2004). Views on the structure of matter have fundamentally changed and therefore medicine must also change (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2019; Mehra, 2021).

Now all sections of medicine can be expanded and supplemented with a description of aspects of the quantum level of processes (Sindhvani, & Chan, 2021; Gibney, et al., 2021; Nevoit, et al., 2023, pp. 49–66). Now medicine operates with ideas at the level of molecules and studies the chemical interactions between them. Therefore, the electrochemical paradigm of metabolism of substances in the human body is still dominant among a large number of modern scientists. However, the electrochemical paradigm of metabolism in the human body is already fundamentally outdated. This is so because chemistry is a secondary phenomenon of electromagnetism and all chemical reactions are determined by the energy state of atoms and their quantum mechanical characteristics. Biomagnetism is an integral fundamental component of biological processes in living organisms (Malmivuo, & Plonsey, 1995; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2019, p. 1117–1121).

Biomagnetism predetermines metabolic processes, regulates their course and simultaneous coordination in the human body. That is why at the present stage of development of science, the electrochemical paradigm of metabolism of substances in the human body must be changed to the magneto-electrochemical paradigm of metabolism of metabolism.

For the further development of medicine, in 2019, research work began on the biomedical conceptualization of the magneto-electrochemical theory of metabolism and life of the human body (Mintser, et al., 2020, p. 1279–1283; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2019, 2021). This was a fragment of an initiative research work on the topic and technologies for implementing a Healthy Lifestyle in patients with Noncommunicable Diseases (NCDs) based on the study of functional status (state registration number 0121U108237: UDC 613 616-056-06: 616.1/9-03). This scientific research is currently ongoing. Its final stage is the educational, scientific, research project “Bioelectronic medicine or look at medicine differently”. The implementation of this fragment involves scientists from the Poltava State Medical University (coordinator Prof. M. Potyazhenko), scientists from the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (coordinator Prof. O. Mintser), scientists from the Lithuanian University of Health Sciences (coordinators Prof. I.A. Bumblyte and Prof. A. Vainoras) according to the concluded memoranda of scientific cooperation. Scientists from Bulgaria (Prof. I. Ignatov) and doctors of scholastic medicine from Ukraine (Preventive Medicine Center of Genesis Center LLC) and Lithuania also take the initiative. The purpose of the project is to promote the development of scientific ideas of quantum medicine/bioelectronic medicine based on combining existing knowledge of orthodox medicine and traditional medicine with modern biophysical knowledge about the functioning of the human body to solve the problem of NCDs, etc. Therefore, the purpose of this scientific review is to justify the feasibility of further development of the field

of quantum medicine /bioelectronic medicine based on the introduction of the magnetochemical theory of metabolism and life into various branches of medicine.

Electromagnetic processes are the basis of the phenomenon of life of the human body. “Electromagnetism is the basis of life itself” (Hawking, 1995) and this is already an indisputable scientific fact. This is so because at the subatomic level, atoms are formed by electromagnetic field patterns/energy (fig. 1) (Nevoit, et al., 2023, p. 49–66).

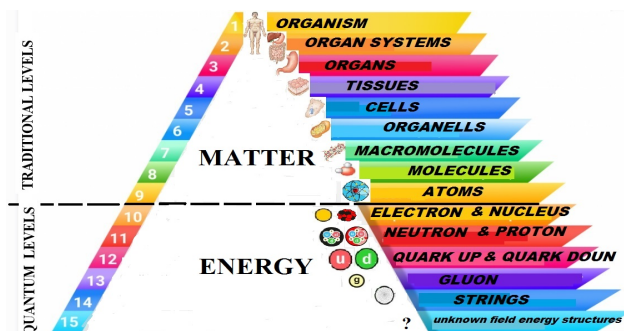


Fig. 1. Graphic representation of the structural levels of organization of the human body, taking into account modern fundamental biophysical knowledge (Nevoit, et al., 2023, p. 49–66)

To date, work on the conceptualization of the magnetochemical theory of metabolism (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023) continues. The phenomenology of the life of the human body is completely determined by electromagnetic processes at all structural levels of its hierarchical organization (fig. 2).

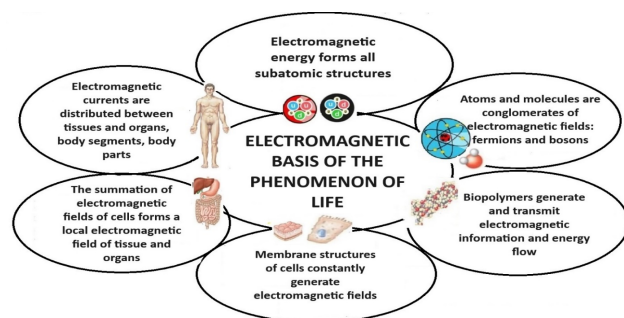


Fig. 2. Participation of electromagnetic processes in the implementation of the phenomenon of life at all structural levels of the human body

At the nanoscale and deeper (<1nm), electromagnetic energy in the form of field energy structures forms atoms of matter (Figure 2) (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023). According to modern scientific concepts, these electromagnetic

field structures are classified into fermions and bosons. The electromagnetic mechanisms of matter formation are justified by the standard model of atomic structure (Wells, 2020; Paganini, 2023; Gaillard, et al., 1999; Chauhan et al., 2007) and the laws of quantum physics (Hübsch, 2023; Filyunova, et al., 2023; Nevoit, et al., 2023, pp. 49–66; Peacock, 2008; Nowak, 2017).

At the atomic and molecular levels of the structure of matter, electromagnetic energy determines all the physical and chemical properties of atoms and molecules throughout their participation in the metabolism of substances in all processes on planet Earth and in the human body. All chemical reactions are determined by the electromagnetic parameters of atoms and occur as a result of energy exchange. Chemistry is a secondary phenomenon of electromagnetism (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023).

At the same time, in living biological organisms, electromagnetic energy makes biopolymers/chains of molecules alive. This is so because the biopolymer *in vivo* is in the environment of the electromagnetic field of a living organism and constantly receives a flow of electromagnetic energy (biochemical and informational electromagnetic signaling) from other biopolymers and through the liquid media of the body (for example, through energy-intensive liquid crystalline water structures (Nevoit, et al., 2022, p. 45–57), etc.). Placing a biopolymer molecule *in vitro* conditions interrupts the flow of this electromagnetic energy. This leads to the loss of many qualitative properties that the biopolymer had in a living organism, and it ceases to be in fact “alive”. Electromagnetic energy determines not only the structural organization of a substance, influencing the formation of its molecular lattice, but *in vivo* it is also of key importance in the formation of total electromagnetic fields, which determine the morphogenesis of tissues and the correct rapid occurrence of metabolic processes (for example, protein folding, etc.) (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023).

The electromagnetic processes at the cellular level of the human body structure are determined and manifested by the processes of generating an electromagnetic field by the membrane structures of cells (Nevoit, et al., 2022, p. 22–34).

Essentially, from a physical point of view, membranes can be considered as capacitors that generate and accumulate electrical potential. The life of a cell is completely determined by the electromagnetic processes of its membrane structures: there are no electromagnetic processes and there will be no life (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser,

Potyazhenko, & Nevoit, 2023). *In vivo* in a cell, a key role in ensuring electromagnetic processes is assigned to unique membrane structures mitochondria (San-Millán, 2023; Chen, et al., 2023). Electromagnetic processes in the inner membrane of mitochondria provide tissue respiration in the tricarboxylic acid cycle, which is a key electromagnetochemical process in ensuring the phenomenon of cell life. Mitochondrial membranes have unique quantum mechanical features of their structure, which allow them to participate in a large number of fundamentally important metabolic processes, as well as in electromagnetic signaling (Luis, et al., 2022; Mintser, et al., 2022, p. 67–74; Hyatt, & Powers, 2021).

Electromagnetic processes are involved in the functioning of deoxyribonucleic acid (DNA) molecules. There is a scientific opinion that cell DNA molecules accumulate biophotons and are the source of biophoton emission. DNA has an information density that is $1 \cdot 10^9$ higher than that of any technical solution known to date. The high density of information in DNA leads to the phenomenon of Bose-Einstein condensate and causes the capture and storage of photons. The photon energy accumulated in DNA ensures the stability of the molecule. An electromagnetic coherent cellular biological state is established in DNA in the form of a Bose-Einstein condensate: photons of the same frequency and phase are aligned with each other. It turns out that 97.98% of inactive DNA is responsible for organizing 2.02% of genetically expressed DNA. DNA also transmits genetic information in the form of electromagnetic radiation – the emission of biophotons. It has been proven that DNA generates biophotons (Vodyanoy, et al., 2015), which carry genetic information further in the cell. It has been established that DNA molecules in a cell are the source of 75% of biophotons (Yip, & Madl, 2006; Popp, 2005; Bischof, 2008; Nevoit, et al., 2023, p. 1–15). Thus, DNA transmits information in the form of electromagnetic energy in the form of biophotons into streams of electromagnetic energy that arise on the membrane structures of the cell during the processes of their depolarization and repolarization. Thanks to this, the electromagnetic field of the cell receives an information component specific to it. The source of this information for the electromagnetic field of a cell is biophoton signaling from its DNA molecules. This is a very important fundamental aspect, the study of which continues. Physicists have proven the fact that information is converted into energy (Toybe, et al., 2010) and have proven the equivalence of energy and information (Szilard, 1929). At the same time, the fact has been established that the design of DNA strands corresponds to proven physical concepts as an energy generator that carries information (Vodyanoy, et al., 2015).

Frequency-wave processes and electromagnetic fields of individual cells merge and form the total resulting zones of electromagnetic fields of individual tissues, and then the body as a whole. The functioning of organs and organ systems is directly related and determined by electromagnetochemical aspects. The electromagnetic activity of organs has been sufficiently studied. Research on the electromagnetic activity of the brain (Gross, 2019; Rayi, & Murr, 2022; Soufneyestani, et al., 2020) and heart (Castaldo, et al., 2019; Brisinda, et al., 2023; Her, et al., 2023) has long been at the forefront of science. This was due to their importance in ensuring the life of the human body. Many scientific works have been related to the electrical activity of the digestive organs (Chen, et al., 1993; Ching, & Tan, 2012; Du, et al., 2018), urinary excretion (Kinder, et al., 1998), striated muscles (Kane & Oware, 2012), vision and hearing (Galldiks & Haupt, 2008; Shimura, et al., 2023; Rüschemschmidt, et al., 2022). A large layer of scientific research has been devoted to research into the electromagnetic properties of skin (Birgersson, 2012; Yang et al., 2022; Zhang et al., 2022). Today it is absolutely clear that from a biophysical perspective, life is “a process of magnetoelectric activation of biomolecules, which triggers and ensures their biochemical activity and ensures structural integrity in the collective interaction of molecules of the whole organism (Mintser, Potyazhenko & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023). Life can be defined as “a mode of electromagnetic existence of protein bodies”. Therefore, the phenomena of life and health should now be described as a state of presence of adequate (which ones will have to be specified in the future) levels of the flow of magnetoelectric energy processes between biomolecules. This is objectively manifested at the macro level by the normal level of metabolism, the functioning of tissues and organs of the human body.

For a long time, the electromagnetic activity of the central and peripheral nervous systems was associated with the provision and regulation of all motor and metabolic processes at the organismal level of organization of the human body. The important role of the nervous system in coordinating functional activity and in the formation of functional connections in the body is reflected in the doctrine of dermatomes, sclerotomes, viscerotomes (Whitman, et al., 2024; Kooloos & Vorstenbosch, 2013; Keynes, 2018; Sikdar et al., 2023). However, there remain a number of significant and fundamental aspects of the functioning of the body that cannot be explained solely by the role of the nervous system in them. For example, the speed of nerve impulse transmission cannot ensure the

existing rapid metabolic response and regulation of many complex processes such as protein folding, etc. The presence on the skin of a specific system of areas of abnormally increased electrical conductivity, which persists for some time even after the death of a person, also cannot be explained from the standpoint of the exclusive role of the nervous system in the regulation of electromagnetic processes at the level of the entire body. Thus, there is a large layer of unexplained facts about the functioning of the human body, which require continued study by fundamental science and medicine. Extrapolation of the ideas of magnetochemical theory to existing fundamental knowledge can solve many complex problems and scientifically explain previously unexplained phenomena.

Magnetochemical theory of metabolism and pharmacology. Magnetochemical theory changed ideas about the human body. Now it is clear that according to the universal law of frequency-wave dualism, each component of any hierarchical level of the structure of the human body (atom, molecule, biopolymer, cell, tissue, organ, organism) can be described in the particle and wave model. Therefore, in addition to mass and size, frequency-wave physical parameters of the description are also characteristic for each component of the body structure (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023). Thus, everything has an oscillating frequency in Hertz (Hz). And this is true not only for the constituent components of the human body, but also for pharmacological drugs. Each molecule of a pharmacological drug at the subatomic level of structure is a conglomerate of electromagnetic fields and can be described in a wave model. Therefore, each atom and molecule of a pharmacological agent has its own characteristic frequency in Hz, and they form a unique specific frequency for a particular pharmacological drug. These new ideas are the basis for the further development of quantum pharmacology and the study of the features of quantum mechanical interaction of pharmacological agents with cells of the human body. The famous Ukrainian pharmacologist I. Chekaman wrote about the importance of the development of quantum pharmacology back in 2010 (Chekman, 2010).

There is also the possibility of creating bioelectronic drugs (Ganzer & Sharma, 2019). Quantum pharmacology research continues (Gadanec et al., 2023).

Magnetochemical theory of metabolism and microbiology. The adult human body consists of an average of thirty trillion cells. Moreover, of all the cells in the human body, only 43% are human cells (Rackaityte, & Lynch, 2020; Ursell, et al., 2012). The

remaining cells are foreign microorganisms that inhabit the human body as microbiota. The law of frequency-wave duality is valid for all atoms. Therefore, microorganisms also have their own characteristic frequencies in hertz. The frequency characteristics of microorganisms have already been partially studied (Sylver, 2011; Vértesi, 2004, 2010). This opens up new prospects for studying the quantum mechanical and frequency characteristics of microorganisms. Now a section of quantum microbiology can be created as well. Knowledge of the frequency parameters of microorganisms can facilitate their diagnosis because it will be possible to use *in vivo* radiofrequency diagnostic methods for this. Зная частотные параметры микроорганизмов можно производить их уничтожение *in vivo* в теле человека методом биорезонансного воздействия (Clark, 2011; Filyunova, et al., 2023). This opens up new promising ways for humanity to overcome bacterial resistance. An important scientific aspect for microbiology is the study of the mechanisms of communication of microorganisms with human cells and the role of electromagnetic signaling processes in this.

Magnetochemical theory of metabolism and internal diseases. The human body is a complex single multi-level system that functions as a single whole. The implementation of knowledge of magnetochemical theory in the section of internal diseases will provide a deeper study and understanding of the issues of intercellular electromagnetic communication. This will contribute to the understanding of exactly how organs influence each other by exchanging electromagnetic energy flows through the nervous system, through the fascial system and the role of biophotons in this (VanWijk, 2001; Popp et al., 1992; Niggli, 2014) and through the primary vascular system/energy channel system (Vodyanoy, et al., 2015; Suissa & Friedman, 2021) in the concept of traditional medicine. This will allow us to reach a qualitatively higher level of understanding of the essence of the phenomenon of NCDs comorbidity. The magnetochemical theory of metabolism and understanding of the role of magnetoelectric processes in the occurrence and progression of diseases of internal organs is the basis for creating sections of the quantum pathogenesis of disease for specific nosologies (Nevoit, et al., 2023, p. 49–66).

This will solve the medical and social problem of many NCDs, and primarily cardiovascular diseases and oncology. For example, the new hypotheses we are developing for the pathogenesis of hypertension are associated with aspects of disruption of electromagnetic biophotonic signaling at the level of the intercellular

space as a result of excessive accumulation of metabolic products and toxins. A new hypothesis for the occurrence of cancer also includes a violation of electromagnetic signaling between cells in the pathogenesis. As a result of the absence or strong weakening of local biophoton signaling from DNA, the influence of the biological field from cells with normal DNA is weakened. As a result, in the zone of weakening of the normal electromagnetic signal, atypical cells begin to develop, creating their own atypical electromagnetic field, etc. Today other scientists are thinking in this direction (Levin, 2014, 2021).

The presence of appropriate equipment and knowledge of the frequency parameters of molecules of vitamins, microelements, hormones, proteins, fats, carbohydrates, and physiological processes can allow the doctor to conduct a quick non-invasive diagnosis *in vivo* (Dörfler, 2002) during an objective examination of the patient. The study of biophotons as a parameter of the functional state of the human body and an indicator of the level of tissue metabolism is also a promising (Nevoit, et al. 2020, p. 107–111). This will simplify and increase the information content of the doctor's diagnostic work. Knowledge of the functioning frequencies of organ cells is the basis for correcting their disorders using special physiotherapeutic equipment (Brugemann, 1993; Adair, 2002.). This can be an important effective addition to complex therapy for diseases of human internal organs. There are studies on the effectiveness of frequency-wave bioresonance effects on pathologies of human internal organs (Dartsch & Heimes, 2022; Datta-Chaudhuri, et al., 2021; Kanashiro, et al., 2018; Kirsever, et al., 2022). Bioelectronic medicine is a promising direction in the treatment of diseases of internal organs (Olofsson & Tracey, 2017; Sevcencu, 2022; Singh, et al., 2022; Wild, 2003, 2009; Cherkasova, et al., 2021).

Magnetochemical theory of metabolism and psychiatry. The electrical activity and magnetic activity of the brain (Gross, 2019) are very well studied. The mental state of a person is associated with the generation of electromagnetic processes in the neurons of his brain (Buzsaki, 2011; Buzsáki & Watson, 2012). Therapeutic effects of frequencies on the brain are already used as an official therapeutic method in many countries (Basar & Bullock, 2012; Won, et al., 2020). It is important that these methods can effectively treat depression (Muresan, et al., 2021; Muresan, et al., 2022).

More complex issues for science are understanding the mechanisms of the functions of higher nervous activity in humans. It is anticipated that these issues will be resolved by using the scientific apparatus of quantum physics. The concepts of magnetochemical theory can explain the existence of psychosomatic pathologies

(Zhdan, et al., 2011), and this will contribute to the search for new possibilities for their treatment.

Magnetochemical theory of metabolism and surgery. Laser technologies are officially used in surgery many countries (Wu, et al., 2022; Gunalan & Mattos, 2023). However, knowledge of the magnetochemical theory of metabolism can be used for postoperative management of patients. Using frequency wave treatment methods, tissue repair processes in the surgical area can be accelerated and the general metabolic condition of the patient can be improved. All this can increase the survival rate of patients after surgery. This is especially important during major abdominal surgeries.

Frequency wave therapy methods can be used in complex pain treatment (Arneja, A.S., et al., 2016; Marcia & Saba, 2017; Abdulla, et al., 2019; Alzayed & Alsaadi, 2020; Barassi, et al., 2020; Trofè et al., 2023). This also increases the effectiveness of patient treatment and is a practical confirmation of the validity of the magnetochemical theory of metabolism and life.

Magnetochemical theory of metabolism and reflexology. The ideas of the magnetochemical theory of metabolism of substances in the human body are of great importance for reflexology. The fact is that the implementation of new biophysical knowledge about electromagnetic cellular signaling expands the understanding of the possibilities of intercellular communication in the human body and can explain from a scientific point of view the therapeutic effects of traditional medicine (acupuncture, homeopathy, etc.).

At the beginning of the twentieth century, the existence of a morphological substrate of the system of energy channels/meridians of the human body was finally proven, which was called the "Primary Vascular System" (Vodyanoy, et al., 2015; Suissa & Friedman, 2021). However, the integration of this new knowledge into modern science did not occur (Stefanov, 2022). This can be explained by the existence of a scientific gap between the knowledge of traditional medicine and the knowledge of orthodox medicine. In modern medical science, no medical-biological theory has not been developed that can logically explain the existence of energy meridians in the human body and fit this into the existing paradigm of ideas about the functioning of the human body. Now, thanks to the ideas of the magnetochemical theory of metabolism, the medical biological concept of biophotonic signaling is being developed. This concept combines existing medical knowledge and the ideas of traditional medicine about the existence of energy channels in the human body. Thanks to this, the scientific paradox regarding the

acceptance of scientific data about the existence of the primary vascular system in the bodies of humans and mammals will be resolved. This is very important and promising, since it will allow us to finally establish in science another new anatomical and morphofunctional system of the body – the energy system/primary vascular system (Potyazhenko & Nevoit, 2019).

Discussion. The correctness of any theory is justified by a large number of previous observations and confirmed in practice. The magnetochemical theory of metabolism and life is the sublimated result of scientific research over the past 250 years since the discovery of electricity and magnetism. Therefore, the magnetochemical theory of metabolism and life (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023) is the result of the scientific work of many thousands of scientists over several centuries, which has been generalized at the present stage (Potyazhenko & Nevoit, 2019).

The magnetochemical theory of metabolism and life was formulated as a result of extrapolation of existing biophysical knowledge to medical knowledge about the structure and functioning of the human body. The result of this was the formulation of postulates (Nevoit, 2021, p. 203–209, 229–233; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021; Mintser et al., 2022, p. 232–246; Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2023).

The magnetochemical theory of metabolism and life has been confirmed in practice. It is consistent with all magnetic and electrical processes known to science in the human body. This theory does not contradict the existing scientific paradigm of the functioning of the human body, but only complements it, enabling science to explain the inexplicable phenomena of the functioning of the human body.

The monograph “Magnetochemical theory of metabolism”, which was written by Ukrainian Scientists

O. Mintser, M. Potyazhenko, G. Nevoit (Mintser, Potyazhenko, & Nevoit, 2021) received positive reviews from famous scientists of Ukraine (Boyko, 2022; Gulyar, 2022; Kolbun, 2022).

The practical significance and value of the magnetochemical theory of metabolism lies in the fact that it is a modern fundamental basis for the further progress of medicine and scientific research in many areas of medicine. It explains the behavior and chemical activity of molecules *in vivo*, which differs in fact from their activity *in vitro*. It explains the behavior of each cell in the human body and how each cell knows how it should develop, as well as the consistency and coherence of the simultaneous occurrence of a large number of chemical reactions and metabolic processes in the body. Therefore, the time has come to change the paradigm of thinking of doctors to the magnetochemical theory of metabolism and life.

Conclusion. 1. The magnetochemical theory of metabolism and life is a concept of modern scientific knowledge with great paradigm-transforming potential and important significance for fundamental medicine.

2. The magnetochemical theory of metabolism is a scientifically based basis for the further development of medicine and its branches: quantum pharmacology, quantum microbiology, bioelectronic medicine, etc.

3. The magnetochemical theory of metabolism is a new promising direction for continued scientific research.

Research work towards using the ideas of magnetochemical theory in the field of scientific research continues. In our opinion, one of the promising areas of the magnetochemical theory of metabolism is research into the biophotonics of the human body and the role of biophotons in intercellular communication in health and in pathology of internal organs.

BIBLIOGRAPHY

Effects of pulsed low-frequency magnetic field therapy on pain intensity in patients with musculoskeletal chronic low back pain: study protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial / F.A. Abdulla et al. *BMJ Open*. 2019. № 9 (6). e024650. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024650>.

Adair R.K. Vibrational resonances in biological systems at microwave frequencies. *Biophysical Journal*. 2002. Vol. 82. № 3. P. 1147–1152. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75473-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75473-8).

Alzayed K.A., Alsaadi S.M. Efficacy of Pulsed Low-Frequency Magnetic Field Therapy on Patients with Chronic Low Back Pain: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Asian Spine J*. 2020. № 14 (1). P. 33–42. <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0043>.

Electromagnetic fields in the treatment of chronic lower back pain in patients with degenerative disc disease / A.S. Arneja et al. *Future Sci OA*. 2016. № 2 (1). FSO105. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0019>.

Fibromyalgia and therapeutic integration: role of quantum medicine / G. Barassi et al. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020. № 34 (3). P. 1193–1197. <https://doi.org/10.23812/20-165-L-31>.

Basar E., Bullock T.H. Induced Rhythms in the Brain. Textbook. Birkhauser Boston INC International Concepts. 483 pages. 2012.

Binhi V.N., Rubin A.B. Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*. 2022. № 11 (2). P. 274. <https://doi.org/10.3390/cells11020274>.

Birgersson U. Electrical impedance of human skin and tissue alterations: PublMathematical modeling and measurements. Karolinska Institutet. Printed by Universitetsservice-AB, Ulrik Birgersson, 2012.

- Bischof M. Biophotonen – Das Licht in unseren Zellen. Zweitausendeins, 2008. 522 p.
- Бойко В.В., Красноголовцев М.А. Квантовобіологічна теорія. Харків : Факт, 2003. 967 с.
- Бойко В.В. Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцер, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин» у двох томах. *Український медичний часопис*. 2022. № 4 (150). С. 111.
- Brisinda D., Fenici P., Fenici R. Clinical magnetocardiography: the unshielded bet-past, present, and future. *Front Cardiovasc Med*. 2023. № 10. 1232882. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1232882>.
- Brugemann H. Bioresonance, Multiresonance Therapy (BrT: New, Forward-Looking Forms of Therapy With Ultrafine Body Energies & Environmental Signals.) *Documentation on Theory and Practice*. 1993. Vol. 1. 277 p.
- Buzsáki G., Watson B.O. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012. № 14 (4). P. 345–367. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki>.
- Buzsaki G. Rhythms of the Brain. Textbook. Oxford University Press, 2011. 404 pages.
- Quantum Chemistry in the Age of Quantum Computing / Y. Cao et al. *Chem. Rev*. 2019. № 119 (19). P. 10856–10915. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00803>.
- Ultra-short term HRV features as surrogates of short term HRV: a case study on mental stress detection in real life. *BMC Med. Inform / R. Castaldo et al. Decis. Mak*. 2019. № 19. P. 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0742-y>.
- Chauhan B.C., Picariello M., Pulido J., Torrente-Lujan E. Quark-Lepton Complementarity, Neutrino and Standard Model Data Predict ($\theta_{13} \text{PMNS} = 9+1-2$). *European Physical Journal*. 2007. Vol. C50. № 3. P. 573–578.
- Чекман І.С. Квантова фармакологія новий напрям у лікуванні. *Наука та інновації*. 2010. Вип. 6. № 2. С. 29–35.
- Chen J., McCallum R.W., Richards R. Frequency components of the electrogastrogram and their correlations with gastrointestinal contractions in humans. *Med. Biol. Eng. Comput*. 1993. № 31. P. 60–67. <https://doi.org/10.1007/BF02446895>.
- Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig Transduct Target Ther*. 2023. № 8. P. 333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>.
- Cellular effects of terahertz waves / O.P. Cherkasova et al. *J. Biomed. Opt*. 2021. № 26 (9). 090902. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.9.090902>.
- Ching S.S., Tan Y.K. Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J. Gastroenterol*. 2012. № 18 (33). P. 4585–4592. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4585>.
- Clark H.R. The Cure For All Diseases. United States by New Century Press, 2011. 655 p.
- Dartsch P.C., Heimes D. Bioresonance According to Paul Schmidt (BaPS) and its Beneficial Effects on the Integrity of the Intestinal Barrier in vitro. *Adv. Bioeng Biomed. Sci. Res*. 2022. № 5 (3). P. 180–185.
- The Fourth Bioelectronic Medicine Summit “Technology Targeting Molecular Mechanisms”: current progress, challenges, and charting the future / T. Datta-Chaudhuri et al. *Bioelectron Med*. 2021. № 7 (1). P. 7. <https://doi.org/10.1186/s42234-021-00068-6>.
- Davies P.C.W. Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *BioSystems*. 2004. № 78. P. 69–79.
- Dörfler S. Neue Lebenskraft durch Bioresonanz. Diagnose, Therapie, Lebensweise. SIMONDO Gesundheitservice, 2002. 110 p.
- A mathematical model of bowel sound generation / X. Du et al. *J. Acoust. Soc. Am. Dec*. 2018. № 144 (6). EL485. <https://doi.org/10.1121/1.5080528>.
- Recent advances in bioelectronics chemistry / Y. Fang et al. *Chem. Soc. Rev*. 2020. № 49 (22). P. 7978–8035. <https://doi.org/10.1039/d0cs00333f>.
- Filyunova O., Nevoit G., Potyazenko M., Vainoras A. Bioelectronic Medicine for sports: justification of biophysical mechanisms and clinical feasibility of use. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*. 2023. № 3. P. 63–72. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-63>.
- Existence of Quantum Pharmacology in Sartans: Evidence in Isolated Rabbit Iliac Arteries / L.K. Gadanec et al. *Int. J. Mol. Sci*. 2023. № 24. 17559. <https://doi.org/10.3390/ijms242417559>.
- Gaillard M.K., Grannis P.D., Sciulli F.J. The Standard Model of Particle Physics. *Reviews of Modern Physics*. 1999. № 71 (2). S. 96–111.
- Galldiks N., Haupt W.F. Diagnostic value of the electromyography of the extraocular muscles. *Clin. Neurophysiol*. 2008. № 119 (12). P. 2785–2788. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.08.026>.
- Ganzer P.D., Sharma G. Opportunities and challenges for developing closed-loop bioelectronic medicines. *Neural. Regen. Res*. 2019. № 14 (1). P. 46–50. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243697>.
- Toward nanobioelectronic medicine: Unlocking new applications using nanotechnology / S. Gibney et al. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol*. 2021. № 13 (3). P. e1693, <https://doi.org/10.1002/wnan.1693>.
- Gross J. Magnetoencephalography in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron*. 2019. № 2 (104). P. 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.001>.
- Гуляр С.О. Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцера, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин. Концептуалізація. Буковинський медичний вісник. 2022. № 3. С. 103.
- Gunalan A., Mattos L.S. Towards OCT-Guided Endoscopic Laser Surgery-A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 11. № 13(4). P. 677. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040677>.
- Gupta V.P. Principles and Applications of Quantum Chemistry, V.P. Gupta-Academic Press, 2016.
- Hawking S. A Brief History of Time: From the Big Bang to Black Holes. Transworld Pub. ; Book Club edition, 1995. 240 p.
- Magnetocardiography for the detection of myocardial ischemia / A.Y. Her et al. *Front Cardiovasc Med*. 2023. № 10. P. 1242215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242215>.
- Hübsch T. Advanced Concepts in Particle and Field Theory. Cambridge University Press, 2023.
- Hyatt H.W., Powers S.K. Mitochondrial Dysfunction Is a Common Denominator Linking Skeletal Muscle Wasting Due to Disease, Aging, and Prolonged Inactivity. *Antioxidants*. 2021. № 10. P. 588. <https://doi.org/10.3390/antiox10040588>.
- Kanashiro A., Shimizu Bassi G., de Queiróz Cunha F., Ulloa L. From neuroimmunomodulation to bioelectronic treatment of rheumatoid arthritis. *Bioelectron. Med. (Lond.)*. 2018. № 1 (2). P. 151–165. <https://doi.org/10.2217/bem-2018-0001>.

- Kane N.M., Oware A. Nerve conduction and electromyography studies. *J Neurol.* 2012. № 259 (7). P. 1502–1508. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6497-3>.
- Kenneth M.M. Jr. Using Quantum Mechanical Approaches to Study Biological Systems. *Acc. Chem. Res.* 2014. № 47 (9). P. 2804–2811.
- Keynes R. Patterning spinal nerves and vertebral bones. *J. Anat.* 2018. № 232 (4). P. 534–539. <https://doi.org/10.1111/joa.12714>.
- Kinder M.V., van Waalwijk van Doorn E.S., Gommer E.D., Janknecht R.A. A non-invasive method for bladder electromyography in humans. *Arch Physiol Biochem.* 1998. № 106 (1). P. 2–11. <https://doi.org/10.1076/apab.106.1.2.4393>.
- Kirsever E., Kiziltan H.S., Yilmaz R. Palliative effects of bioresonance therapy with or without radiotherapy or chemotherapy on cancer patients. *International Journal of Radiation Research.* 2022. № 20 (1). P. 43–48. <https://doi.org/10.52547/ijrr.20.1.7>.
- Колбун М.Д. Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцер, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин. Концептуалізація», том 1. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Бюлетень Української медичної стоматологічної академії.* 2022. № 2 (22). С. 134–135.
- Kooloos J.G., Vorstenbosch M.A. A tool for teaching three-dimensional dermatomes combined with distribution of cutaneous nerves on the limbs. *Anat. Sci. Educ.* 2013. № 6 (4). P. 277–280. <https://doi.org/10.1002/ase.1354>.
- Levin M. Endogenous bioelectrical networks store non-genetic patterning information during development and regeneration. *J. Physiol.* 2014. № 592 (11). P. 2295–2305. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271940>.
- Levin M. Bioelectric signaling: Reprogrammable circuits underlying embryogenesis, regeneration, and cancer. *Cell.* 2021. № 184 (8). P. 1971–1989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.034>.
- Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies / A.V. Luis et al. *Mitochondrion.* 2022. № 63. P. 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.12.006>.
- Malmivuo J., Plonsey R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields.* NY : Oxford University Press, 1995. 641 p.
- The future of quantum biology / A. Marais et al. *J.R. Soc. Interface.* 2018. № 15 (148). 20180640. <https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0640>.
- Marcia S., Saba L. *Radiofrequency Treatments on the Spine.* Springer International Publishing, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41462-1>.
- Mehra J. Quantum Mechanics and the Explanation of Life: The inclusion of human consciousness in quantum physics recognizes mind as the primary reality: Will a new science arise that can harmonize quantum physics and biology? *American Scientist.* 2021. № 61 (6). P. 722–728.
- Informational analytical representations of the Magnetochemical Theory of metabolism, life and health / O. Mintser et al. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2022. Vol. 7. № 6. P. 232–246. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.232>.
- Mintser O.P., Potyazhenko M.M., Nevoit G.V. Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the development of methodology and prospects are at the present scientific stage. *Wiadomości Lekarskie.* 2019. № 5 (II). P. 1117–1121. <https://doi.org/10.36740/WLEK201905231>.
- Mintser O.P., Potyazhenko M.M., Nevoit G.V. Magnetochemical Theory of Metabolism. Volume 1 Conceptualization, monograph. in 2 volumes, Kyiv-Poltava : Interservice, 2021. 351 p.
- Mintser O., Potyazhenko M., Nevoit G. Informational analytical representations of the magneto-electrochemical theory of life and health. *Journal of Applied Interdisciplinary Research.* 2023. № 2. P. 91–98.
- Мінцер О.П., Невоїт Г.В., Потяженко М.М. Мітохондріальна дисфункція у загальному континуумі неінфекційних захворювань із позиції системної медицини. Частина I. Огляд літератури і результати теоретичного дослідження. *Український медичний часопис.* 2022. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227281>.
- The study of the electromagnetic component of the human body as a diagnostic indicator in the examination of patients with Non-Communicable diseases: problem statement / O.P. Mintser et al. *Wiadomości Lekarskie.* 2020. № 6 (73). P. 1279–1283. <https://doi.org/10.36740/WLEK202006139>.
- Bioresonance therapy may treat depression / D. Muresan et al. *J. Med. Life.* 2021. № 14 (2). P. 238–242. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0008>.
- Bioresonance, an alternative therapy for mild and moderate depression / D. Muresan et al. *Exp. Ther. Med.* 2022. № 23 (4). P. 264. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11190>.
- Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: towards the concept of Bioelectronic Medicine / G. Nevoit et al. *Journal of Complexity in Health Sciences.* 2023. Vol. 6. № 2. P. 49–66. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23867>.
- Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of biophotons / G. Nevoit et al. *Journal of Complexity in Health Sciences.* 2023. № 1 (6). P. 1–15. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23443>.
- Nevoit G., Bumblyte I.A., Potyazhenko M., Mintser O. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of water. *Journal of Complexity in Health Sciences.* 2022. № 2 (5). P. 45–57. <https://doi.org/10.21595/chs.2022.23089>.
- Nevoit G., Bumblyte I.A., Potyazhenko M., Mintser O. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of cell membranes. *Journal of Complexity in Health Sciences.* 2022. № 1 (5). P. 22–34. <https://doi.org/10.21595/chs.2022.22787>.
- Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: towards the concept of Bioelectronic Medicine / G. Nevoit et al. *Journal of Complexity in Health Sciences.* 2023. № 6 (2). P. 49–66. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23867>.

Невойт Г.В. Магнітоелектрохімічна концепція обміну речовин: постулати і основні висновки. Частина 1. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Бюлетень Української медичної стоматологічної академії*. 2021. № 1 (21). С. 203–209. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.203>.

Невойт Г.В. Магнітоелектрохімічна концепція обміну речовин: постулати і основні висновки. Частина 2. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Бюлетень Української медичної стоматологічної академії*. 2021. № 2 (21). С. 229–233. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.203>.

Nevoit G.V., Potyazenko M.M., Mintser O.P., Babintseva L.Yu. Electro-photonic Emission Analysis and Hardware-software Recording of Heart Rate Variability during an Objective Structured Clinical Examination. *World of Medicine and Biology*. 2020. № 74 (4). P. 107–111. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-107-111>.

Niggli H.J. Biophotons: Ultraweak Light Impulses Regulate Life Processes in Aging. *J. Gerontol. Geriat. Res.* 2014. № 3. P. 2. <https://doi.org/10.4172/2167-7182.1000143>.

Nowak R. Theoretical Concepts of Quantum Mechanics, Scitus Academics. 2017.

Olofsson P.S., Tracey K.J. Bioelectronic medicine: technology targeting molecular mechanisms for therapy. *J. Intern. Med.* 2017. № 282 (1). P. 3–4. <https://doi.org/10.1111/joim.12624>.

Paganini P. Fundamentals of Particle Physics: Understanding the Standard Model, Cambridge University Press, 2023.

Peacock K.A. The Quantum Revolution, Greenwood: Publishing Group. 2008.

Popp F.A. Die Botschaft der Nahrung. Zweitausendeins, 2005. 181 p.

Popp F.-A., Li K.H., Gu Q. Recent Advances in Biophoton Research and its Applications, World Scientific Publishing – Singapore, 1992.

Потяженко М.М., Невойт А.В. Энергетическая система человека в свете современных физико-биологических знаний, концепций и гипотез. *Український медичний часопис*. 2019. № 4 (II). С. 24–29. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.132.161372>

Rackaityte E., Lynch S.V. The human microbiome in the 21st century. *Nat. Commun.* 2020. № 1. P. 5256. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18983-8>.

Rayi A., Murr N.I. Electroencephalogram. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

Rüschenschmidt H., Volk G.F., Anders C., Guntinas-Lichius O. Electromyography of Extrinsic and Intrinsic Ear Muscles in Healthy Probands and Patients with Unilateral Postparalytic Facial Synkinesis. *Diagnostics (Basel)*. 2022. № 12 (1). P. 121. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010121>.

San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants*. 2023. № 12. P. 782. <https://doi.org/10.3390/antiox12040782>.

Sevcencu C. Single-interface bioelectronic medicines-concept, clinical applications and preclinical data. *J. Neural. Eng.* 2022. № 19 (3). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac6e08>.

Shimura M., Mizumoto A., Xia Y. Multipoint surface electromyography measurement using bull's-eye electrodes for wide-area topographic analysis. *J. Physiol. Anthropol.* 2023. № 42. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s40101-023-00342-3>.

A model for personalized diagnostics for non-specific low back pain: the role of the myofascial unit. *Front / S. Sikdar et al. Pain. Res. (Lausanne)*. 2023. № 4. 1237802. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1237802>.

Sindhvani S., Chan W.C.W. Nanotechnology for modern medicine: next step towards clinical translation. *J. Intern. Med.* 2021. Vol. 290 (3). P. 486–498. <https://doi.org/10.1111/joim.13254>.

Singh A.K., Awasthi R., Malviya R. Bioelectronic medicines: Therapeutic potential and advancements in next-generation cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2022. Vol. 1877 (6). 188808. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188808>.

Soufineyestani M., Dowling D., Khan A. Electroencephalography (EEG) Technology Applications and Available Devices. *Appl. Sci.* 2020. № 10. P. 7453. <https://doi.org/10.3390/app10217453>.

Stefanov M. Primo Vascular System: Before the Past, Bizarre Present and Peek After the Future. *J. Acupunct Meridian Stud.* 2022. № 15 (1). P. 61–73. <https://doi.org/10.51507/j.jams.2022.15.1.61>.

Suissa J.S., Friedman W.E. From cells to stems: the effects of primary vascular construction on drought-induced embolism in fern rhizomes. *New Phytol.* 2021. Vol. 232. P. 2238–2253. <https://doi.org/10.1111/nph.17629>.

Sylver N. The Rife Handbook of Frequency Therapy and Holistic Health Hardcover, Desert Gate, 2011. 768 p.

Szilard L. On the decrease of entropy in thermodynamic system by intervention of intelligent beings. *Zeitschrift für Physik*. 1929. № 53. P. 840e856.

Experimental demonstration of information-to-energy conversion and validation of the generalized Jarzynski equality / S. Toybe et al. *Nature Physics*. 2010. № 6. P. 988–e992.

Effect of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) on Muscular Activation during Cycling: A Single-Blind Controlled Pilot Study / A. Trofè et al. *Healthcare (Basel)*. 2023. № 11 (6). P. 922. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060922>.

Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr. Rev.* 2012. Vol. 70. № 1. S. 38–44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>.

VanWijk R. Bio-photons and Bio-communication. *Journal of Scientific Exploration*. 2001. Vol. 15. № 2. P. 183–197.

Vértesi C. Infectious Disease Treatment with Radio Frequency Resonance. Washington : Alterra, 2004. 316 p.

Vertesi C. The Use of Radiofrequency in the Medicine. Revised by Dr. K Eszto. Budapest, 2010. 655 p. URL: https://zappertech-nology.eu/Vertesi%20_The%20use%20of%20Frequency%20V1.pdf.

Vodyanoy V., Pustovyy O., Globa L., Sorokulova I. Primo-Vascular System as Presented by Bong Han Kim. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2015. 361974. <https://doi.org/10.1155/2015/361974>.

Wells J.D. Discovery Beyond the Standard Model of Elementary Particle Physics, In Springerbriefs in Physics Ser.; Springer : Nature Switzerland AG, 2020.

Whitman P.A., Launico M.V., Adigun O.O. Anatomy, Skin, Dermatomes. [Updated 2023 Oct 24]. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535401/>.

Wild C. Bioresonance therapy for allergies, atopic dermatitis, non-organic gastrointestinal complaints, pain and rheumatic diseases: Systematic Review. Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, Vienna, 2009. 26 p.

Will R.D. Terapia de biorresonancia. La medicina del siglo XXI Ediciones Obelisco S.L., 2003.

Won S.M., Song E., Reeder J.T., Rogers J.A. Emerging Modalities and Implantable Technologies for Neuromodulation. *Cell*. 2020. № 181 (1). P. 115–135. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.054>.

Is high intensity laser therapy more effective than other physical therapy modalities for treating knee osteoarthritis? / M. Wu et al. *A systematic review and network meta-analysis*. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022. № 9. 956188. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.956188>.
Yamanouchi K. Quantum Mechanics of Molecular Structures, Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2016.

Breathable Electronic Skins for Daily Physiological Signal Monitoring / Y. Yang et al. *Nano-Micro Lett*. 2022. № 14. P. 161. <https://doi.org/10.1007/s40820-022-00911-8>.

Yip M., Madl P. The Light of Life. *Biophotonics*. 2006. № 6. P. 303–311. URL: biophysics.sbg.ac.at/home.htm.

On-skin ultrathin and stretchable multifunctional sensor for smart healthcare wearables / S. Zhang et al. *npj Flex Electron*. 2022. № 6. C. 11. <https://doi.org/10.1038/s41528-022-00140-4>.

Ждан В.М., Кайдашев І.П., Невойт Г.В. Психосоматичні розлади в практиці лікаря інтерніста : навчальний посібник. Полтава, 2011, 344 с.

REFERENCES

Abdulla, F.A., Alsaadi, S., Sadat-Ali, M., Alkhamis, F., Alkawaja, H., & Lo, S. (2019). Effects of pulsed low-frequency magnetic field therapy on pain intensity in patients with musculoskeletal chronic low back pain: study protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 9 (6), e024650. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024650>.

Adair, R.K. (2002). Vibrational resonances in biological systems at microwave frequencies. *Biophysical Journal*, 82, 3, 1147–1152. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75473-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75473-8).

Alzayed, K.A., & Alsaadi, S.M. (2020). Efficacy of Pulsed Low-Frequency Magnetic Field Therapy on Patients with Chronic Low Back Pain: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Asian Spine J.*, 14 (1), 33–42. <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0043>.

Arneja, A.S., Kotowich, A., Staley, D., Summers, R., & Tappia, P.S. (2016). Electromagnetic fields in the treatment of chronic lower back pain in patients with degenerative disc disease. *Future Sci OA*. 2 (1), FSO105. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0019>.

Barassi, G., Younes, A., Di Iulio, A., Guerri, S., Guglielmi, V., Della Rovere, F., Supplizi, M., & Di Iorio, A. (2020). Fibromyalgia and therapeutic integration: role of quantum medicine. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 34 (3), 1193–1197. <https://doi.org/10.23812/20-165-L-31>.

Basar, E., & Bullock, T.H. (2012). Induced Rhythms in the Brain. Textbook. Birkhauser Boston INC International Concepts. 483 pages.

Binhi, V.N., & Rubin, A.B. (2022). Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*, 11 (2), 274. <https://doi.org/10.3390/cells11020274>.

Birgersson, U. (2012). Electrical impedance of human skin and tissue alterations: PublMathematical modeling and measurements. Karolinska Institutet. Printed by Universitetsservice-AB, Ulrik Birgersson.

Bischof, M. (2008). Biophotonen – Das Licht in unseren Zellen. Zweitausendeins. 522 pages [in German].

Boyko, V.V., & Krasnogolovets, M.A. (2003). Kvantovo-byologicheskaya teoriya [Quantum biological theory]. Kharkov: Fakt; 967 pages [in Russian].

Boyko, V.V. (2022). Vidguk na monografiyu kolektivnu avtoriv O.P. MIntsera, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoyt «MagnitoelektrohmIchna teoriya obminu rechovin» u dvoh tomah [Review of the monograph of the collective of authors O.P. Mintsera, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoyt «Magnitoelectrochemical theory of metabolism» in two volumes]. *Ukrainian medical journal*. 4 (150). 111 [in Ukrainian].

Brisinda, D., Fenici, P., & Fenici, R. (2023). Clinical magnetocardiography: the unshielded bet-past, present, and future. *Front Cardiovasc Med.*, 10, 1232882. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1232882>.

Brugemann, H. (1993) *Bioresonance & Multiresonance Therapy (Brt: New, Forward-Looking Forms of Therapy With Ultrafine Body Energies & Environmental Signals.) Documentation on Theory and Practice, Vol. 1, 277 pages.*

Buzsáki, G., & Watson, B.O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 14 (4). 345–367. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki>.

Buzsaki, G. (2011). Rhythms of the Brain. Textbook. Oxford University Press. 404 pages.

Cao, Y., Romero, J., Olson, J.P., Degroote, M., Johnson, P.D., Kieferová, M., Kivlichan, I.D., Menke, T., Peropadre, B., Sawaya, N.P.D., Sim, S., Veis, L., & Aspuru-Guzik, A. (2019). Quantum Chemistry in the Age of Quantum Computing. *Chem. Rev.*, 119 (19), 10856–10915. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00803>.

Castaldo, R., Montesinos, L., Melillo, P., James, C., & Pecchia L. (2019). Ultra-short term HRV features as surrogates of short term HRV: a case study on mental stress detection in real life. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 19, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0742-y>.

Chauhan, B.C., Picariello, M., Pulido, J., & Torrente-Lujan, E. (2007). Quark–Lepton Complementarity, Neutrino and Standard Model Data Predict ($\theta_{13}^{\text{PMNS}}=9+1-2$). *European Physical Journal*, C50, 3, 573–578.

Chekman, I.S. (2010). Kvantova farmakologia noviy napryam u likoznavstvi [Quantum pharmacology: New direction in Materia Medica]. *Science and innovation*. 6, 2, 29–35 [in Ukrainian]

Chen, J., McCallum, R.W., & Richards, R. (1993). Frequency components of the electrogastrogram and their correlations with gastrointestinal contractions in humans. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 31, 60–67. <https://doi.org/10.1007/BF02446895>.

- Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023). Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig Transduct Target Ther* 8, 333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>.
- Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Nemova E.F., Ratushnyak A.S., Kucheryavenko A.S., Dolganova I.N., Xu, G., Skorobogatiy, M., Reshetov I.V., Timashev P.S., Spektor I.E., Zaytsev K.I., & Tuchin V.V. (2021). Cellular effects of terahertz waves. *J. Biomed. Opt.*, 26 (9), 090902. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.9.090902>.
- Ching, S.S., & Tan, Y.K. (2012). Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J. Gastroenterol.*, 18 (33), 4585–4592. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4585>.
- Clark, H.R. (2011). *The Cure For All Diseases*. United States by New Century Press, 2011, 655pages.
- Dartsch, P.C. & Heimes D. (2022) Bioresonance According to Paul Schmidt (BaPS) and its Beneficial Effects on the Integrity of the Intestinal Barrier in vitro. *Adv. Bioeng Biomed. Sci. Res.*, 5 (3), 180–185.
- Datta-Chaudhuri, T., Zanos T., Chang, E.H., Olofsson P.S., Bickel S., Bouton C., Grande, D., Rieth, L., Aranow, C., Bloom, O., Mehta, A.D., Civillico, G., Stevens, M.M., Głowacki, E., Bettinger, C., Schüttler, M., Puleo, C., Rennaker, R., Mohanta, S., Carnevale, D., Conde, S.V., Bonaz, B., Chernoff, D., Kapa, S., Berggren, M., Ludwig, K., Zanos, S., Miller, L., Weber, D., Yoshor, D., Steinman, L., Chavan, S.S., Pavlov, V.A., Al-Abed, Y. & Tracey, K.J. (2021). The Fourth Bioelectronic Medicine Summit «Technology Targeting Molecular Mechanisms»: current progress, challenges, and charting the future. *Bioelectron Med.*, 7 (1), 7. <https://doi.org/10.1186/s42234-021-00068-6>.
- Davies, P.C.W. (2004). Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *BioSystems*, 78, 69–79.
- Dörfler, S. (2002). *Neue Lebenskraft durch Bioresonanz. Diagnose, Therapie, Lebensweise*. SIMONDO Gesundheitsservice. 110 pages. (Gem)
- Du X., Allwood, G., Webberley, K.M., Osseiran, A., Wan, W., Volikova, A., & Marshall, B.J. (2018). A mathematical model of bowel sound generation. *J. Acoust. Soc. Am. Dec.*, 144 (6), EL485. <https://doi.org/10.1121/1.5080528>.
- Fang, Y., Meng, L., Prominski, A., Schaumann, E.N., Seebald M. & Tian, B. (2020). Recent advances in bioelectronics chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 49 (22). 7978–8035. <https://doi.org/10.1039/d0cs00333f>.
- Filyunova, O., Nevoit, G., Potyazhenko, M., & Vainoras A. (2023). Bioelectronic Medicine for sports: justification of biophysical mechanisms and clinical feasibility of use. *Fitoterapia. Chasopys – Phytotherapy*, 3, 63–72. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-63>.
- Gadanec, L.K., Swiderski, J., Apostolopoulos, V., Kelaidonis, K., Vidali, V.P., Canko, A., Moore, G.J., Matsoukas, J.M., & Zulli, A. (2023). Existence of Quantum Pharmacology in Sartans: Evidence in Isolated Rabbit Iliac Arteries. *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 17559. <https://doi.org/10.3390/ijms242417559>.
- Gaillard, M.K., Grannis, P.D., & Sciulli, F.J. (1999). The Standard Model of Particle Physics. *Reviews of Modern Physics*, 71(2), S96–S111.
- Galldiks, N., & Haupt, W.F. (2008). Diagnostic value of the electromyography of the extraocular muscles. *Clin. Neurophysiol.* 119 (12), 2785–2788. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.08.026>.
- Ganzer, P.D. & Sharma, G. (2019). Opportunities and challenges for developing closed-loop bioelectronic medicines. *Neural Regen. Res.*, 14 (1), 46–50. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243697>.
- Gibney, S., Hicks, J.M., Robinson, A., Jain, A., Sanjuan-Alberte, P., & Rawson, F.J. (2021). Toward nanobioelectronic medicine: Unlocking new applications using nanotechnology. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 13 (3), e1693, <https://doi.org/10.1002/wnan.1693>.
- Gross, J. (2019). Magnetoencephalography in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron*. 2 (104). 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.001>.
- Gulyar, S.O. (2022). Vidguk na monografiyu kolektivu avtoriv O.P. Mintsera, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoit «Magnitoelektrohimična teoriya obminu rechovin. Kontseptualizatsiya [Review of the monograph of the collective of authors O.P. Mintsera, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoit «Magnitoelectrochemical theory of metabolism. Conceptualization»]. *Bukovinian Medical Bulletin*. 3, 103 [in Ukrainian]
- Gunalan A., & Mattos L.S. (2023). Towards OCT-Guided Endoscopic Laser Surgery-A Review. *Diagnostics (Basel)*, 11, 13 (4), 677. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040677>.
- Gupta, V.P. (2016). *Principles and Applications of Quantum Chemistry*, V.P. Gupta -Academic Press.
- Hawking, S. (1995). *A Brief History of Time: From the Big Bang to Black Holes*. Transworld Pub.; Book Club edition, 240 pages.
- Her, A.Y., Dischl, D., Kim, Y.H., Kim, S.W., & Shin, E.S. (2023). Magnetocardiography for the detection of myocardial ischemia. *Front Cardiovasc Med.*, 10, 1242215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242215>.
- Hübsch, T., (2023) *Advanced Concepts in Particle and Field Theory*, Cambridge University Press.
- Hyatt, H.W., & Powers, S.K. (2021). Mitochondrial Dysfunction Is a Common Denominator Linking Skeletal Muscle Wasting Due to Disease, Aging, and Prolonged Inactivity. *Antioxidants*, 10, 588. <https://doi.org/10.3390/antiox10040588>.
- Kanashiro, A., Shimizu Bassi, G., de Queiróz Cunha, F. & Ulloa, L. (2018). From neuroimmunomodulation to bioelectronic treatment of rheumatoid arthritis. *Bioelectron. Med. (Lond.)*, 1 (2), 151–165. <https://doi.org/10.2217/bem-2018-0001>.
- Kane, N.M., & Oware, A. (2012). Nerve conduction and electromyography studies. *J Neurol.*, 259 (7), 1502–1508. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6497-3>.
- Kenneth, M.M. Jr. (2014). Using Quantum Mechanical Approaches to Study Biological Systems. *Acc. Chem. Res.*, 47 (9), 2804–2811.
- Keynes R. (2018). Patterning spinal nerves and vertebral bones. *J. Anat.*, 232 (4), 534–539. <https://doi.org/10.1111/joa.12714>.
- Kinder, M.V., van Waalwijk van Doorn, E.S., Gommer, E.D., & Janknegt R.A. (1998). A non-invasive method for bladder electromyography in humans. *Arch Physiol Biochem.*, 106 (1), 2–11. <https://doi.org/10.1076/apab.106.1.2.4393>.
- Kirsever, E., Kiziltan, H.S. & Yilmaz, R. (2022). Palliative effects of bioresonance therapy with or without radiotherapy or chemotherapy on cancer patients. *International Journal of Radiation Research*. 20 (1), 43–48. <https://doi.org/10.52547/ijrr.20.1.7>.

- Kolbun, M.D. (2022). Vidguk na monografiyu kolektivu avtoriv O.P. Mintser, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoit «Magnitoelektrohimichna teoriya obminu rechovin. Kontseptualizatsiya», Tom 1 [Review of the monograph of the collective of authors O.P. Mintsera, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoit “Magnetochemical theory of metabolism. Conceptualization” Volume 1]. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy, 2 (22), 134–135 [in Ukrainian].
- Kooloos, J.G., & Vorstenbosch, M.A. (2013). A tool for teaching three-dimensional dermatomes combined with distribution of cutaneous nerves on the limbs. *Anat. Sci. Educ.*, 6 (4), 277–280. <https://doi.org/10.1002/ase.1354>.
- Levin, M. (2014). Endogenous bioelectrical networks store non-genetic patterning information during development and regeneration. *J. Physiol.*, 592 (11), 2295–2305. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271940>.
- Levin, M. (2021). Bioelectric signaling: Reprogrammable circuits underlying embryogenesis, regeneration, and cancer. *Cell*, 184 (8), 1971–1989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.034>.
- Luis A.V., Marimán A., Ramos B. Silva M.J., & Del Campo A. (2022) Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. *Mitochondrion.*, 63, 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.12.006>.
- Malmivuo, J. & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. NY: Oxford University Press. 641 pages.
- Marais, A., Adams, B., Ringsmuth, A.K. Ferretti, M., Gruber, J.M., Hendrikx, R., Schuld, M., Smith, S.L., Sinayskiy, I., Krüger, T.P.J., Petruccione, F., & van Grondelle, R. (2018) The future of quantum biology. *J. R. Soc. Interface*, 15 (148), 20180640. <https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0640>.
- Marcia, S., & Saba L. (2017). *Radiofrequency Treatments on the Spine*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41462-1>.
- Mehra, J. (2021). Quantum Mechanics and the Explanation of Life: The inclusion of human consciousness in quantum physics recognizes mind as the primary reality: Will a new science arise that can harmonize quantum physics and biology? *American Scientist*, 61 (6), 722–728.
- Mintser, O., Potyazhenko, M., Vainoras, A., Bumblyte, I.A., & Nevoit G. (2022). Informational analytical representations of the Magnetochemical Theory of metabolism, life and health. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 7, 6, 232–246. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.232>.
- Mintser, O.P., Potyazhenko, M.M. & Nevoit, G.V. (2019). Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the development of methodology and prospects are at the present scientific stage. *Wiadomości Lekarskie*, 5 (II), 1117–1121. <https://doi.org/10.36740/WLEK201905231>.
- Mintser, O.P., Potyazhenko, M.M. & Nevoit, G.V. (2021). Magnetochemical Theory of Metabolism. Volume 1 Conceptualization, monograph. in 2 volumes, Kyiv-Poltava: Interservice. 351 pages. [in Ukrainian]
- Mintser, O., Potyazhenko, M., & Nevoit, G. (2023). Informational analytical representations of the magneto-electrochemical theory of life and health. *Journal of Applied Interdisciplinary Research*, 2, 91–98.
- Mintser, O.P., Nevoit, G.V., & Potyazhenko, M.M. (2022). Mitochondrialna disfunktsiya u zagalnomu kontinuumi neinfektsyinyh zahvoryuvan iz pozitsiyi sistemnoyi meditsini. Chastina I. Oglyad literaturi i rezultati teoretichnogo doslidzhennya [Mitochondrial dysfunction in the general continuum of non-communicable diseases from the position of systemic medicine. Part I. Literature review and results of theoretical research]. *Ukrainian medical journal*, 1, 67–74. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227281>. [in Ukrainian]
- Mintser, O.P., Semenets, V.V., Potyazhenko, M.M., Podpruzhnykov, P.M., & Nevoit G.V. (2020). The study of the electromagnetic component of the human body as a diagnostic indicator in the examination of patients with Non-Communicable diseases: problem statement. *Wiadomości Lekarskie*, 6 (73), 1279–1283. <https://doi.org/10.36740/WLEK202006139>.
- Muresan, D., Salcudean, A., Sabau, D.C., Bodo, C.R., & Gabos Grecu, I. (2021). Bioresonance therapy may treat depression. *J. Med. Life*, 14 (2), 238–242. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0008>.
- Muresan, D., Voidăzan, S., Salcudean, A., Bodo, C.R., & Grecu, I.G. (2022). Bioresonance, an alternative therapy for mild and moderate depression. *Exp. Ther. Med.*, 23 (4), 264. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11190>.
- Nevoit, G., Filiunova, O., Potyazhenko, M., Mintser, O., Bumblyte, I.A., & Vainoras, A. (2023). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: towards the concept of Bioelectronic Medicine. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 6, 2, 49–66. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23867>.
- Nevoit, G., Bumblyte, I.A., Potyazhenko, M., Mintser, O., & Vainoras, A. (2023). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of biophotons. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 1 (6), 1–15. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23443>.
- Nevoit, G., Bumblyte, I.A., Potyazhenko M. & Mintser, O. (2022). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of water. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 2 (5), 45–57. <https://doi.org/10.21595/chs.2022.23089>.
- Nevoit, G., Bumblyte, I.A., Potyazhenko, M. & Mintser, O. (2022). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of cell membranes. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 1 (5), 22–34. <https://doi.org/10.21595/chs.2022.22787>.
- Nevoit, G., Filiunova, O., Potyazhenko, M., Mintser, O., Bumblyte, I.A. & Vainoras A. (2023). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: towards the concept of Bioelectronic Medicine. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 6 (2), 49–66. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23867>.
- Nevoit, G.V. (2021). Magnitoelektrohimichna kontseptsiya obminu rechovin: postulate i osnovni visnovki. Chastina 1. [Magnetochemical concept of metabolism: postulates and main conclusions. Part 1]. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy, 1 (21), 203–209. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.203> [in Ukrainian].

- Nevoit, G.V. (2021). Magnitoelektrohimichna kontseptsiya obminu rechovin: postulate i osnovni visnovki. Chastina 2. [Magneto-electrochemical concept of metabolism: postulates and main conclusions. Part 2.] Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2 (21), 229–233. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.203> [in Ukrainian].
- Nevoit, G.V., Potyazenko, M.M., Mintser, O.P., & Babintseva L.Yu. (2020). Electro-photonic Emission Analysis and Hardware-software Recording of Heart Rate Variability during an Objective Structured Clinical Examination. World of Medicine and Biology, 74(4), 107–111. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-107-111>.
- Niggli, H.J. (2014). Biophotons: Ultraweak Light Impulses Regulate Life Processes in Aging., J. Gerontol. Geriat. Res., 3, 2. <https://doi.org/10.4172/2167-7182.1000143>.
- Nowak, R. (2017). Theoretical Concepts of Quantum Mechanics, Scitus Academics.
- Olofsson, P.S., & Tracey, K.J. (2017). Bioelectronic medicine: technology targeting molecular mechanisms for therapy. J. Intern. Med. 282 (1), 3–4. <https://doi.org/10.1111/joim.12624>.
- Paganini, P. (2023). Fundamentals of Particle Physics: Understanding the Standard Model, Cambridge University Press.
- Peacock, K.A. (2008). The Quantum Revolution, Greenwood: Publishing Group.
- Popp, F.A. (2005). Die Botschaft der Nahrung. Zweitausendeins, 181 pages. [in German]
- Popp, F.-A., Li, K.H., & Gu Q. (1992). Recent Advances in Biophoton Research and its Applications, World Scientific Publishing – Singapore.
- Potyazhenko, M.M., & Nevoit, G.V. (2019). Energeticheskaya sistema cheloveka v svete sovremennyih fiziko-biologicheskikh znaniy, kontseptsiy, gipotez [The energy system of humans in the world contains current physical and biological knowledge, concepts, hypotheses]. Ukrainian medical journal, 4 (II), 24–29. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.132.161372> [in Russian]
- Rackaityte, E., & Lynch, S.V. (2020). The human microbiome in the 21st century. Nat. Commun., 1, 5256. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18983-8>.
- Rayi, A., & Murr, N.I. (2022). Electroencephalogram. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Rüschenschmidt, H., Volk, G.F., Anders, C., & Guntinas-Lichius, O. (2022). Electromyography of Extrinsic and Intrinsic Ear Muscles in Healthy Proband and Patients with Unilateral Postparalytic Facial Synkinesis. Diagnostics (Basel), 12 (1), 121. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010121>.
- San-Millán, I. (2023). The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. Antioxidants, 12, 782. <https://doi.org/10.3390/antiox12040782>.
- Sevcencu, C. (2022). Single-interface bioelectronic medicines-concept, clinical applications and preclinical data. J. Neural. Eng. 19 (3). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac6e08>.
- Shimura, M., Mizumoto, A., & Xia, Y. (2023). Multipoint surface electromyography measurement using bull's-eye electrodes for wide-area topographic analysis. J. Physiol. Anthropol. 42, 24. <https://doi.org/10.1186/s40101-023-00342-3>.
- Sikdar, S., Srbely, J., Shah, J., Assefa, Y., Stecco, A., DeStefano, S., Imamura, M., & Gerber, L.H. (2023). A model for personalized diagnostics for non-specific low back pain: the role of the myofascial unit. Front. Pain. Res. (Lausanne). 4, 1237802. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1237802>.
- Sindhvani, S., & Chan W.C.W. (2021). Nanotechnology for modern medicine: next step towards clinical translation. J. Intern. Med., 290 (3), 486–498. <https://doi.org/10.1111/joim.13254>.
- Singh, A.K., Awasthi, R., & Malviya, R. (2022). Bioelectronic medicines: Therapeutic potential and advancements in next-generation cancer therapy. Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. 1877 (6), 188808. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188808>.
- Soufineyestani, M., Dowling, D., & Khan, A. (2020). Electroencephalography (EEG) Technology Applications and Available Devices. Appl. Sci., 10, 7453. <https://doi.org/10.3390/app10217453>.
- Stefanov, M. (2022). Primo Vascular System: Before the Past, Bizarre Present and Peek After the Future. J Acupunct Meridian Stud. 15 (1), 61–73. <https://doi.org/10.51507/j.jams.2022.15.1.61>.
- Suissa, J.S., & Friedman, W.E. (2021). From cells to stems: the effects of primary vascular construction on drought-induced embolism in fern rhizomes. New Phytol., 232, 2238–2253. <https://doi.org/10.1111/nph.17629>.
- Sylver, N. (2011). The Rife Handbook of Frequency Therapy and Holistic Health Hardcover, Desert Gate. 768 pages.
- Szilard, L. (1929). On the decrease of entropy in thermodynamic system by intervention of intelligent beings. Zeitschrift für Physik, 53, 840e856 [in German].
- Toybe, S., Sagava, T., Ueda, M., Mueyuki, E., & Sano, M. (2010). Experimental demonstration of information-to-energy conversion and validation of the generalized Jarzynski equality. Nature Physics, 6, 988e992.
- Trofè, A., Piras, A., Muehsam, D., Meoni, A., Campa, F., Toselli, S. & Raffi, M. (2023). Effect of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) on Muscular Activation during Cycling: A Single-Blind Controlled Pilot Study. Healthcare (Basel). 11 (6). 922. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060922>.
- Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Parfrey, L.W. & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. Nutr. Rev., 70, 1, S38–44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>.
- VanWijk, R. (2001). Bio-photons and Bio-communication. Journal of Scientific Exploration, 15, 2, 183–197.
- Vértesi, C. (2004). Infectious Disease Treatment with Radio Frequency Resonance. Washington: Alterra. 316 pages.
- Vertesi, C. (2010). The Use of Radiofrequency in the Medicine. Revised by Dr. K. Eszto. Budapest. 655 pages. Available from: <https://zappertechnology.eu/Vertesi%20The%20use%20of%20Frequency%20V1.pdf>
- Vodyanoy, V., Pustovyy, O., Globa, L., & Sorokulova, I. (2015). Primo-Vascular System as Presented by Bong Han Kim. Evid. Based Complement Alternat. Med., 361974. <https://doi.org/10.1155/2015/361974>.
- Wells, J.D. (2020). Discovery Beyond the Standard Model of Elementary Particle Physics, In Springerbriefs in Physics Ser.; Springer: Nature Switzerland AG.
- Whitman, P.A., Launico, M.V., & Adigun, O.O. (2024). Anatomy, Skin, Dermatomes. [Updated 2023 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535401/>.

Wild, C. (2009). Bioresonance therapy for allergies, atopic dermatitis, non-organic gastrointestinal complaints, pain and rheumatic diseases: Systematic Review. Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, Vienna. 26 Pages.

Will, R.D. (2003). Terapia de biorresonancia. La medicina del siglo XXI Ediciones Obelisco S.L. [in Spanish].

Won, S.M., Song, E., Reeder, J.T. & Rogers, J.A. (2020). Emerging Modalities and Implantable Technologies for Neuromodulation. Cell, 181 (1), 115–135. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.054>.

Wu, M., Luan, L., Pranata, A., Witchalls, J., Adams, R., Bousie, J. & Han, J. (2022). Is high intensity laser therapy more effective than other physical therapy modalities for treating knee osteoarthritis? A systematic review and network meta-analysis. Front. Med. (Lausanne), 9, 956188. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.956188>.

Yamanouchi, K. (2016). Quantum Mechanics of Molecular Structures, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Yang Y., Cui T., Li D., Ji S., Chen Z., Shao W., Liu H. & Ren T.-L. (2022). Breathable Electronic Skins for Daily Physiological Signal Monitoring. Nano-Micro Lett., 14, 161. <https://doi.org/10.1007/s40820-022-00911-8>.

Yip, M., & Madl, P. (2006). The Light of Life – Biophotonics. 6, 303–311. Available from: biophysics.sbg.ac.at/home.htm

Zhang, S., Chhetry, A., Abu, Z.Md., Sharma, S., Park, C., Yoon, S. & Park, J.Y. (2022). On-skin ultrathin and stretchable multifunctional sensor for smart healthcare wearables. npj Flex Electron, 6, 11. <https://doi.org/10.1038/s41528-022-00140-4>.

Zhdan, V.M., Kaidashev, I.P. & Nevoit, G.V. (2011). Psihosoiatichni rozladi v praktitsi likarya-Internista. Navchalnyi posibnik [Psychosomatic disorders in the practice of an internist doctor. An initial methodological guide]. Poltava. 344 pages [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 03.04.2024.

Стаття прийнята до друку 27.05.2024.

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Nevoit G. – conceptualization, investigation, methodology, project administration, visualization, writing – original draft, writing – review & editing;

Vlasova O. – investigation, conceptualization, writing – review & editing;

Ryabushko M. – investigation, conceptualization, writing – review & editing;

Moisieieva N. – investigation, conceptualization, writing – review & editing;

Zviagolska I. – investigation, conceptualization, writing – review & editing;

Potyazhenko M. – conceptualization, methodology, project administration, validation, data curation, writing – review & editing, supervision.

Email address for correspondence with the authors:

anevoiyt@gmail.com

УДК 311.21:612.013-053.2:617.7

Любов ДЕНИСЮК

кандидат медичних наук, директор Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», доцент кафедри офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, пр. Космонавта Комарова, 3, м. Київ, Україна, 03680 (eye_ec@health.kiev.ua)

ORCID: 0000-0001-7073-7364

Тетяна ПОВЕТКІНА

кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (t.povyetkina@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9442-2188

Бібліографічний опис статті: Денисюк Л., Поветкіна Т. (2024). Дослідження змін якості життя у дітей під впливом офтальмологічної патології (оригінальне дослідження). *Фітотерапія. Часопис*, 2, 63–69, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-63>

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ЯКОСТІ ЖИТТЯ
У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

Актуальність. Зростання поширеності офтальмологічної патології, зокрема серед дитячого населення, на тлі значного поширення чинників ризику виникнення розладів зору з подальшим формуванням офтальмологічної патології у тому числі пов'язане із інтенсивністю освітнього процесу, з елементами дистанційного навчання. Разом із тим повноцінність формування здорових образів із дитинства має доведений вплив на фізичний та психоемоційний розвиток дітей, починаючи з раннього дитячого віку. У сучасних умовах формування зорового аналізатора в дитячому віці під впливом зростаючого за тривалістю і складністю обсягу зорового навантаження зростає значення збереження здорового зору з дитинства як запоруки гармонійного формування особистості в майбутньому.

Мета дослідження – з'ясування наявності впливу діагностованих хвороб ока та його придаткового апарату на якість життя дітей різного віку. **Матеріал і методи.** Матеріалами для дослідження були результати огляду та анкети соціологічного дослідження 1 378 респондентів (788 з основної групи та 590 – із контрольної). Методи дослідження: медико-статистичний, контент-аналіз, соціологічне опитування, графічне моделювання. Медико-статистичний включав розрахунок середньоквадратичного відхилення (σ -сигми) та стандартизованих значень компонентів оцінки якості життя, згідно з інструкціями опрацювання результатів стандартизованого опитувальника CVFQ, який був вибраний інструментом для соціологічного дослідження.

Результати дослідження. Доведено наявність негативного впливу хвороб ока та його придаткового апарату на формування загальної оцінки, а також основних компонентів якості життя у дитячому віці (на підставі попередньої деталізації її основних шести субшкал). Незалежно від віку дитини за наявності у неї офтальмологічної патології батьки вимушені приділяти додатковий час турботі про зір дитини, виконуючи призначення лікаря, що нерідко призводить до суперечок у родині. Виявлено зростання негативного впливу наявності хвороб ока та його придаткового апарату зі зростанням віку дітей.

Висновок. Установлено, що наявність офтальмологічної патології у віці до трьох років на 15,8% знижує якість життя дітей, а у віці старше трьох років – на 24,1%. Особливо значимо офтальмологічна патологія посилює негативний вплив на формування вмінь у дитячому віці, вона також знижує якість життя дітей за рахунок впливу на формування особистості.

Ключові слова: якість життя, діти, офтальмологічна патологія.

Liubov DENYSIUK

Candidate of Medical Sciences, Director of the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital “Eye Microsurgery Center”, Docent of the Ophthalmology Department, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupika, Cosmonaut Komarov ave., 3, Kyiv, Ukraine, 03680 (eye_ec@health.kiev.ua)

ORCID: 0000-0001-7073-7364

Tetiana POVIETKINA

Candidate of Medical Science, Docent of the Department of Therapie, Age-associated Diseases and Diabetologie, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupika, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (t.povyetkina@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9442-2188

To cite this article: Denysiuk L., Povietkina T. (2024). Doslidzhennia zmin yakosti zhyttia u ditei pid vplyvom oftalmolohichnoi patolohii (oryhinalne doslidzhennia) [Study of changes in the quality of life in children under the influence of ophthalmological pathology (original study)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 63–69, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-63>

STUDY OF CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE IN CHILDREN UNDER THE INFLUENCE OF OPHTHALMOLOGICAL PATHOLOGY

Actuality. The increase in the prevalence of ophthalmic pathology, in particular among the children's population, against the background of a significant spread of risk factors for the occurrence of vision disorders with the subsequent formation of ophthalmic pathology, including those associated with the intensity of the educational process, with elements of distance learning. At the same time, the completeness of the formation of visual images from childhood has a proven effect on the physical and psycho-emotional development of children, starting from early childhood. In modern conditions, the formation of the visual analyzer in childhood under the influence of the increasing duration and complexity of the amount of visual load, the importance of preserving healthy vision from childhood is increasing, as a key to the harmonious formation of the personality in the future.

The purpose of the study was to find out the impact of diagnosed diseases of the eye and its accessory apparatus on the quality of life of children of different ages. **Material and methods.** The materials for the study were the results of a survey and questionnaires of a sociological survey of 1,378 respondents (788 from the main group and 590 from the control group). Research methods were: medical and statistical, content analysis, sociological survey, graphic modeling. Medical statistics included the calculation of the mean square deviation (σ - sigma) and the standardized values of the components of the quality of life assessment, according to the instructions for processing the results of the standardized questionnaire CVFQ, which was chosen as a tool for sociological research. According to the **Results of the study**, it was proved that there is a negative impact of diseases of the eye and its accessory apparatus on the formation of the general assessment, as well as the main components of the quality of life in childhood (based on the preliminary detailing of its main six subscales). Regardless of the child's age, if he has an ophthalmological pathology, parents are forced to devote additional time to caring for the child's vision, fulfilling the doctor's appointment, which often leads to disputes in the family. An increase in the negative impact of the presence of diseases of the eye and its accessory apparatus with increasing age of children was revealed.

Conclusion. It was established that the presence of ophthalmic pathology reduces the quality of life of children under the age of 3 years by 15.8%, and by 24.1% at the age of over 3 years. Ophthalmological pathology has a particularly significant negative impact on the formation of skills in childhood, it also reduces the quality of life of children due to the impact on the formation of personality.

Key words: quality of life, children, ophthalmic pathology.

Вступ. Актуальність. Збереження здоров'я населення, зокрема дітей, залишається вітчизняним пріоритетом розвитку охорони здоров'я, оскільки здоров'я прийдешніх поколінь дасть змогу зберегти українську націю у майбутньому (Antipkin, Volosovets, Lapshin, Marushko, Dudina, 2020, pp. 399–408; Peresyupkina, 2020, pp. 2261–2264).

Для гармонійного розвитку дитини важливим є здоров'я всіх органів і систем, але особливе місце серед них має зоровий аналізатор. Порушення функцій зору в дитячому віці мають доведений негативний вплив на фізичний розвиток, психоемоційну сферу та можливості соціалізації дитини на різних етапах освітнього процесу, включаючи садочок, школу, середню спеціальну та вищу освіту (Afarid, Molavi, Mahdaviazad, Alamolhoda, Farahangiz, 2020, pp. 4710328; Augestad, Jiang, 2015, pp. 167–182; Budisavljevic, Arnarsson, Hamrik, Roberts, Godeau, Molcho, et al., 2020, pp. 9–11; Evans, Morjaria, Powell, 2018, pp. 5029; Levinson, Kohl, Baltag, Ross, 2019, pp. e0212603; Metwally, El-Sonbaty, El Etreby, Salah, Abdel, Hussien, Hassanin, Monir, 2020, pp. 393–40; Xulu-Kasaba, Kalinda, 2022, pp. 34).

Водночас, за прогнозними оцінками, поширеність хвороб ока та його придаткового апарату продовжить зростати. Серед дитячого населення передусім зростає поширеність аномалій рефракції (міопії, астигматизму, гіперметропії), несвоєчасна діагностика і корекція яких може призводити до амбліопії та інших ускладнень процесу формування

зорового сприйняття дитиною оточуючого світу (GBD 2019, 2020, pp. 30489–7; Kanclerz, Przewlocka, 2019, pp. 468–71; Löfstedt, García-Moya, Corell, Paniagua, Samdal, Välimaa, et al., 2020, pp. S59–69; Pirindhavellie, Yong, Mashige, Naidoo, Chan, 2023, pp. 1575; Sakkalou, Sakki, O'reilly, Salt, Dale, 2018, pp. 290–298).

Актуальності набувають наукові дослідження компонентів якості життя дітей, їх змін під впливом появи діагностованої офтальмологічної патології (Bathelt, de Haan, Dale, 2019, pp. 154–162; Elsmann, Al Baaj, van Rens, Sijbrandi, van den Broek, van der Aa, Schakel, Heymans, de Vries, Vervloed, Steenbergen, van Nispen, 2019, pp. 512–557; Elsmann, Koel, van Nispen, van Rens, 2021, pp. 14; Tadić, Cooper, Cumberland, Lewando-Hundt, Rahi, 2016, pp. e0146225).

Мета дослідження – з'ясування наявності впливу діагностованих хвороб ока та його придаткового апарату на якість життя дітей різного віку.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої у дослідженні мети було сплановано обстеження та соціологічне дослідження серед дітей різних вікових груп (до трьох років – 640 осіб; старше трьох років – 738 осіб, усього 1 378 осіб). Інструментом для соціологічного дослідження було вибрано стандартизований опитувальник Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ) (5), методика якого передбачає заповнення анкет батьками або опікунами дитини з поділом на дві групи респондентів за віком дітей: до трьох років (опитувальник містив

35 пунктів); старше трьох років (40 пунктів запитань в опитувальнику). Відбір респондентів для участі в науковому дослідженні передбачав усну добровільну згоду та умови повної анонімності учасників соціологічного опитування. Критеріями відбору респондентів до основної групи соціологічного дослідження (788 респондентів, із них 380 мали дітей до трьох років та 408 – дітей старше трьох років) стали: наявність у дитини клінічно підтвердженого діагнозу офтальмологічного захворювання, установленого вперше більше ніж три місяці тому; відсутність у дитини некомпенсованого будь-якого супутнього хронічного нефтальмологічного захворювання. Додатковим критерієм включення був післяопераційний період менше трьох місяців від моменту проведення дитині оперативного втручання з приводу хвороб ока та його додаткового апарату. Контрольну групу формували 590 респондентів (260 мали дітей до трьох років, 330 – старше трьох років), які зверталися до медичних закладів із профілактичною метою за відсутності діагностованих розладів функцій зору та будь-яких офтальмологічних захворювань, а також інших некомпенсованих хронічних хвороб.

Також у дослідженні вивчалися результати об'єктивного дослідження стану зорових функцій у дітей, суб'єктивні компоненти впливу захворювання на якість життя, фізичну, соціальну активність, емоційну рівновагу, спроможність дитини до спілкування з однолітками, соціалізацію, навчання. Формуванню основної і контрольної груп передували розрахунки репрезентативності необхідної чисельності їх респондентів. Також результати опитування включали статистичні розрахунки стандартизованих значень та середнього квадратичного відхилення

(σ-сигми), як і передбачала процедура стандартизованого опитувальника Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). Методами дослідження стали: соціологічний, медико-статистичний, контент-аналізу, графічного моделювання.

Результати дослідження та їх обговорення. Медико-статистичний аналіз, проведений за результатами соціологічного дослідження, виявив, що переважну більшість опитаних становили жінки (1 020 осіб, або $74,02 \pm 1,53\%$). Середній вік респондентів батьків дітей до трьох років як в основній ($30,8 \pm 3,8$ року), так і в контрольній ($29,2 \pm 3,02$ року) групі був молодшим порівняно з групою дітей старше трьох років, середній вік батьків яких становив $36,8 \pm 3,8$ року в основній та $32,9 \pm 3,1$ року в контрольній групах.

Розподіл дітей за статтю в обох вікових групах (до трьох років та старше трьох років) як в основній, так і в контрольній групі був рівномірним (50,0% хлопчиків та 50,0% дівчаток) із незначними коливаннями (табл. 1).

Середній вік дітей на момент проведення соціологічного опитування в групі до трьох років становив $2,02 \pm 0,29$ року в основній та $1,9 \pm 0,53$ року в контрольній. Середній вік дітей у віковій групі старше трьох років становив $8,3 \pm 3,0$ року в основній та $8,5 \pm 3,5$ року в контрольній групі.

Серед хвороб ока та його додаткового апарату, діагнози яких були встановлені дітям вікової групи до трьох років, найбільшу питому вагу мали: міопія ($31,1 \pm 3,20\%$); косоокість ($23,3 \pm 2,90\%$); гіперметропія ($22,9 \pm 2,81\%$); дакриоцистит новонароджених ($7,40 \pm 1,87\%$); астигматизм ($5,6 \pm 1,63\%$); амбліопія ($2,6 \pm 1,17\%$).

Таблиця 1

Розподіл респондентів за результатами опитування з використанням адаптованої версії The Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ)

Ознака	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Батьки дітей у віці до 3–х років				
Стать:				
– чоловіки	98	$25,8 \pm 3,36$	67	$25,88 \pm 5,92$
– жінки	282	$74,2 \pm 3,36$	193	$74,2 \pm 5,92$
Стать дитини:				
– хлопчик	188	$49,47 \pm 3,48$	139	$53,46 \pm 6,44$
– дівчинка	192	$50,53 \pm 3,48$	121	$46,54 \pm 6,44$
Батьки дітей у віці старше 3–х років				
Стать:				
– чоловіки	107	$26,23 \pm 2,0$	86	$26,06 \pm 3,51$
– жінки	301	$73,77 \pm 2,0$	244	$73,94 \pm 3,51$
Стать дитини:				
– хлопчик	202	$49,51 \pm 2,42$	170	$51,52 \pm 4,38$
– дівчинка	206	$50,49 \pm 2,42$	160	$48,48 \pm 4,38$

У групі дітей старше трьох років найчастіше було діагностовано: міопію ($41,2 \pm 2,39\%$); косоокість ($20,9 \pm 1,95\%$); гіперметропію ($14,0 \pm 1,68\%$); астигматизм ($9,7 \pm 1,15\%$); амбліопію ($5,6 \pm 1,02\%$); халязіон ($1,9 \pm 0,73\%$); дакріоцистит ($0,8 \pm 0,46\%$). Порівняльний аналіз структури виявленої офтальмологічної патології у цих двох вікових групах дітей виявив суттєве переважання питомої ваги міопії та помірне переважання питомої ваги амбліопії, астигматизму серед дітей старшої вікової групи. Натомість питома вага дакріоциститів, гіперметропії та косоокості переважала у групі дітей до трьох років.

Результати вивчення компонентів якості життя дітей різного віку за наявності офтальмологічної патології та без неї продемонстрували таке. Наявність офтальмологічної патології має негативний вплив на якість життя як у дітей до трьох років, так і у віковій групі дітей старше трьох років (табл. 2, 3).

Зокрема, розрахунок стандартизованих значень за субшкалами якості життя у дітей до трьох років демонстрував порівняно вираженіший вплив саме за характеристиками загальної самооцінки стану зору ($0,55 \pm 0,17$ в основній групі проти $0,89 \pm 0,13$ у контрольній) та самосприйняття загального стану здоров'я ($0,57 \pm 0,18$ в основній групі проти $0,84 \pm 0,18$ у контрольній), а також за субшкалою взаємовпливу на сім'ю ($0,51 \pm 0,17$ в основній групі проти

$0,77 \pm 0,2$ у контрольній) та через обмеження, які виникають унаслідок лікування та/або призначеної корекції ($0,69 \pm 0,18$ в основній групі проти $1,0 \pm 0$ у контрольній групі за відсутності офтальмологічної патології та лікувальних призначень із приводу неї) (табл. 2).

У сумі за всіма шістьма субшкалами формування складників якості життя дитини до трьох років наявність офтальмологічної патології проявляє свій негативний вплив, зумовлюючи на $15,8\%$ менше сумарне значення її складників. Так, загальна оцінка якості життя в основній групі – $0,64 \pm 0,09$ проти $0,76 \pm 0,12$ у контрольній групі дітей до трьох років.

Розрахунок стандартизованих значень основних субшкал формування оцінки якості життя дітей у віковій групі старше трьох років (табл. 3) виявив суттєвий негативний вплив практично за всіма субшкалами: «загальна самооцінка стану зору» ($0,58 \pm 0,15$ в основній групі проти $0,82 \pm 0,13$ у контрольній); «самосприйняття загального стану здоров'я» ($0,58 \pm 0,21$ в основній групі проти $0,79 \pm 0,22$ у контрольній); «уміння» ($0,60 \pm 0,16$ в основній групі проти $0,76 \pm 0,21$ у контрольній); «стан особистості» ($0,69 \pm 0,12$ в основній групі проти $0,80 \pm 0,13$ у контрольній); «уміння» ($0,60 \pm 0,16$ в основній групі проти $0,76 \pm 0,21$ у контрольній); «взаємовплив на сім'ю» ($0,62 \pm 0,15$ в основній групі проти $0,80 \pm 0,23$

Таблиця 2

Результати опитування за адаптованою версією стандартизованого опитувальника The Children's Visual Function Questionnaire (діти до трьох років)

Ознака	Контрольна група		Основна група	
	Стандартизоване значення	Сигма (б)	Стандартизоване значення	Сигма (б)
Субшкала «Самосприйняття загального стану здоров'я»	0,84	0,18	0,57	0,18
Субшкала «Загальна самооцінка стану зору»	0,89	0,13	0,55	0,17
Субшкала «Уміння»	0,96	0,08	0,82	0,17
Субшкала «Стан особистості»	0,80	0,11	0,72	0,13
Субшкала «Взаємовплив на сім'ю»	0,77	0,2	0,51	0,17
Субшкала «Обмеження внаслідок лікування»	1,0	0	0,69	0,18

Таблиця 3

Результати опитування за адаптованою версією стандартизованого опитувальника The Children's Visual Function Questionnaire (вікова група дітей старше трьох років)

Ознака	Контрольна група		Основна група	
	Стандартизоване значення	Сигма (б)	Стандартизоване значення	Сигма (б)
Субшкала «Самосприйняття загального стану здоров'я»	0,79	0,22	0,58	0,21
Субшкала «Загальна самооцінка стану зору»	0,82	0,13	0,58	0,15
Субшкала «Уміння»	0,76	0,21	0,60	0,16
Субшкала «Стан особистості»	0,80	0,13	0,69	0,12
Субшкала «Взаємовплив на сім'ю»	0,80	0,23	0,62	0,15
Субшкала «Обмеження внаслідок лікування»	0,99	0,14	0,70	0,20

у контрольній); «обмеження внаслідок лікування» ($0,70 \pm 0,20$ в основній групі проти $0,99 \pm 0,14$ у контрольній).

У підсумковій оцінці виявлені тенденції проявилися зменшенням сумарного значення оцінки стандартизованих показників складників якості життя в групі дітей старше трьох років на $24,1\%$ ($0,63 \pm 0,09$ в основній групі проти $0,83 \pm 0,07$ у контрольній). Отримані результати дають змогу висловити гіпотезу, що зі зростанням віку дитини вплив порушення зорових функцій на її якість життя (за всіма вивченими компонентами) зростає.

Окремо слід зазначити, що батьки дітей із порушенням зору обох вікових груп відзначали своє занепокоєння щодо наявності діагностованої офтальмологічної патології у дитини ($0,28 \pm 0,22$ в основній групі дітей до трьох років та $0,19 \pm 0,21$ в основній групі дітей старше трьох років), змушені приділяти час турботі про зір дитини, виконуючи призначення лікаря ($0,46 \pm 0,31$ та $0,51 \pm 0,34$ відповідно), що нерідко призводить до суперечок у родині ($0,63 \pm 0,34$ та $0,68 \pm 0,25$ відповідно).

Зі зростанням віку дитини зниження гостроти зору ускладнює вивчення дитиною навичок ходити, бігати, стрибати та перестрибувати ($0,70 \pm 0,24$ в основній групі дітей до трьох років та $0,62 \pm 0,21$ в основній групі дітей старше трьох років), заважає навчанню дитини ($0,59 \pm 0,25$ в основній групі дітей до трьох років), ускладнює пошук необхідних речей ($0,62 \pm 0,23$ в основній групі дітей до трьох років та $0,64 \pm 0,21$ в основній групі дітей старше трьох років), заважає швидко і вправно рухатися ($0,67 \pm 0,23$ в основній групі дітей старше трьох років), ускладнює можливості читання, перегляду телевізора та керування авто у майбутньому ($0,30 \pm 0,24$ в основній групі дітей старше трьох років).

Дані, отримані за результатами проведеного дослідження, деталізують особливості формування компонентів якості життя в дитячому віці під впливом порушень функцій зору. Доведеним та статистично значущим є зростання виявленого впливу зі зростанням віку дітей, що стає додатковим аргументом щодо реалізації зусиль із своєчасної діагностики

і корекції хвороб ока та його придаткового апарату в ранньому дитячому віці, ще коли вплив на компоненти її якості життя є порівняно меншими.

Незважаючи на те що для вивчення змін якості життя під впливом офтальмологічної патології є численні інші опитувальники, які були попередньо вивчені нами (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ, 1998); The Amblyopia Treatment Index (AIT, 2001); Developmental Eye Movement Test (DEM, 2005); College of Optometrists in Vision Development Quality of Life Questionnaire (2006); Quality of Life in Children with Vernal Keratoconjunctivitis Questionnaire (QUICK, 2007); Eye Quality of Life (Eye-QOL, 2010); Health Related Quality of Life for Exotropia (2010); Vision related Quality of Life of Children and Young People, (VQoL_CPY, 2010); Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey» (SF-36)), для реалізації поставленої мети було вибрано саме стандартизований опитувальник Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). Отримані в дослідженні результати переконують у правильному виборі інструменту (CVFQ) для вивчення змін складників якості життя дітей під впливом наявної офтальмологічної патології. Індивідуальний підхід до оцінки субшкал формування якості життя дитини з розладами функцій зору під час її заповнення батьками сприяє компласнсу між медичним персоналом, дитиною та її батьками, дотриманню лікарських призначень та призначеної корекції.

Висновки. **Наявність офтальмологічної патології має доведений вплив на формування складників якості життя дітей. Так, установлене нами зниження сумарної оцінки за субшкалами якості життя дітей становило на 15,8% у віці до трьох років та на 24,1% – у віці старше трьох років. Особливо наявна офтальмологічна патологія посилює негативний вплив на якість життя за рахунок впливу на формування вмінь ($0,82 \pm 0,17$ в основній групі до трьох років, $0,60 \pm 0,16$ в основній групі старше трьох років), формування особистості ($0,72 \pm 0,13$ в основній групі до трьох років та $0,69 \pm 0,12$ в основній групі дітей старше трьох років).**

ЛІТЕРАТУРА

- Afarid M, Molavi Vardanjani H, Mahdaviazad H, Alamolhoda M, Farahangiz S. Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol.* 2020 Nov 23;2020:4710328. doi: 10.1155/2020/4710328. PMID: 33489330; PMCID: PMC7803184.
- Antipkin YG, Volosovets OP, Lapshin VF, Marushko RV, Dudina OO. Situational analysis of primary health care of children in Ukraine. *Child'S Heals.* 2020. Vol.15, No 6. P. 399–408.
- Augestad, LB, & Jiang, L. (2015). Physical activity, physical fitness, and body composition among children and young adults with visual impairments: A systematic review. *British Journal of Visual Impairment*, 33(3), 167–182. <https://doi.org/10.1177/0264619615599813>.
- Bathelt J, de Haan M, Dale NJ. Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil.* 2019 Feb;85:154–162. doi: 10.1016/j.ridd.2018.12.003. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30557846.

- Birch EE, Cheng CS, Feliuss J. Validity and reliability of the Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). *J AAPOS*. 2007 Oct;11(5):473–9. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.02.011. Epub 2007 May 23. PMID: 17512228; PMCID: PMC2063430.
- Budisavljevic S, Arnarsson A, Hamrik Z, Roberts C, Godeau E, Molcho M, et al. Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Heal*. 2020. Vol. 66(6). P. S9–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.010>.
- Elsman EBM, Al Baaj M, van Rens GHMB, Sijbrandi W, van den Broek EGC, van der Aa HPA, Schakel W, Heymans MW, de Vries R, Vervloed MPJ, Steenbergen B, van Nispen RMA. Interventions to improve functioning, participation, and quality of life in children with visual impairment: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jul-Aug;64(4):512–557. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.01.010. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30703405.
- Elsman EBM, Koel M, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2021. Jun 1; 62(7):14. <https://doi.org/10.1167/iops.62.7.14/>
- Evans JR, Morjaria P, Powell C. Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 15;2(2):CD005023. doi: 10.1002/14651858.CD005023.pub3. PMID: 29446439; PMCID: PMC6491194/
- Kanclerz P, Przewlocka K. Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przegl Lek*. 2019. Vol. 76. P. 468–71.
- Levinson J, Kohl K, Baltag V, Ross DA. Investigating the effectiveness of school health services delivered by a health provider: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2019. N.14(6). P.e0212603. doi: 10.1371/journal.pone.0212603.
- Löfstedt P, García-Moya I, Corell M, Paniagua C, Samdal O, Välimaa R, et al. School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002–2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Heal*. 2020. N.66(6). P. S59–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.007> 408.
- Metwally AM, El-Sonbaty MM, El Etreby LA, Salah El-Din EM, Abdel Hamid N, Hussien HA, Hassanin AM, Monir ZM. Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr*. 2020. N.16(4). P. 393–400. doi: 10.1007/s12519-020-00342-8.
- Peresyphkina T. Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. N. 73(10). P. 2261–2264.
- Pirindhavellie GP, Yong AC, Mashige KP, Naidoo KS, Chan VF. The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023 Aug 18;23(1):1575. doi: 10.1186/s12889-023-16484-z. PMID: 37596579; PMCID: PMC10436410.
- Sakkalou E, Sakki H, O'reilly MA, Salt AT, Dale NJ. Parenting stress, anxiety, and depression in mothers with visually impaired infants: a cross-sectional and longitudinal cohort analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Mar;60(3):290–298. doi: 10.1111/dmcn.13633. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219173.
- Tadić V, Cooper A, Cumberland P, Lewando-Hundt G, Rahi JS; Vision-related Quality of Life (VQoL) group. Measuring the Quality of Life of Visually Impaired Children: First Stage Psychometric Evaluation of the Novel VQoL_CYP Instrument. *PLoS One*. 2016 Feb 26;11(2):e0146225. doi: 10.1371/journal.pone.0146225. PMID: 26918329; PMCID: PMC4768881
- Xulu-Kasaba ZN, Kalinda C. Prevalence of the Burden of Diseases Causing Visual Impairment and Blindness in South Africa in the Period 2010-2020: A Systematic Scoping Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Feb 21;7(2):34. doi: 10.3390/tropicalmed7020034. PMID: 35202229; PMCID: PMC8877290.

REFERENCES

- Afarid M, Molavi Vardanjani H, Mahdaviazad H, Alamolhoda M, Farahangiz S. (2020). Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol.*, 23, 4710328. doi: 10.1155/2020/4710328.
- Antipkin YG, Volosovets OP, Lapshin VF, Marushko RV, Dudina OO. (2020). Situational analysis of primary health care of children in Ukraine. *Child's Health*, 15 (6), 399–408.
- Augestad, L. B., & Jiang, L. (2015). Physical activity, physical fitness, and body composition among children and young adults with visual impairments: A systematic review. *British Journal of Visual Impairment*, 33(3), 167–182.
- Bathelt J, de Haan M, Dale NJ. (2019) Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil.*, 85, 154–162.
- Birch EE, Cheng CS, Feliuss J. (2007). Validity and reliability of the Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). *J AAPOS*, 11(5), 473–9.
- Budisavljevic S, Arnarsson A, Hamrik Z, Roberts C, Godeau E, Molcho M, et al. (2020). Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Heal.*, 66(6), S9–11.
- Elsman EBM, Al Baaj M, van Rens GHMB, Sijbrandi W, van den Broek EGC, van der Aa HPA, Schakel W, Heymans MW, de Vries R, Vervloed MPJ, Steenbergen B, van Nispen RMA. (2019). Interventions to improve functioning, participation, and quality of life in children with visual impairment: a systematic review. *Surv Ophthalmol.*, 64(4), 512–557.
- Elsman EBM, Koel M, van Nispen RMA, van Rens GHMB. (2021). Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 62(7), 14.
- Evans JR, Morjaria P, Powell C. (2018). Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2(2), CD005023.
- Kanclerz P, Przewlocka K. (2019). Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przegl Lek.*, 76, 468–71.
- Levinson J, Kohl K, Baltag V, Ross DA. (2019). Investigating the effectiveness of school health services delivered by a health provider: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One.*, 14(6), e0212603.

Löfstedt P, García-Moya I, Corell M, Paniagua C, Samdal O, Välimaa R, et al. (2020). School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002–2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Heal.*, 66(6), S59–69.

Metwally AM, El-Sonbaty MM, El Etreby LA, Salah El-Din EM, Abdel Hamid N, Hussien HA, Hassanin AM, Monir ZM. (2020). Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr*, 16(4), 393–400.

Peresyphkina T. (2020) Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*, 73(10), 2261–2264.

Pirindhavellie GP, Yong AC, Mashige KP, Naidoo KS, Chan VF. (2023). The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health.*, 23(1), 1575.

Sakkalou E, Sakki H, O'reilly MA, Salt AT, Dale NJ. (2018). Parenting stress, anxiety, and depression in mothers with visually impaired infants: a cross-sectional and longitudinal cohort analysis. *Dev Med Child Neurol.*, 60(3), 290–298.

Tadić V, Cooper A, Cumberland P, Lewando-Hundt G, Rahi JS. (2016) Vision-related Quality of Life (VQoL) group. Measuring the Quality of Life of Visually Impaired Children: First Stage Psychometric Evaluation of the Novel VQoL_CYP Instrument. *PLoS One.*, 26, 11(2), e0146225.

Xulu-Kasaba ZN, Kalinda C. (2022). Prevalence of the Burden of Diseases Causing Visual Impairment and Blindness in South Africa in the Period 2010-2020: A Systematic Scoping Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.*, 21, 7(2), 34.

Стаття надійшла до редакції 02.04.2024.

Стаття прийнята до друку 29.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Денисюк Л.І. – ідея написання статті, збір первинного матеріалу, його медико-статистичний аналіз, розроблення концепції і дизайну дослідження, формулювання висновків;

Повсткіна Т.М. – долучилася до узагальнення результатів статистичної обробки результатів дослідження, написання тексту статті, редагування її висновків.

Електронна адреса для листування з авторами:

eye_ec@health.kiev.ua

Фізична терапія. Ерготерапія. Дискусії

УДК 615.8:618.1:616-002

Вікторія РИБАК

доктор біологічних наук, професор, професор кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (viktoriarybak2@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7649-4287

SCOPUS: 55888289500

Ганна ТАМОЖАНСЬКА

кандидат педагогічних наук, доцент, завідувач кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kulichka79@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2430-8467

SCOPUS: 57210165675

Валерія ГАЛАШКО

доктор філософії з освітніх, педагогічних наук, старший викладач кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (valeriasikora1@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9907-643X

Надія КОНОНЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kononenkonn76@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3850-6942

SCOPUS: 57193663039

Ганна ЛИТВИНЕНКО

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (litvinenko.79anna@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5727-5361

SCOPUS: 58664298600

Олена МЯТИГА

кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, доцент кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (olenam450@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5258-3442

SCOPUS: 57225063777

Назар КОЦ

викладач кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kotcnazar@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-2093-6455

Дмитро АНДРЮХІН

фізичний терапевт, Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 7» Харківської міської ради, Салтівське шосе, 266, м. Харків, Україна, 61176 (dmitriy121294@gmail.com)

ORCID: 0009-0006-0399-8816

Данило САФРОНОВ

кандидат медичних наук, доцент ЗВО кафедри фізичної реабілітації та здоров'я, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (safronovdani170@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9608-8670

Бібліографічний опис статті: Рибак В., Таможанська Г., Галашко В., Кононенко Н., Литвиненко Г., Мятіга О., Коц Н., Андрюхін Д., Сафронов Д. (2024). Засоби фізичної терапії при запальних захворюваннях жіночих статевих органів (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 2, 70–79, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-70>

ЗАСОБИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Актуальність. Запальні захворювання жіночих статевих органів – сальпінгоофорит, метроендометрит, параметрит, є однією з найбільш актуальних проблем практичної гінекології через значну поширеність і схильність до рецидиву. У структурі гінекологічних захворювань запальні процеси жіночих статевих органів займають перше місце, що становить 60–65% від усієї гінекологічної патології. Етіологічна структура запальних захворювань статевих органів жінки вкрай різноманітна. Спектр збудників включає десятки видів усіх класів мікроорганізмів – бактерії, віруси, найпростіші й гриби. Тому реабілітація жінок із гінекологічними захворюваннями є складною та актуальною проблемою, вирішення якої можливо лише за участі фахівців різного профілю, у тому числі спеціалістів у галузі фізичної терапії та реабілітації.

Мета дослідження – визначити актуальність застосування основних засобів фізичної терапії під час профілактики й лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Матеріал і методи. Узагальнення й аналіз сучасних наукових досліджень щодо застосування в медичній практиці засобів фізичної терапії під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Результати дослідження. Першочергове значення для ліквідації залишкових явищ запального процесу мають терапевтичні вправи, що прискорюють кровообіг у ділянці таза, розвивають гнучкість хребта, вправи на тренування м'язів, що призводять у рух тазостегновий суглоб. Вправи для хребта (згинання, нахили, повороти, обертання тулуба) потрібно виконувати з максимальною амплітудою руху й із різних вихідних положень (стоячи, стоячи на колінах, сидячи, лежачи на спині та животі).

Засоби фізичної терапії – терапевтичні вправи, які включають загальнорозвивальні вправи для м'язів тулуба, верхніх і нижніх кінцівок, а також спеціальні вправи – динамічні й ізометричні, для м'язів, що забезпечують рух у тазостегнових суглобах, м'язах попереку, червоного пресу й тазового дна; дихальні вправи (статичні та динамічні, діафрагмальне дихання).

Під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів для покращення крово- й лімфообігу в органах малого тазу використовують динамічні вправи, включаючи в роботу м'язові групи, які оточують таз, функціонально та рефлекторно пов'язані з органами жіночої статевої системи.

Вправи для тренування м'язів червоного пресу забезпечують зміцнення зв'язувального апарату матки, активізують функцію кишківника.

Вправи для ефективного діафрагмального дихання сприяють регуляції внутрішньочеревного тиску й активації кровообігу в органах черевини та малого тазу.

При запальних захворюваннях жіночих статевих органів варто звертати увагу на правильний вибір безболісних і розвантажувальних вихідних положень, систематичність виконання фізичних вправ, правильне сполучання рухів із фазами дихання, суворий контроль дозування фізичних вправ, оцінювання ефективності проведення занять та ознайомлення хворих із результатами лікування, емоційну насиченість і гігієнічні умови проведення занять.

Актуальними є такі вихідні положення: сидячи на підлозі, лежачи на спині, на боці, на животі, колінно-кистьове й колінно-ліктьове.

Значне місце у фізичній терапії для жінок займають статичні вправи. Динамічні, статичні й дихальні вправи рекомендують поєднувати один із одним, виконуючи в єдиному комплексі.

Тому захворювання статевих органів впливають на функції інших органів і систем, на стан організму. Це визначає комплексний підхід до лікування гінекологічних захворювань засобами фізичної терапії. Для гінекологічних хворих характерним є поєднання розладів, зумовлених основним захворюванням, із порушеннями в організмі, що пов'язані з недостатньою руховою активністю, оперативним втручанням тощо.

Висновок. Установлено актуальність застосування різноманітних реабілітаційних методик, терапевтичних вправ як засобів фізичної терапії під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів для зменшення ризику розвитку можливих ускладнень.

Ключові слова: засоби фізичної терапії, запальні захворювання, жіноча статеві система, фізичні вправи.

Фізична терапія. Ерготерапія. Дискусії

Viktoriia RYBAK

Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (viktoriarybak2@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7649-4287

SCOPUS: 55888289500

Ganna TAMOZHANSKA

Candidate of Pedagogical Sciences, Docent, Head of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kulichka79@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2430-8467

SCOPUS: 57210165675

Valeriia HALASHKO

Ph.D. in Educational and Pedagogical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (valeriasikora1@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9907-643X

Nadiia KONONENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kononenkonn76@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3850-6942

SCOPUS: 57193663039

Hanna LYTVYENKO

Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (litvinyenko.79anna@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5727-5361

SCOPUS: 58664298600

Olena MYATIGA

Candidate of Sciences in Physical Education and Sports, Docent, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (olenam450@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5258-3442

SCOPUS: 57225063777

Nazar KOTC

Teacher of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National Pharmaceutical University, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kotcnazar@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-2093-6455

Dmytro ANDRIUKHIN

Physical therapist, Municipal non-profit enterprise "City clinical hospital № 7" of Kharkiv city council, Saltivske shosse, 266, Kharkiv, Ukraine, 61176 (dmitriy121294@gmail.com)

ORCID: 0009-0006-0399-8816

Danilo SAFRONOV

Ph.D., Associate Professor, Associate Professor, National University of Pharmacy, Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (safronovdanil70@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0002-9608-8670

To cite this article: Rybak V., Tamozhanska G., Halashko V., Kononenko N., Lytvynenko H., Myatiga O., Kots N., Andriukhin D., Safronov D. (2024). Zasoby fizychnoi terapii pry zapalnykh zakhvoriuvanniakh zhinochykh statevykh orhaniv (ohliad literatury) [Means of physical therapy for inflammatory diseases of the female genital organs (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 70–79, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-70>

MEASURES OF PHYSICAL THERAPY FOR INFLAMMATORY DISEASES OF THE FEMALE GENITAL ORGANS

Actuality. Inflammatory diseases of the female genital organs – salpingoophoritis, metroendometritis, parametritis – are one of the most urgent problems of practical gynecology due to their widespread prevalence and tendency to relapse. In the structure of gynecological diseases, inflammatory processes of the female genital organs occupy the first place, accounting for 60–65% of all gynecological pathology. The etiological structure of inflammatory diseases of the female genital organs is extremely diverse.

The range of pathogens includes dozens of species of all classes of microorganisms – bacteria, viruses, protozoa and fungi. Therefore, the rehabilitation of women with gynecological diseases is a complex and urgent problem, the solution of which is possible only with the participation of specialists of various profiles, including specialists in the field of physical therapy and rehabilitation.

The purpose of the study is to determine the relevance of the use of basic physical therapy in the prevention and treatment of inflammatory diseases of the female genital organs.

Material and methods. Generalization and analysis of modern scientific research on the use of physical therapy in medical practice in the treatment of inflammatory diseases of the female genital organs.

Research results. Physical exercises that speed up blood circulation in the pelvic area, develop flexibility of the spine, exercises for training muscles that move the hip joint are of primary importance for eliminating the residual phenomena of the inflammatory process. Exercises for the spine (bending, tilting, turning, rotation of the trunk) should be performed with the maximum range of motion and from different starting positions (standing, kneeling, sitting, lying on the back and stomach).

Means of therapeutic physical culture (PE) are general developing exercises for the muscles of the trunk, upper and lower limbs, as well as special exercises – dynamic and isometric, for muscles, providing movement in the hip joints, muscles of the lower back, abdominal press and pelvic floor; breathing exercises (static and dynamic, diaphragmatic breathing).

In the treatment of inflammatory diseases of the female genital organs, to improve blood and lymph circulation in the organs of the small pelvis, dynamic exercises are used, including in the work the muscle groups that surround the pelvis, functionally and reflexively connected with the organs of the female reproductive system.

Exercises for training the muscles of the abdominal press provide strengthening of the connective apparatus of the uterus, activate the function of the intestines.

Exercises for effective diaphragmatic breathing contribute to the regulation of intra-abdominal pressure and activation of blood circulation in the organs of the abdomen and pelvis.

In the case of inflammatory diseases of the female genital organs, attention should be paid to the correct choice of painless and relieving starting positions, the systematic performance of physical exercises, the correct combination of movements with the phases of breathing, strict control over the dosage of physical exercises, the assessment of the effectiveness of conducting classes and the familiarization of patients with the results of treatment, emotional saturation and hygienic conditions for classes.

The following starting positions are relevant: sitting on the floor, lying on the back, on the side, on the stomach, knee-hand and knee-elbow.

A significant place in therapeutic gymnastics for women is occupied by static exercises. Dynamic, static and breathing exercises are recommended to be combined with each other, performed in a single complex. In the conditions of the sanatorium, three movement modes are used: gentle, gentle-training and training.

Therefore, diseases of the genital organs affect the functions of other organs and systems, and the state of the body. This determines a comprehensive approach to the treatment of gynecological diseases by means of physical therapy. Gynecological patients are characterized by a combination of disorders caused by the main disease with disorders in the body associated with insufficient motor activity, surgical intervention, etc.

Conclusion. The relevance of the use of various complex methods, forms of physical therapy as a means of physical therapy in the treatment of inflammatory diseases of the female genital organs to reduce the risk of possible complications has been established.

A pronounced tonic, trophic and compensatory effect, normalizing effect on the functional ability of the female reproductive system during the use of physical therapy during the treatment of inflammatory diseases of the female genital organs was determined.

Key words: means of physical therapy, inflammatory diseases, female reproductive system, physical exercises.

Вступ. Актуальність. Запальні захворювання жіночих статевих органів – сальпінгофорит, метроендометрит, параметрит, є однією з найбільш актуальних проблем практичної гінекології через значну поширеність і схильність до рецидиву. Найбільша частота їх зустрічальності припадає на молодий вік – 16–20 років, і репродуктивний вік – 20–40 років (Дугіна, Кійко, 2016; Хвисяк, 2021; Магован, 2021). У структурі гінекологічних захворювань запальні процеси жіночих статевих органів займають перше місце, що становить 60–65% від усієї гінекологічної патології (Хвисяк, 2021; Добровольська, 2021).

Актуальність проблеми запальних захворювань у гінекології набуває медико-соціального значення,

оскільки найчастіше призводить до порушення репродуктивної функції, будучи причиною безпліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення, невиношуваності вагітності, ускладнень перебігу вагітності й пологів (Сокрут, 2019; Малахов, 2021).

Етіологічна структура запальних захворювань статевих органів жінки вкрай різноманітна. Спектр збудників включає десятки видів усіх класів мікроорганізмів – бактерії, віруси, найпростіші й гриби (Полянська, 2011). Тому реабілітація жінок із гінекологічними захворюваннями є складною та актуальною проблемою, вирішення якої можливо лише за участі фахівців різного профілю, у тому числі спеціалістів у галузі фізичної терапії та реабілітації.

Фізична реабілітація, як метод активної функціональної патогенетичної терапії, забезпечує більш повноцінне відновлення організму жінки. Вона має бути комплексною, індивідуальною, урахувати етапи реабілітації, особливості клінічного лікування (Єр'оміна, 2005; Мухін, 2009; Христова, 2015).

Об'єктом дослідження є засоби фізичної терапії для профілактики й лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Мета дослідження – визначити актуальність застосування основних засобів фізичної терапії під час профілактики й лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Матеріали та методи дослідження. Узагальнення й аналіз сучасних наукових досліджень щодо застосування в медичній практиці засобів фізичної терапії під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Результати дослідження та їх обговорення. Напевно, немає жінок, які б хоч раз у житті не відчували дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів: від свербіння, почервоніння та набряку до болю і виділень. Це прояви місцевого запального процесу, що відбувається в статевих органах і призводить до розвитку складної патології тканин і сечостатевої системи.

Інфекційні й запальні захворювання викликані різноманітними інфекційними збудниками, клінічними ознаками яких є ураження однієї або декількох структур органів малого тазу (Петров, 2016; Дугіна, Лисенко, 2016). За локалізацією запального процесу захворювання жіночих статевих органів мають таку класифікацію: нижнього відділу жіночих статевих органів (вульвіт, бартолініт, кольпіт, ендocerвіцит) і верхнього відділу (запальні захворювання органів малого тазу жіночих статевих органів): ендометрит, ендоміометрит, сальпінгіт, сальпінгоофорит, параметрит (Дугіна, Лисенко, 2016; Кириченко, 2013).

Виділяють різноманітні інфекційні агенти і шляхи їх проникнення до жіночих статевих органів: за допомогою трихомонад, сперматозоїдів, а також пасивний транспорт мікроорганізмів, для яких характерний гематогенний і лімфогенний шляхи. Крім того, проникненню інфекції у верхні статеві шляхи сприяють будь-які внутрішньоматкові маніпуляції, яким приділяють велику увагу, – внутрішньоматкові контрацептиви (Мітюков, 2012; Кириченко, 2013).

Велика увага приділяється уточненню факторів ризику розвитку запального процесу в гінекологічному анамнезі. Основні скарги: на больовий синдром у нижніх відділах живота, патологічні виділення зі статевих шляхів, сверб, печія в ділянці зовніш-

ніх статевих органів, підвищення температури тіла, загальна слабкість, нездужання, порушення функції суміжних органів (Грищенко, 2003; Мелліна, 2012).

Під час збирання анамнезу вкрай важливо з'ясувати стан менструальної, репродуктивної, статевої функцій, що надасть додаткову інформацію щодо наявності запального захворювання жіночих статевих органів.

На розвиток запального процесу жіночих статевих органів впливає стан імунної системи організму й біологічні особливості збудника (Соколовський, 2005; Магльований, 2006). Тому в гінекології таким засобам фізичної реабілітації, як психотерапевтичний вплив, медикаментозна корекція, кінезотерапія, фізіотерапія, масаж, курортно-санаторне лікування, фітотерапія тощо, все більше приділяють уваги з метою зміцнення здоров'я, профілактики й лікування захворювань жіночої статевої системи (Абрамов, 2014; Rudenko, 2015).

Завданням фізичною терапії є таке: ліквідувати залишкові явища запального процесу; запобігти розвитку спайкової хвороби й неправильному положенню матки; поліпшити крово- та лімфообіг і зменшити венозний застій у всіх органах, особливо в органах малого тазу; поліпшити окисно-відновні процеси, підвищити загальний тонус хворої; боротися з утворенням осередків застійного гальмування й слідових реакцій у ЦНС; усунути наслідки гіподинамії; сприяти загальному зміцненню організму та його відновленню (Buchkovska, 2017; Notra, 2019).

Першочергове значення для ліквідації залишкових явищ запального процесу мають терапевтичні вправи, що прискорюють кровообіг у ділянці тазу, розвивають гнучкість хребта, вправи на тренування м'язів, що призводять у рух тазостегновий суглоб. Вправи для хребта (згинання, нахили, повороти, обертання тулуба) потрібно виконувати з максимальною амплітудою руху й із різних вихідних положень (стоячи, стоячи на колінах, сидячи, лежачи на спині та животі) (Єр'оміна, 2005; Дугіна, Кійко, 2016; Mahlovanu, 2019).

Для тренування м'язів, що призводять у рух тазостегновий суглоб, застосовуються почергові й одночасні рухи ногами в усіх вихідних положеннях (наприклад, лежачи на спині – підтягування ніг п'ятами до тазу, розведення й зведення зігнутих ніг, піднімання прямих ніг, імітація їзди на велосипеді тощо; сидячи на підлозі – зведення-розведення ніг з опором, нахили корпусу до правої та лівої стопи, розведення ніг із подальшим перехреснуванням їх тощо) (Сокрут, 2019).

Поліпшенню кровообігу в малому тазі також сприяють різновиди ходьби (з підніманням на кінчики пальців, високим підніманням колін, махом прямої ноги вперед, у напівприсяді, з подоланням перешкод, перехрещуванням тощо). Для боротьби зі слабкістю черевного преса й атонічними запорами рекомендуються вправи для прямих і косих м'язів живота (Кузан, 2016).

Методом підтримувальної терапії під час комплексного лікування запальних захворювань жіночих статевих органів є фізична терапія, яка успішно поєднується з лікувальною терапією й іншими фізичними методами. Терапевтичні вправи забезпечують дозоване тренування для жінок із запальними захворюваннями статевих органів за допомогою фізичних навантажень і визначає виразний терапевтичний ефект (Магльований, 2006; Дугіна, Кійко, 2016; Pankevych, 2017; Малахов, 2021).

Заняття терапевтичними вправами призначають при залишкових явищах запального процесу, хронічному сальпінгофориті, дисфункції яєчника внаслідок тазових спайок після перенесеного запального процесу, слабкості м'язів тазового дна, нетриманні сечі при напруженні, супутніх розладах функції товстого кишечника й сечового міхура, больових синдромах, зниженні фізичної працездатності, гіподинамії (Магльований, 2017).

Фізична терапія усуває запальний процес в органах малого тазу й організмі, поліпшує фізичний і психічний стан організму, запобігає розвитку ускладнень захворювання, покращить фізичну витривалість до різних навантажень (Приступа, 2017).

Терапевтичні вправи покращають крово- та лімфообіг в органах малого тазу, зміцнюють зв'язувальний апарат матки, м'язів черевного преса, попереку, тазостегнових суглобів і тазового дна, відновляють рухомість і нормалізують співвідношення органів малого тазу, ліквідують залишкові явища запального процесу, оптимізують роботу ендокринної системи й обмінних процесів, покращають моторно-евакуаторну функцію кишечника та сечового міхура, функції серцево-судинної та дихальної систем, підвищують фізичну витривалість, покращають психоемоційний стан (Мітюков, 2012; Нотра, 2019; Магован, 2021).

Засоби фізичної терапії – терапевтичні вправи, які включають загальнорозвивальні вправи для м'язів тулуба, верхніх і нижніх кінцівок, а також спеціальні вправи – динамічні й ізометричні, для м'язів, забезпечуючи рух у тазостегнових суглобах, м'язах попереку, черевного преса й тазового дна; дихальні вправи (статичні та динамічні, діафрагмальне дихання) (Дугіна, Кійко, 2016; Магльований, 2019).

Під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів для покращення крово- та лімфообігу в органах малого тазу використовують динамічні вправи, включаючи в роботу м'язові групи, які оточують таз, функціонально та рефлекторно пов'язані з органами жіночої статеві системи.

Вправи для тренування м'язів черевного преса забезпечують зміцнення зв'язувального апарату матки, активізують функцію кишечника.

Вправи для ефективного діафрагмального дихання сприяють регуляції внутрішньочеревного тиску й активації кровообігу в органах черевини та малого тазу (Дугіна, Кійко, 2016).

При запальних захворюваннях жіночих статевих органів варто звертати увагу на правильний вибір безболісних і розвантажувальних вихідних положень, систематичність виконання фізичних вправ, правильне сполучання рухів з фазами дихання, суворий контроль дозування фізичних вправ, оцінювання ефективності проведення занять та ознайомлення хворих із результатами лікування, емоційну насиченість і гігієнічні умови проведення занять.

Актуальними є такі вихідні положення: сидючи на підлозі, лежачи на спині, на боці, на животі, колінно-кистьове й колінно-ліктьове.

Для покращення кровообігу в органах малого тазу варто виконувати різні види ходьби – просту й ускладнену, у різних напрямках, із високим підніманням коліна, з перехрещуванням ніг, з випадом вперед, у напівприсяді тощо.

Значне місце в процесі реабілітації жінок займають статичні вправи. Динамічні, статичні й дихальні вправи рекомендують поєднувати один з одним, виконуючи в єдиному комплексі (Гузій, 2019). Рекомендовано фізичні вправи середньої інтенсивності для різних м'язових груп, дихальні вправи, ходьбу. Темп виконання вправ середній, рухи плавні, без ривків із повною амплітудою. Паузи для відпочинку доцільно включати в міру стомлення пацієнтки з одночасним розслабленням мускулатури. Тривалість паузи відпочинку залежить від самопочуття хворої. Рухова активність хворої незначна, більше часу відводиться сну й стану спокою. Виключаються біг, підскоки, різкі рухи. Поступово збільшується кількість різних загальнорозвивальних вправ, включають спеціальні вправи для м'язів черевного преса, діафрагмальне дихання, теренкур, рухливі ігри. Вправи виконують з вихідного положення лежачи на спині, на лівому та правому боці, сидючи, стоячи, стоячи на навколішках, під час ходьби. Темп виконання середній, амплітуда рухів не обмежується. Рекомендуються прогулянки з середньою швидкістю 4–5 км за годину. Також

застосовують елемент режиму – теренкур. Це різноманітні маршрути, які використовуються за чіткими свідченнями, з урахуванням величини кута підйому, тривалості маршруту, темпу ходьби та її співвідношення з кількістю і тривалістю зупинок (Дугіна, Кійко, 2016; Петров, 2016; Кузан, 2019).

Заняття фізичними вправами з гінекологічними хворими сприяють більш легкому перебігу патологічного процесу, запобіганню можливим ускладненням, якнайшвидшій ліквідації залишкових явищ. Вибір засобів фізичної терапії під час лікування визначається характером захворювання, стадією процесу, виду й ступеня функціональних розладів, больових відчуттів, загального стану здоров'я, рівня фізичного розвитку й рухової підготовленості, віку, ступеня адаптації до виконання фізичних вправ (Грищенко, 2017).

Протипоказанням до призначення фізичної терапії є виразне загострення захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла, збільшенням ШОЕ, явищами подразнення тазової очеревини, кровотечею. Фізичні вправи не показані при осумкованих гнійних процесах до розрізування гнійного осередку і створення доброго відтоку. Призначають у разі стабілізації запального процесу або його зворотного розвитку, зниження функціонального стану кардіореспіраторної системи, слабкості м'язів тазового дна, загальної слабкості, зумовленої гіподинамією (Мелліна, 2012; Pankevych, 2017; Добровольська, 2021).

До додаткових спеціальних методів у разі постановки діагнозу зараховують бактеріоскопічне дослідження виділень зі статевих шляхів, УЗД діагностику, кольпо-, гістеро- й лапароскопію. Для діагностики туберкульозу особливе значення мають такі методи, як посів крові на БК, проба Манту, Коха, рентгенографія чи комп'ютерна томографія органів грудної клітки (Приступа, 2017; Кузан, 2019).

Застосування спеціальних методів обстеження дасть змогу в кожному окремому випадку визначити етіологію і локалізацію запальних захворювань статевих органів, основні підходи до тактики лікування специфічної інфекції – гонореї, кандидозу, трихомоніазу, хламідіозу й туберкульозу (Грищенко, 2003; Грищенко, 2017; Хвисюк, 2021).

Особливо підкреслюється можливість профілактики запальних захворювань жіночих статевих органів неспецифічної та специфічної етіології: культура статевого життя, інтимна гігієна, контрацепція, використання активних фізичних навантажень після консультації фізичного терапевта. За можливістю здійснюється курація гінекологічних хворих із запальними захворюваннями статевих органів із

подальшим складанням плану лікування з позицій фізичної терапії (Приступа, 2017; Mahlovanyy, 2019).

Фізична терапія під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів допомагає відновленню організму жінки, сприяє скороченню термінів лікування, не дає побічних ефектів, які можуть зустрічатися під час проведення медикаментозного лікування, захищає від ускладнень і рецидивів захворювань, а також є засобом профілактики деяких захворювань (Соколовський, 2005; Мухін, 2009; Кузан, 2016).

Фізична терапія для організму забезпечить відновлення функціональності органів, знеболювання, відновлення гормонального фону, поліпшення обмінних процесів у тканинах, стимулювання крово- й лімфообігу, розсмоктування спайок і профілактику їх подальшої появи, поліпшення клітинного імунітету.

При запальних захворюваннях жіночих статевих органів із бактеріостатичною і бактерицидною функцією призначається ультрафіолетове опромінення (Ліхачов, 2014; Rudenko, 2015).

Інфрачервоне опромінення має глибоку зігрівальну дію, застосовується при уповільнених запальних захворюваннях. Для поліпшення кровообігу використовується електро-, магнітно-, ультразвукова терапія. Лазеротерапія має виражену репараційну й регенераційну дію, стимулює клітинний імунітет, але не застосовується в період вагітності. Електричні або магнітні поля призначаються в протизапальних і протиабражових цілях (Абрамов, 2014; Сокрут, 2019).

Терапевтичні вправи застосовують у лікуванні хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів: сальпінгофоритів, метроендометритів, параметритів, вторинної безплідності (Запорожан, 2014; Петров, 2016).

Терапевтичні вправи поліпшують крово- й лімфообіг, зменшують венозний застій і запобігають утворенню рубцево-спайкових процесів в органах малого таза (Жаркіх, 2016).

Велику увагу приділяють вправам під час ходьби: підніманню колін, маховим рухам ногами, випадкам, ходьбі в напівприсяді, перехресним кроком) (Венцківського, 2012; Петров, 2016).

Статеві органи жінки через нервову систему взаємопов'язані з усіма органами та системами, їх функції перебувають у щільному взаємозв'язку. Тому захворювання статевих органів впливають на функції інших органів і систем, на стан організму. Це визначає комплексний підхід до лікування гінекологічних захворювань засобами фізичної терапії. Для гінекологічних хворих характерним є поєднання розладів, зумовлених основним захворюванням, із порушен-

нями в організмі, що пов'язані з недостатньою руховою активністю, оперативним втручанням тощо.

Висновки. Отже, встановлено актуальність застосування різноманітних реабілітаційних

методик, терапевтичних вправ як засобів фізичної терапії під час лікування запальних захворювань жіночих статевих органів для зменшення ризику розвитку можливих ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

- Акушерство і гінекологія : практикум / В.К. Ліхачов та ін. Полтава : Дивосвіт, 2014. 196 с.
- Акушерство і гінекологія : підручник : у 2 кн. / В.І. Грищенко та ін. ; за ред. : В.І. Грищенко, М.О. Щербини. 2-е вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. Кн. 2 : Гінекологія. 376 с.
- Акушерство та гінекологія : підручник : у 4 т. / В.М. Запорожан та ін. ; за ред. В.М. Запорожана. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. Т. 3 : Неоперативна гінекологія. 928 с.
- Алгоритми дій лікаря при невідкладних станах в акушерстві та гінекології : навчальний посібник для самостійної роботи студентів IV–VI курсів медичного факультету та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів / А.В. Жаркіх та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 105 с.
- Bases of physical rehabilitation in medicine / A.V. Mahlovanuy et al. Lviv, 2019. 70 p.
- Вплив тренувального навантаження на організм спортсменів / О.В. Гузій та ін. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова. Серія 15 «Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)»*. 2019. Вип. 4 (112). С. 17–23.
- Гінекологія : підручник / Н.П. Бондаренко та ін. ; за ред. Б.М. Венцківського та ін. Київ : ВСВ «Медицина», 2012. 352 с.
- Гінекологія : підручник для лікарів-інтернів / за ред. В.І. Грищенко. Харків : Основа, 2003. 728 с.
- Дугіна Л.В., Кійко Н.С. Особливості застосування засобів лікувальної фізичної культури при запальних захворюваннях жіночих статевих органів на санаторному етапі. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2016. № 2. С. 11–13.
- Дугіна Л.В., Лисенко К.О. Особливості застосування засобів лікувальної фізичної культури під час вагітності. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2016. № 2. С. 14–16.
- Experience of using self-constructed device for active-passive mechanical therapy of jaws in the treatment of athletes with post-traumatic contracture of masticatory muscles / V. Pankevych et al. *Materials the 9th Congress of the Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery*. 12–13 May 2017. P. 25.
- Срьоміна О.Л., Котова Л.І. Лікувальна фізкультура : навчально-методичний посібник. Полтава, 2005. 88 с.
- Integrated comparative monitoring of physical rehabilitation of the athlete's body with disabilities / R. Rudenko et al. *Annals of Science and Education*. 2015. № 2 (22). P. 610–618.
- Керівництво з немедикаментозних методів відновлювальної медицини : навчальний посібник / О.М. Хвисюк та ін. Суми : Ярославна, 2021. 524 с.
- Комплексна оцінка кардіорегуляції за показниками математичного аналізу кардіоритму / А.В. Магльований та ін. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65. № 3. Додаток. С. 151.
- Кузан М.М., Магльований А.В., Бутов Р.С. Аналіз вихідних показників стану здоров'я хворих на сечокам'яну хворобу. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія 15 «Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)»*. 2019. Вип. 5К (113). С. 181–184.
- Кузан М., Магльований А., Трофіменко І., Обґрунтування спеціально-адаптованого комплексу лікувальної гімнастики для хворих на сечокам'яну хворобу при щадному руховому режимі. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. 2016. № 3 (35). С. 78–84.
- Магльований А., Мухін В., Магльована Г. Основи фізичної реабілітації. Львів, 2006. 150 с.
- Магльований А., Кунинець О. Концептуальна основа подання здоров'я людини, як системи. *Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини*. 2017. № 2. С. 38–44.
- Магован Б.А., Оуен Ф., Томсон Е. Клінічне акушерство та гінекологія : навчальний посібник / за ред. пер. М. Щербини ; пер. 4-го англ. вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2021. 454 с.
- Мелліна І.М. Гіпертонічна хвороба і вагітність: основні клінічні питання. *Практична ангіологія*. 2012. № 7–8. С. 56–57.
- Мухін В.М. Фізична реабілітація : підручник. Київ : Олімпійська література, 2009. 488 с.
- Основи реабілітації, лікувальної фізичної культури, фізіотерапії, масажу / О.С. Полянська та ін. ; за ред. В.В. Клапчука. Чернівці : Прут, 2011. 208 с.
- Особливості загального стану здоров'я та репродуктивної функції вагітних жінок з високим індексом маси тіла та ожирінням / В.А. Мітюков та ін. *Медико-соціальні проблеми родини*. 2012. № 1. С. 18–29.
- Оцінка ефективності комплексу фізичної реабілітації у вагітних жінок у II–III триместрах на подальший перебіг вагітності й пологів / І. Кириченко та ін. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. 2013. № 1. С. 285–288.
- Петров В.Г., Полковник-Маркова В.С., Сачко А.В. Комплексна фізична реабілітація в період вагітності. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2016. № 2. С. 54–56.
- Практичні аспекти фізичної терапії та ерготерапії : навчальний посібник / Н.А. Добровольська та ін. Київ : Видавничий дім «Гельветика», 2021. 368 с.
- Physical education of youth as a pledge of nation's health / A. Buchkovska et al. *Health problems in Ukraine and Poland*. Lviv : Editorial House of the Lviv Regional Charity Fund "Medicine and Law", 2017. P. 68–74.
- Schematic Realization of Flexible Algorithm in Treatment Diagnostic Devices / Z. Hotra et al. *Materials of the XVth International Conference on the Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH)*, village Polyana (Ukraine), 22–26 May 2019. Polyana, 2019. P. 140–143. DOI: 10.1109/MEMSTECH.2019.8817378.

Соколовський В.С., Романова Н.О., Юшковська О.Г. Лікувальна фізична культура : підручник. Одеса : ОДМУ, 2005. 234 с.
Фізична реабілітація, спортивна медицина : підручник / В.В. Абрамов та ін. ; за ред. В.В. Абрамова та ін. Дніпропетровськ : Журфонд, 2014. 456 с.

Фізична, реабілітаційна та спортивна медицина : збірник лекцій / за заг. ред. В.О. Малахова. Харків, 2021. 400 с.

Фізична, реабілітаційна та спортивна медицина : підручник / за заг. ред. В.М. Сокрута. Краматорськ : Каштан, 2019. 480 с.

Христова Т.С., Суханова Г.П. Основи лікувальної фізичної культури : навчальний посібник. Мелітополь : ТОВ «Колор Принт», 2015. 172 с.

Частота травми голови та обличчя залежно від виду спорту, механізм та профілактика / Є.Н. Приступа та ін. *Клінічна хірургія*. 2017. № 10. С. 70–73.

REFERENCES

Abramov, V.V., Klapchuk, V.V., Nehanevych, O.B., Dziak, H.V., Smyrnova, O.L., Krynytskyi, S.S., Fetysova V.V., Abramov, V.V. (Ed.), & Smyrnova, O.L. (Ed.). (2014). *Fizychna rehabilitatsiia, sportyvna medytsyna [Physical rehabilitation, sports medicine]*. Dni-propetrovsk: Zhurfond [in Ukrainian].

Artamonov, V.S., Barkovskiy, D.E., Ventskivskiy, B.M., Voronin, K.V., Holota, V.Y., Gordeeva, G.D., Yuzko, O.M., & Hryshchenko, V.I. (Ed.). (2003). *Hinekolojiia [Gynecology]*. Kharkiv: Osnova [in Ukrainian].

Bondarenko, N.P., Burka, O.A., Ventskivska, I.B., Hordieieva, H.D., Huzhevska, I.V., Vitovskiy, Y.M., Yarotska, I.V., Ventskivskiy, B.M. (Ed.), & Stepankivska, H.K. (Ed.), Lakatosha, V.P. (Ed.). (2012). *Hinekolojiia [Gynecology]*. Kyiv: VSV "Medicine" [in Ukrainian].

Buchkovska, A., Svystun, Yu., Mahlovanyy, A., Ripetska, O., Renka, M., Hrynovets, I., & Hrynovets, V. (2017). Physical education of youth as a pledge of nation's health. *Health problems in Ukraine and Poland*. (pp. 68–74). Lviv: Editorial House of the Lviv Regional Charity Fund «Medicine and Law».

Dobrovolska, N.A., Timchenko, A.S., Golub, V.P., Dobrovolska, N.A. (Ed.), Fedorich, O.V. (Ed.), Timchenko, A.S. (Ed.), & Radomsky, I.P. (Ed.). (2021). *Praktychni aspekty fizychnoi terapii ta erhoterapii [Practical aspects of physical therapy and occupational therapy]*. Kyiv: Helvetica Publishing House [in Ukrainian].

Dugina, L.V., & Kiyko, N.S. (2016). Osoblyvosti zastosuvannya zasobiv likuvalnoi fizychnoi kultury pry zapalnykh zakhvoriuvanniakh zhinochykh statevykh orhaniv na sanatornomu etapi [Peculiarities of the use of therapeutic physical culture in inflammatory diseases of the female genital organs at the sanatorium stage]. *Fizychna rehabilitatsiia ta rekreatsiino-ozdorovchi tekhnologii – Physical rehabilitation and recreational and health technologies*, 2, 11–13 [in Ukrainian].

Dugina, L.V., & Lysenko, K.O. (2016). Osoblyvosti zastosuvannya zasobiv likuvalnoi fizychnoi kultury pid chas vahitnosti [Peculiarities of the use of therapeutic physical culture during pregnancy]. *Fizychna rehabilitatsiia ta rekreatsiino-ozdorovchi tekhnologii – Physical rehabilitation and recreational and health technologies*, 2, 14–16 [in Ukrainian].

Guzii, O., Mahlovanyy, A., Romanchuk, A., & Trach, V. (2019). Vplyv trenuvannoho navantazhennia na orhanizm sportsmeniv [Influence of training load on athletes' body]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni M. P. Drahomanova. Seriiia 15: naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport) – Scientific journal National Pedagogical Dragomanov University. Series 15: «scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports)»*, 4 (112), 17–23 [in Ukrainian].

Hotra, Z., Mahlovanyy, A., Mykytyuk, Z., Barylo, H., Vistak, M., Kremer, I., Politsanskyi, R. (2019, May) Schematic Realization of Flexible Algorithm in Treatment Diagnostic Devices. *Materials of the XVth International Conference on the Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH)*. (pp. 140–143). village Polyana (Ukraine). DOI: 10.1109/MEMSTECH.2019.8817378.

Hryshchenko, V.I., Shcherbyna, M.O., Ventskivskiy, B.M., Kaminskyi, V.V., Markin, L.B., Potapova, L.V., Hryshchenko, M.H. (2017). *Hinekolojiia [Gynecology]*. In Hryshchenko, V.I. (Ed.), & Shcherbyna, M.O. (Ed.). *Akusherstvo i hinekolojiia – Obstetrics and gynecology (Book 2)*. Kyiv: VSV «Medicine» [in Ukrainian].

Khrystova, T.E., & Sukhanova, G.P. (2015). *Osnovy likuvalnoi fizychnoi kultury [Fundamentals of medical physical culture]*. Melitopol: Color Print LLC [in Ukrainian].

Khvysiuk, O.M., Marchenko, V.G., Malakhov, V.O., Kosheleva, G.M., Petrenko, V.Yu., Fedorenko, N.O., & Yakovlev, G. (2021). *Kerivnytstvo z nemedykamentoznykh metodiv vidnovliuvainoi medytsyny [Guide to non-medicinal methods of restorative medicine]*. Sumy: Yaroslavna [in Ukrainian].

Kirichenko, I., Prisyazhniuk, Y., Kirichenko, O., Kirichenko, L., & Gorpinyak, A. (2013). Otsinka efektyvnosti kompleksu fizychnoi rehabilitatsii u vahitnykh zhinok u II–III trymestrah na podalshyi perebih vahitnosti y polohiv [Estimation of the effectiveness of physical rehabilitation complex among pregnant women in II-III trimester on further pregnancy flow and childbirth]. *Fizychni vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi – Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*, 1, 285–288 [in Ukrainian].

Kuzan, M.M., Mahlovanyi, A.V., & Butov, R.S. (2019). Analiz vykhidnykh pokaznykiv stanu zdorov'ia khvorykh na sechokamianu khvorobu [Analysis of baseline indicators of the state of health of patients with urolithiasis]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni M. P. Drahomanova. Seriiia 15: naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport) – Scientific journal National Pedagogical Dragomanov University. Series 15: «scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports)»*, 5K (113), 181–184 [in Ukrainian].

Kuzan, M., Mahlovanyy, A., & Trofimenko, I. (2016). Obgruntuvannia spetsialno-adaptovanoho kompleksu likuvalnoi himnastyky dlia khvorykh na sechokamianu khvorobu pry shchadnomu rukhovomu rezhymi [Justification of a specially adapted complex of medical gymnastics for patients with urolithiasis with a gentle movement regime]. *Fizychni vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi – Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*, 3(35), 78–84 [in Ukrainian].

Likhachov, V.K., Dobrovolska, L.M., Semeniuk, L.M., & Yaremchuk, L.V. (2014). *Akusherstvo i hinekolojiia [Obstetrics and gynecology]*. Poltava: Dyvosvit [in Ukrainian].

Magowan, B.A., Owen, F., Thomson, E. & Shcherbyna, M. (Ed.). (2021). *Klinichne akusherstvo ta hinekolojiia [Clinical obstetrics and gynecology]* (translation of the 4th English edition). Kyiv: VSV «Medicine» [in Ukrainian].

Mahlovanyy, A.V., & Kunynets, O. (2017). Kontseptualna osnova podannia zdorovia liudyny, yak systemy [The conceptual basis for presenting health of human as a system]. *Reabilitatsiini ta fizkulturno-rekreatsiini aspekty rozvytku liudyny – Rehabilitation and physical culture and recreational aspects of human development*, 2, 38–44 [in Ukrainian].

Mahlovanyy, A.V., Hrynovets, V.S., Kuninets, O.B., Chervinska, L.O., Hrynovets, I.S., Mahlovana, G.M., Hysyk M.V. (2019). *Bases of physical rehabilitation in medicine*. Lviv.

Mahlovanyy, A. V., Kunynets, O.B., Khomyshyn, V.P., & Hrynovets, V.S. (2019). Kompleksna otsinka kardiorehulatsii za pokaznykamy matematychnoho analizu kardiorytmu [Complex assessment of cardioregulation according to indicators of mathematical analysis of cardiorythm]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65 (3S), 151 [in Ukrainian].

Mahlovanyy, A., Mukhin, V., & Mahlovana, H. (2006). *Osnovy fizychnoi reabilitatsii [Fundamentals of physical rehabilitation]*. Lviv [in Ukrainian].

Malakhov, V.O. (Ed.). (2021). *Fizychna, reabilitatsiina ta sportyvna medytsyna [Physical, rehabilitation and sports medicine]*. Kharkiv [in Ukrainian].

Mellina, I.M. (2012). Hipertonichna khvoroba i vahitnist: osnovni klinichni pytannia [Hypertensive disease and pregnancy: basic clinical issues]. *Praktychna anhiolohiia – Practical angiology*, 7-8, 56–57 [in Ukrainian].

Mitiukov, V.A., Knyazeva, N.V., Grebelna, N.V., Zakrevskiy, O.P., Tsyba, I.V., Noreiko, S.B., Pysarenko, P.M. (2012). Osoblyvosti zahalnoho stanu zdorovia ta reproduktyvnoi funktsii vahitnykh zhink z vysokym indeksom masy tila ta ozhyrinniam [Features of the general state of health and reproductive function of pregnant women with a high body mass index and obesity]. *Medyko-sotsialni problemy rodyny – Medical and social problems of the family*, 1, 18–29.

Mukhin, V.M. (2009). *Fizychna reabilitatsiia [Physical rehabilitation]*. Kyiv: Olympic Literature [in Ukrainian].

Pankevych, V., Kovtunak, O., Avetikov, D., Mahlovanyy, A., & Matolych, U. (2017, May). Experience of using self-constructed device for active-passive mechanical therapy of jaws in the treatment of athletes with post-traumatic contracture of masticatory muscles. *Materials the 9th Congress of the Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery*. (p. 25). Tartu.

Petrov, V.G., Polkovnyk-Markova, V.S., & Sachko, A.V. (2016). Kompleksna fizychna reabilitatsiia v period vahitnosti [Complex physical rehabilitation during pregnancy]. *Fizychna reabilitatsiia ta rekreatsiino-ozdorovchi tekhnolohii – Physical rehabilitation and recreational and health technologies*, 2, 54–56 [in Ukrainian].

Polianska, O.S., Amelina, T.M., Klapchuk, V.V. (Ed.). & Polianska, O.S. (Ed.). (2011). *Osnovy reabilitatsii, likuvalnoi fizychnoi kultury, fizioterapii, masazhu [Basics of rehabilitation, therapeutic physical culture, physiotherapy, massage]*. Chernivtsi: Prut [in Ukrainian].

Prystupa, E.N., Mahlovanyy, A.V., Avetikov, D.S., Pankevych, V.V., & Ushtan, S.V. (2017). Chastota travmy holovy ta oblychchia zalezho vid vydu sportu, mekhanizm ta profilaktyka [The head and face trauma rate, depending on kind of sport, mechanism and prophylaxis]. *Klinichna khirurgiia – Clinical surgery*, 10, 70–73 [in Ukrainian].

Rudenko, R. Mahlovanyy, A., Shuyan, O., & Prystupa, T. (2015). Integrated comparative monitoring of physical rehabilitation of the athlete' body with disabilities. *Annals of Science and Education*, 2 (22), 610–618.

Sokolovskiy, V.S., Romanova, N.O., & Yushkovska, O.H. (2005). *Likuvalna fizychna kultura [Therapeutic physical culture]*. Odesa [in Ukrainian].

Sokrut, V.M., Sinyachenko, O.V., Sokrut, O.P., Mysula, I.R., Alekseeva, L.A., Syabrenko, H.P., Popov, V.M., & Sokrut, V.M. (Ed.). (2019). *Fizychna, reabilitatsiina ta sportyvna medytsyna [Physical, rehabilitation and sports medicine]*. Kramatorsk: Kashtan LLC [in Ukrainian].

Yeromina, O.L., & Kotova, L.I. (2005). *Therapeutic physical education [Therapeutic physical education]*. Poltava [in Ukrainian].

Zaporozhan, V.M., Vovk, I.B., Hordienko, I. ., Dubchak, A.E., Ivaniuta, L.I., Kornatska, A.G., Chubey H.V. (2014). Neoperatyvna hinekolohiia [Non-operative gynecology]. In Zaporozhan, V. M. (Ed.). *Akusherstvo i hinekolohiia – Obstetrics and gynecology* (Vol. 3). Kyiv: VSV «Medicine» [in Ukrainian].

Zharkikh, A.V., Krut, Yu.Y., Siusiuka, V.H., & Panasiuk, D.V. (2016). *Alhorytmy dii likaria pry nevidkladnykh stanakh v akusherstvi ta hinekolohii [Algorithms of the doctor's actions in case of emergency conditions in obstetrics and gynecology]*. Zaporizhzhia: ZDMU [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 09.05.2024.

Стаття прийнята до друку 24.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Рибак В. – концепція і дизайн дослідження;

Таможанська Г. – редагування та затвердження;

Галашко В. – збирання матеріалу;

Кононенко Н. – аналіз літератури;

Литвиненко Г. – написання тексту;

Мятига О. – аналіз літератури;

Коц Н. – оформлення статті;

Андрюхін Д. – збирання матеріалу;

Сафронов Д. – збирання матеріалу.

Електронна адреса для листування з авторами:

viktorybak2@gmail.com

УДК 616-005.2+616.831-005+615.825

Олександр ВОРОНЬКОВ

аспірант кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 02000 (sasha_voronkov@ukr.net)

ORCID: 0009-0004-5489-7770

Римма БАННИКОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 02000 (rymma.bannikova@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-9729-2058

Бібліографічний опис статті: Вороньков О., Баннікова Р. (2024). Високоінтенсивне тренування як засіб фізичної терапії при гострому порушенні мозкового кровообігу. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 80–85, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-80>

ВИСОКОІНТЕНСИВНЕ ТРЕНУВАННЯ ЯК ЗАСІБ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Актуальність. В Україні річна кількість первинних гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) становить більше ніж 111 тисяч, а показники частоти захворювання в 1,5–2 рази перевищують середньосвітові. 60% осіб, що перенесли ГПМК, мають стійкі неврологічні порушення, 23% потребують постійної сторонньої допомоги. Водночас розвиток сучасних технологій дає змогу підвищити якість відновного лікування та реабілітації і значно зменшити тягар фатальних ускладнень. Відновлення здатності ходити є основною метою реабілітації хворих на ГПМК. Високоінтенсивне інтервальне тренування (ВІТ) зараз вважається багатообіцяючою стратегією покращення її відновлення рухових функцій в осіб після перенесеного ГПМК, ніж загальноприйнята фізична терапія.

Мета дослідження. Оцінювання впливу ефективності застосування високоінтенсивного тренування в комплексі засобів фізичної терапії на швидкість відновлення ходьби після перенесеного ГПМК в ранньому відновному періоді.

Матеріал і методи. Вибір методів дослідження зумовлено завданнями дослідження, методологічним підходом за Міжнародною класифікацією функціонування (МКФ) і матеріальним забезпеченням клінічної бази. Ступінь функціональної залежності пацієнтів оцінювали за допомогою модифікованої шкали Ренкіна. Ефективність застосування 4-тижневих ВІТ оцінювали за допомогою тестів: тесту ходьби на 10 метрів (для визначення максимальної швидкості ходьби) і тесту 6-хвилинної ходьби (для визначення відстані й витривалості). Аналіз показників ходьби на первинному та заключному етапах дослідження проводили за допомогою TUSTATION PABLO. Для оцінювання клінічної ефективності використовували метод математичної статистики.

Результати дослідження. Результати дослідження свідчать, що використання ВІТ у програмі фізичної терапії суттєво покращує продуктивність ходьби порівняно із загальноприйнятою в клінічній практиці фізичною терапією. Використання ВІТ (високоінтенсивна ходьба на біговій доріжці) значно підвищило швидкість ходьби, каденцію та довжину кроку за рахунок виконання основних моментів у фазах Terminal Stance, Terminal Swing. Ця методика є абсолютно новою для нашої країни й потребує подальших уточнень, доповнень і досліджень. Тим не менше отримані результати на фоні застосування високоінтенсивного тренування як засобу фізичної терапії в ранньому відновному періоді дають підставу стверджувати, що це один із перспективних напрямів відновлення порушених рухових функцій, підвищення стабільності, швидкості ходьби та здатності до пересування, що покращує життя пацієнтів, які перенесли ГПМК.

Висновок. Дослідження виявило, що ВІТ у ранньому відновному періоді може бути ефективним у корекції рухової функції нижніх кінцівок, що дає підставу рекомендувати застосування ВІТ у системі реабілітації хворих, які перенесли ГПМК.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, фізична терапія, високоінтенсивне тренування.

Oleksandr VORONKOV

Postgraduate Student of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Fizkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 02000 (sasha_voronkov@ukr.net)

ORCID: 0009-0004-5489-7770

Rymma BANNIKOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Fizkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 02000 (rymma.bannikova@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-9729-2058

To cite this article: Voronkov O., Bannikova R. (2024). Vysokointensyvne trenuvannia yak zasib fizychnoi terapii pry hostromu porushenni mozkovoho krovoobihu [High-intensity training as a means of physical therapy in acute cerebral blood circulation disorders]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 80–85, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-80>

HIGH-INTENSITY TRAINING AS A TOOL OF PHYSICAL THERAPY IN ACUTE CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISORDERS

Actuality. In Ukraine, the annual number of primary acute cerebrovascular disorders (ONMC) is more than 111,000, and the frequency of the disease is 1.5–2 times higher than the world average. 60% of people who have suffered from ONMC have permanent neurological disorders, 23% need permanent external assistance. At the same time, the development of modern technologies makes it possible to improve the quality of restorative treatment and rehabilitation and significantly reduce the burden of fatal complications. Restoring the ability to walk is the main goal of rehabilitation of patients with ONMC. High-intensity interval training (HIIT) is now considered a more promising strategy for improving and restoring motor function in individuals after ONMC than conventional physical therapy.

Evaluation of the effectiveness of the application of high-intensity training in a complex of physical therapy tools on the speed of recovery of walking after the transferred ONMC in the early recovery period.

Material and methods. The choice of research methods is determined by the tasks of the research, the methodological approach according to the International Classification of Functioning (ICF) and the material support of the clinical base. Assessment of the degree of functional dependence of patients was determined using the modified Rankin scale. The evaluation of the effectiveness of the application of 4-week HIIT was carried out using tests: the 10-meter walking test (to determine the maximum walking speed) and the 6-minute walking test (to determine the distance and endurance). The analysis of walking indicators at the initial and final stages of the study was carried out using TYROSTATION PABLO. The method of mathematical statistics was used to assess clinical effectiveness.

Research results. The results of the study indicate that the use of HIIT in the physical therapy program significantly improves walking performance compared to physical therapy generally accepted in clinical practice. The use of HIIT (high-intensity walking on a treadmill) significantly increased walking speed, cadence and stride length due to the performance of key points in the Terminal Stance, Terminal Swing phases. This technique is completely new for our country and needs further clarifications, additions and research. Nevertheless, the results obtained against the background of the use of HIIT as a means of physical therapy in the early recovery period give reason to claim that it is one of the promising directions for restoring impaired motor functions, increasing stability, speed and mobility of walking, thus improving the life of patients after a ONMC.

Conclusion. The conducted study showed that HIIT in the early recovery period can be effective in correcting the motor function of the lower limbs, which gives reason to recommend the use of HIIT in the rehabilitation system of patients who have undergone ONMC.

Key words: acute violation of cerebral circulation, physical therapy, high-intensity training.

Вступ. Актуальність. Гостре порушення мозкового кровообігу (далі – ГПМК) є найважливішою проблемою охорони здоров'я в багатьох країнах світу, другою провідною причиною захворюваності й смертності, третьою провідною причиною інвалідності в усьому світі (Donkor, 2018; Johnson, Opuma, et al., 2016; Pandian, Sebastian, et al., 2020). Деякі закордонні дослідження вказують на те, що тягар ГПМК в країнах із низьким і середнім доходом вищий, ніж у країнах із високим рівнем доходу, і цей розрив з кожним роком збільшується (Jacob, Ekker, et al., 2021; Pandian, Sebastian, et al., 2020). У загальносвітових масштабах поширеність ГПМК становить на кожні 100 тисяч населення від 100 до 300 випадків, тобто близько 16 млн випадків на рік. В Україні річна кількість первинних ГПМК становить більше ніж 111 тисяч, показники частоти захворювання в 1,5–2 рази перевищують середньосвітові, а смертність у 2–3 рази вища, ніж у розвинених країнах. У багатьох осіб, що перенесли ГПМК, у ранньому періоді розвиваються різні порушення, серед яких найтяжчі рухові. Після перенесеного ГПМК 20–40% стають людьми з обмеженими можливостями, а до праці повертаються лише 10–20% хворих. Тому відновлення здатності ходити є основною метою фізичної терапії хворих із наслідками перенесеного ГПМК. Досягнення безпечної, незалежної та ефективною ходьби є пріоритетом для тих, хто переніс

інсульт, щоб забезпечити якість життя та здоров'я в майбутньому.

Доведено, що фізична активність є корисною для первинної профілактики ГПМК (Boyne, Scholl, et al., 2016). Водночас є поодинокі, однак вагомі докази того, що фізичні вправи і тренування з повторюваними завданнями покращують фізичну форму, рівновагу й здатність до ходьби осіб після перенесеного ГПМК (Pollock, Vaer, et al. 2014). Крім того, участь у фізичній активності може призвести до зниження ризику повторного інсульту (Howard, McDonnell, 2016) і посилити функціональне відновлення (Kramer, Hung, Brodtmann, 2019), що, у свою чергу, може призвести до більшої здатності виконувати повсякденні дії та меншої залежності від системи охорони здоров'я. Якщо порівняти кількість кроків, пройдених за день, то літні люди, які перенесли ГПМК, у середньому будуть робити на 79% менше кроків, ніж літні люди без ГПМК (1536–3035 проти 7250 кроків/день), що значно нижче за «індекс сидячого способу життя» (5000 кроків/день) (Robinson, Matsuda, et al., 2013).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) нині рекомендує аеробні тренування для осіб, які перенесли ГПМК, принаймні 3 дні на тиждень по 20–60 хвилин за сеанс залежно від функціональних можливостей людини і тренування з опором 2–3 дні на тиждень із підгострим і хронічним порушенням

мозкового кровообігу. Проте в окремих дослідженнях виявлено, що час, витрачений на виконання фізичної активності й участь у загальноприйнятій фізичній терапії в осіб із підгострим і хронічним порушенням мозкового кровообігу, значно нижчий за ці оптимальні рівні (Sjoholm, Skarin, et al., 2014). Особи, які перенесли ГПМК, особливо схильні до відсутності фізичної активності й малорухливого способу життя, навіть на гострих стадіях під час перебування в стаціонарі через залишкові фізичні вади, такі як: зниження рухливості, погана рівновага та м'язова слабкість (Morris, McFarlane, et al., 2014; Marzolini, Robertson, et al., 2019). Таким чином, створюється порочне коло відсутності фізичної активності, де ця малорухлива поведінка потенційно впливає на рухове відновлення, збільшує подальшу м'язову слабкість і зумовлює довгостроковий ризик повторного ГПМК та серцевих подій (Mellow, Goldsworthy, et al., 2020).

Фізичні вправи мають численні переваги для кардіореспіраторної системи як у здорових, так і в клінічних популяціях. У деяких дослідженнях виявлено, що фізичні вправи збільшують нейропластичність, що призводить до функціональних покращень моторних (Cassilhas, de Mello, et al., 2016) і когнітивних здібностей (Petzinger, Fisher, et al., 2013). Таким чином, розумно припустити, по-перше, що фізичні вправи можна використовувати як життєздатну стратегію нейрореабілітації для виправлення поведінкових або функціональних наслідків, пов'язаних із нейродегенеративними розладами (Mang, Campbell, et al., 2013) або наслідками ГПМК (Moore, Woyn, et al., 2022); по-друге, перевірити гіпотезу, що використання високоінтенсивного інтервального тренування (далі – ВІТ) у програмі фізичної терапії матиме значні переваги у відновленні та покращенні ходьби порівняно із загальноприйнятою фізичною терапією.

Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021–2025 рр. за темою 4.2 «Відновлення функціональних можливостей, діяльності та участі осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп» (номер держреєстрації 0121U107926).

Мета дослідження – оцінювання впливу ефективності застосування високоінтенсивного тренування в комплексі засобів фізичної терапії на швидкість відновлення ходьби після перенесеного ГПМК в ранньому відновному періоді.

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на базі неврологічного центру універсальної

клініки «Оберіг» м. Києва. У констатувальному експерименті взяли участь 16 осіб із діагнозом ГПМК. Основним критерієм відбору була давність захворювання від одного до трьох місяців після перенесеного ГПМК. Крім того, для участі потрібен був дозвіл лікаря, відповідального за пацієнта, а також оцінювання ступеня функціональної залежності від 0–3 балів за модифікованою шкалою Ренкіна.

Критеріями виключення були нестабільні серцеві захворювання (порушення ритмів серця, порок клапана аорти), погано контрольований артеріальний тиск у стані спокою ($>180/100$). Розроблену програму фізичної терапії з використанням 4-тижневого високоінтенсивного тренування на біговій доріжці по 60 хвилин на день реалізовано за участі пацієнтів основної групи (ОГ) ($n=8$), а загальноприйняту в клінічній практиці програму фізичної терапії – за участі пацієнтів групи порівняння (ГП) ($n=8$). Кожне тренування починалося з вимірювання частоти серцевих скорочень (далі – ЧСС) і 10-хвилинної розминки для збільшення ЧСС, щоб наблизитися до індивідуально розрахованої зони інтенсивності тренувань. Програма ВІТ на біговій доріжці тривала до 30 хвилин і включала 4-хвилинні інтервали при 70–80% від максимальної частоти серцевих скорочень (далі – МЧСС), які розділені 4 хвилинами активної перерви (зниження інтенсивності ходьби на біговій доріжці) при ЧСС 50–60% від МЧСС. 10 хвилин витрачали на заминку для відновлення початкового ЧСС перед тренуванням. Інтенсивність відстежували за допомогою пульсометрів. Тренувальну ЧСС розраховували за формулою Карвонена (тренувальна ЧСС = коефіцієнт інтенсивності (%) \times [МЧСС – ЧСС спокою] + ЧСС спокою).

За допомогою спеціального екрану на біговій доріжці змінювали показники швидкості й нахилу, щоб підтримувати ЧСС у зоні тренування. Цільова частота тренувань становила 3 заняття на тиждень з одним днем відпочинку між тренуваннями. Контроль артеріального тиску (далі – АТ) проводили перед і після сеансу ВІТ на біговій доріжці.

Під час тренування досліджувані пацієнти використовували свої звичайні ортези. П'ять досліджуваних із 16 мали свої ортези, три – ортези фірми Orliman Vohia AV01, два – індивідуальні ортези Жорсткого типу AFO групи А за алгоритмом підбору ортезів (RANCHO R.O.A.D.M.A.P.). Під час ходьби на біговій доріжці пацієнти були оснащені ремнями, які під'єднані до системи опори над головою для захисту від падіння, а також використовували поручні для підтримки рівноваги. Фізичний терапевт забезпечував охорону, щоб уникнути падінь

або травм. Жодної допомоги чи підказок для покращення моделі ходи досліджуваним не надавали.

Якщо під час сеансу ВІТ на біговій доріжці відбувалося щось із наведеного нижче, тренування припиняли (хоча таймер продовжувався), а фізичний терапевт вирішував доцільність дострокового припинення або повідомлення лікаря:

- поява болю;
- постійне перевищення МЧСС;
- труднощі з моніторингом ЧСС;
- прохання досліджуваного про перерву.

Якщо під час тренувального сеансу відбувалося щось із наведеного нижче, сеанс припинявся, лікаря досліджуваного пацієнта повідомляли й вирішували питання про вилучення пацієнта з дослідження:

- зниження АТ на ≥ 10 мм рт. ст. нижче рівня спокою;
- гіпертонічна відповідь із систолічним артеріальним тиском >240 мм рт. ст. і діастолічним артеріальним тиском >110 мм рт. ст.;
- біль у грудях або напад стенокардії;
- сильна втома або задишка, що перевищує очікуване від фізичного навантаження;
- серйозна травма;
- поява нових неврологічних симптомів.

Первинне обстеження пацієнтів проводили на другий день після надходження в стаціонар, а підсумкове – через 4 тижні після проведеної терапії. Тест 6-хвилинної ходьби використовували для оцінювання витривалості й відстані ходьби осіб з ГПМК. Під час проведення тесту використовували конуси, які розташовувалися на відстані 30 метрів один від одного, дотримуючись протоколу проведення тесту. Максимальну швидкість ходьби вимірювали за допомогою тесту ходьби на 10 метрів. Для аналізу використовували середній час у метрах на секунду (м/с) із двох спроб. Аналіз ходьби проводили за допомогою системи датчиків TYROSTATION PABLO, які кріпилися на стопи досліджуваних і передавали дані через систему Bluetooth на основний комп'ютер.

Результати дослідження та їх обговорення. Усі 16 досліджуваних були чоловіки. Середній вік ОГ становив $50,2 \pm 5,9$ і $50,9 \pm 6,8$ років в ГП. Після 4 тижнів ВІТ (12 сеансів) пацієнти ОГ покращили дистанцію, пройдену за тестом 6-хвилинної ходьби, порівняно з ГП зі значним очікуваним ефектом терапії на користь ОГ після тестування ($p < 0,05$). Середньостатистичний показник серед пацієнтів на початку дослідження для ОГ становив $469,75 \pm 55,2$ м, а для досліджуваних ГП – $494,5 \pm 81,5$ м. Середньостатистичний показник серед досліджуваних через 4 тижні ВІТ для пацієнтів ОГ становив $533,8 \pm 59,8$ м, а для пацієнтів ГП – $509,6 \pm 78$ м.

Також виявлено зміни в довжині кроку в обох групах у двох основних фазах: Terminal Stance і Terminal Swing, у яких відбуваються шість основних моментів, що впливають на довжину кроку. Заміри довжини кроку робили за допомогою системи для аналізу ходьби TYROSTATION PABLO. Первинний середньостатистичний результат за довжиною кроку для пацієнтів ОГ становив $101,4 \pm 15$ см, а для пацієнтів ГП – $103,1 \pm 9,8$ см. Через 4 тижні середньостатистичний показник довжини кроку для пацієнтів ОГ становив 134 ± 16 см, а для пацієнтів ГП – $113,7 \pm 12$ см.

Первинний середньостатистичний результат за 10-метровим тестом максимальної ходьби серед пацієнтів ОГ становив $1,43 \pm 0,31$ м/с, а пацієнтів ГП – $1,58 \pm 0,28$ м/с. Через 4 тижні використання ВІТ середній показник пацієнтів ОГ становив $1,87 \pm 0,22$ м/с порівнянні із середнім показником пацієнтів ГП – $1,69 \pm 0,29$ м/с. Підсумкові результати дослідження ВІТ при ГПМК виявили, що 12 сеансів на біговій доріжці в поєднанні із загальноприйнятою фізичною терапією значно покращують швидкість ходьби, довжину кроку, витривалість і відстань.

Під час тренування контролювали швидкість і нахил бігової доріжки, а також ЧСС та АТ. Інтенсивність тренувань була в межах устанавленого діапазону. Під час проведення перших тренувань у деяких осіб було виявлено незначний побічний ефект, такий як біль у м'язах.

Основною перевагою під час ВІТ на біговій доріжці для осіб із ГПМК порівняно з іншими методами фізичної терапії був невеликий відрізок часу, необхідний для виконання протоколу тренувань, оскільки одним із основних бар'єрів для підтримки високого рівня фізичної активності після ГПМК є брак часу. Через фізичні порушення після ГПМК особи, які перенесли ГПМК, можуть мати труднощі з досягненням і підтримкою високоінтенсивного режиму вправ. Отже, ВІТ, призначені для цього контингенту хворих, є дуже важливими (наразі ще недостатньо вивчені) і дають змогу пацієнтам досягти необхідної інтенсивності вправ для оптимального функціонального відновлення. У закордонній літературі в деяких дослідженнях стверджується, що інтервальні тренування високої інтенсивності краще переносять особи після ГПМК (Duncan, Mead, et al., 2012), що свідчить про подолання таких бар'єрів, як центральна та локальна втома, яка наразі ще недостатньо вивчена (Billinger, Arena, et al., 2014), вони створюють перспективи для досягнення оптимального функціонального відновлення (Vinogradov, Lazarijeva, 2021).

Основними обмеженнями під час цього дослідження було кілька таких факторів: відносно молодий вік і високий функціональний рівень досліджуваних в обох групах, а також час перебування в стаціонарі. На період проведення дослідження

основна частина пацієнтів, яка підходила під мету дослідження, була відносно молодшою (36–62 роки), що робило вибірку помітно молодшою за загальну популяцію пацієнтів із ГПМК. Крім того, отримані результати фізичних тестів підтверджують відносно високий рівень працездатності досліджуваних.

Таким чином, результати застосування високоінтенсивного тренування як засобу фізичної терапії в ранньому відновному періоді дають підставу стверджувати, що це один із перспективних напрямів відновлення порушених рухових функцій, підвищення стабільності, швидкості ходьби та здатності до пересування, який покращує життя пацієнтів, котрі перенесли ГПМК.

Висновки. З огляду на високу інвалідизацію та летальність, а також значні матеріальні витрати на лікування й реабілітацію, питання фізичної тера-

пії осіб, які перенесли ГПМК, залишаються однією з найбільш значних медико-соціальних проблем сьогодення. Тому зміна підходів до відновного лікування й реабілітації пацієнтів із гострими судинними катастрофами головного мозку, зростання інтересу до використання найефективніших методів відновлення в найкоротший термін – особливості сучасної нейрореабілітації. Один із таких методів – високоінтенсивне тренування.

Проведене дослідження виявило, що ВІТ у ранньому відновному періоді може бути ефективним під час корекції рухової функції нижніх кінцівок, що дає підставу рекомендувати застосування ВІТ у системі реабілітації хворих, які перенесли ГПМК. Крім того, воно демонструє, що ВІТ під наглядом фізичного терапевта можна безпечно проводити за умови належного дотримання протоколу.

ЛІТЕРАТУРА

- Віноградов М.М., Лазарева О. Б. Високоінтенсивне тренування як засіб фізичної терапії при лівопівкульних геморагічних інсультах: огляд зарубіжного досвіду. *Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія*. 2021. № 1. С. 90–94.
- Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / S.A. Billinger, R. Arena, J. Bernhardt et al. *Stroke*. 2014. № 45 (8). P. 2532–2553. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000022>.
- High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Ambulatory Chronic Stroke: Feasibility Study / P. Boyne, K. Dunning, D. Carl et al. *Physical therapy*. 2016. № 96 (10). P. 1533–1544. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150277>.
- Locomotor training intensity after stroke: Effects of interval type and mode / P. Boyne, V. Scholl, S. Doren et al. *Topics in stroke rehabilitation*. 2020. № 27 (7). P. 483–493. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1728953>.
- Cassilhas R. C., Tufik S., de Mello M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2016. № 73 (5). P. 975–983. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2102-0>.
- Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke research and treatment*. 2018. 3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
- Duncan F., Wu S., Mead G.E. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of psychosomatic research*. 2012. № 73 (1). P. 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.04.001>.
- Howard V.J., McDonnell M.N. Physical activity in primary stroke prevention: just do it! *Stroke*. 2015. № 46 (6). P. 1735–1739. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.006317>.
- Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative/ M.A. Jacob, M.S. Ekker, Y. Allach et al. *Neurology*. 2022. № 98 (6). P. e573–e588. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013195>.
- Johnson W., Onuma O., Owolabi M., Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016. № 94 (9). P. 634–634A. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.181636>.
- Kramer S. F., Hung S.H., Brodtmann A. The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. *Current neurology and neuroscience reports*. 2019. № 19 (6). P. 28. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0949-4>.
- Mang C.S., Campbell K.L., Ross C.J., Boyd L.A. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Physical therapy*. 2013. № 93 (12). P. 1707–1716. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130053>.
- Aerobic Training and Mobilization Early Post-stroke: Cautions and Considerations / S. Marzolini, A.D. Robertson, P. Oh et al. *Frontiers in neurology*. 2019. № 10. P. 1187. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01187>.
- Mellow M.L., Goldsworthy M.R., Coussens S., Smith A.E. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. *Journal of science and medicine in sport*. 2020. № 23 (4). P. 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.10.015>.
- Walk the Talk: Current Evidence for Walking Recovery After Stroke, Future Pathways and a Mission for Research and Clinical Practice / S.A. Moore et al. *Stroke*. 2022. № 53 (11). P. 3494–3505. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038956>.
- Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities / J.D. Pandian, Y. Kalkonde, I.A. Sebastian et al. *Lancet (London, England)*. 2020. № 396 (10260). P. 1443–1451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31374-X).
- Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease / G.M. Petzinger, B.E. Fisher, S. McEwen et al. *The Lancet. Neurology*. 2013. № 12 (7). P. 716–726. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6).
- Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke / A. Pollock, G. Baer, P. Campbell et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014. № 2014 (4) : CD001920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001920.pub3>.
- Robinson C.A., Matsuda P.N., Ciol M.A., Shumway-Cook A. Participation in community walking following stroke: the influence of self-perceived environmental barriers. *Physical therapy*. 2013. № 93 (5). P. 620–627. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110217>.
- Sedentary behaviour and physical activity of people with stroke in rehabilitation hospitals / A. Sjöholm, M. Skarin, L. Churilov et al. *Stroke research and treatment* vol. 2014 (2014): 591897. <https://doi.org/10.1155/2014/591897>.

REFERENCES

- Billinger, S.A., Arena, R., Bernhardt, J., Eng, J.J., Franklin, B.A., Johnson, C. M., ... & Council on Clinical Cardiology (2014). Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45 (8), 2532–2553. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000022>.
- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., Rockwell, B., ... & Kissela, B. (2016). High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Ambulatory Chronic Stroke: Feasibility Study. *Physical therapy*, 96 (10), 1533–1544. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150277>.
- Boyne, P., Scholl, V., Doren, S., Carl, D., Billinger, S.A., Reisman, D.S., ... & Dunning, K. (2020). Locomotor training intensity after stroke: Effects of interval type and mode. *Topics in stroke rehabilitation*, 27 (7), 483–493. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1728953>.
- Cassilhas, R.C., Tufik, S., & de Mello, M.T. (2016). Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 73 (5), 975–983. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2102-0>.
- Donkor E.S. (2018). Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke research and treatment*, 2018, 3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.
- Duncan, F., Wu, S., & Mead, G.E. (2012). Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of psychosomatic research*, 73 (1), 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.04.001>.
- Howard, V.J., & McDonnell, M.N. (2015). Physical activity in primary stroke prevention: just do it! *Stroke*, 46 (6), 1735–1739. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.006317>.
- Jacob, M.A., Ekker, M.S., Allach, Y., Cai, M., Aarnio, K., Arauz, A., ... de Leeuw, F.E. (2022). Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*, 98 (6), e573–e588. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013195>.
- Johnson, W., Onuma, O., Owolabi, M., & Sachdev, S. (2016). Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*, 94 (9), 634–634A. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.181636>.
- Kramer, S.F., Hung, S.H., & Brodtmann, A. (2019). The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. *Current neurology and neuroscience reports*, 19 (6), 28. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0949-4>.
- Mang, C.S., Campbell, K.L., Ross, C.J., & Boyd, L.A. (2013). Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Physical therapy*, 93 (12), 1707–1716. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130053>.
- Marzolini, S., Robertson, A.D., Oh, P., Goodman, J.M., Corbett, D., Du, X., ... & MacIntosh, B.J. (2019). Aerobic Training and Mobilization Early Post-stroke: Cautions and Considerations. *Frontiers in neurology*, 10, 1187. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01187>.
- Mellow, M.L., Goldsworthy, M.R., Coussens, S., & Smith, A.E. (2020). Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. *Journal of science and medicine in sport*, 23 (4), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.10.015>.
- Moore, S.A., Boyne, P., Fulk, G., Verheyden, G., & Fini, N.A. (2022). Walk the Talk: Current Evidence for Walking Recovery After Stroke, Future Pathways and a Mission for Research and Clinical Practice. *Stroke*, 53 (11), 3494–3505. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038956>.
- Pandian, J.D., Kalkonde, Y., Sebastian, I.A., Felix, C., Urimubenshi, G., & Bosch, J. (2020). Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities. *Lancet (London, England)*, 396 (10260), 1443–1451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31374-X).
- Petzinger, G.M., Fisher, B.E., McEwen, S., Beeler, J.A., Walsh, J.P., & Jakowec, M.W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 12 (7), 716–726. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6).
- Pollock, A., Baer, G., Campbell, P., Choo, P.L., Forster, A., Morris, J., ... & Langhorne, P. (2014). Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014 (4), CD001920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001920.pub3>.
- Robinson, C.A., Matsuda, P.N., Ciol, M.A., & Shumway-Cook, A. (2013). Participation in community walking following stroke: the influence of self-perceived environmental barriers. *Physical therapy*, 93 (5), 620–627. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110217>.
- Sjöholm, A., Skarin, M., Churilov, L., Nilsson, M., Bernhardt, J., & Lindén, T. (2014). Sedentary behaviour and physical activity of people with stroke in rehabilitation hospitals. *Stroke research and treatment*, 2014, 591897. <https://doi.org/10.1155/2014/591897>.
- Vinogradov, M.M., & Lazarieva, O.B. (2021). Vusokintensivne trenyvania yak zasib fizichnoi terapiji pruvivopivkylnuh hemorohichnuch insultah: ohliad zarybignoho dosvidy [High-intensity training as a means of physical therapy during left hemispheric hemorrhagic strokes: review of foreign experience]. *Sports medicine, physical therapy and ergotherapy*, 1, 90–94 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 12.03.2024.

Стаття прийнята до друку 28.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Вороньков О.О. – ідея, концепція і дизайн дослідження, збирання й аналіз літератури, анотації, збирання й аналіз отриманих даних, статистична обробка даних, висновки, резюме;

Баннікова Р.О. – участь у написанні статті, редагування.

Електронна адреса для листування з авторами:

sasha_voronkov@ukr.net
rymma.bannikova@gmail.com

UDC 796:616.7:615.8

Serhii FEDORENKO

Doctor in Physical Education and Sports, Docent, Lecturer at Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University of Ukraine on Physical Education and Sports, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (fesco_clinic@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6266-5361

SCOPUS: 57216301251

Volodymyr VITOMSKYI

PhD in Physical Education and Sports, Docent, Associate Professor Physical at Therapy and Ergotherapy Department, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (vitomskiyvova@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4582-6004

SCOPUS: 57202004839

Artem VEREMII

Doctor orthopedist-traumatologist, Center for Sports Traumatology and Rehabilitation Medicine, National University of Ukraine on Physical Education and Sports, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (temaolegovich@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-8290-7607

Artem ZGHURSKYI

Lecturer at Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University of Ukraine on Physical Education and Sports, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (physiorehabkyiv@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1236-9679

Olena LAZARIEVA

Doctor in Physical Education and Sports, Professor, Department Chair, Professor at Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University of Ukraine on Physical Education and Sports, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (o.lazarieva.nupcu@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7435-2127

SCOPUS: 57204806682

Marina VITOMSKA

PhD in Physical Therapy, Ergotherapy, Lecturer at Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (marinavitomskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5163-3954

SCOPUS: 57216298062

Antonina KOVELSKA

PhD in Biological Sciences, Docent, Associate Professor at Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University of Ukraine on Physical Education and Sports, Phyzkultury str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (kovelskaya@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6236-4203

SCOPUS: 57224570938

Vitaliy ZINCHENKO

PhD. in Medical Sciences, Senior Research Officer at Severe Skeletal Trauma Department, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy Medical Sciences of Ukraine", Bulvarno-Kudryavska str., 27, Kyiv, Ukraine, 01133 (vzinchenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-1081-3801

SCOPUS: 57204571231

To cite this article: Fedorenko S., Vitomskiy V., Veremii A., Zghurskyi A., Lazarieva O., Vitomska M., Kovelska A., Zinchenko V. (2024). Osoblyvosti modyfikatsii ambulatornoi systemy fizychnoi terapii dlia patsiientiv ortopedychnoho profilu ta yii vplyv na kryterii terapevtychnoho aliantsu [Specificities of modifying an outpatient physical therapy system for the patients of orthopedic profile and its influence on therapeutic alliance criteria]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 86–96, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-86>

SPECIFICITIES OF MODIFYING AN OUTPATIENT PHYSICAL THERAPY SYSTEM FOR THE PATIENTS OF ORTHOPEDIC PROFILE AND ITS INFLUENCE ON THERAPEUTIC ALLIANCE CRITERIA

Actuality. The therapeutic alliance is a part of the therapeutic relationship between the patient and the therapist, influencing the setting and achievement of goals, the patient's motivation, and, as a result, the outcome of rehabilitation.

Material and methods. The study involved 113 patients who completed a standard course of physical therapy during 2013–2015, and 135 patients who completed a course of physical therapy during 2016–2018 after physical therapy system modification. The Working Alliance Inventory (WAI) questionnaire was used to assess the level of therapeutic alliance formation. Patients were grouped by the type of attitude to the disease (psychotypes). The course of physical therapy comprised 12–15 classes.

Research results. The comparison of indicators of therapeutic alliance formation in groups with similar psychotypes and different physical therapy systems confirmed the advantages of a modified physical therapy system and the implemented measures in several items. Thus, 2016–2018 patients with rational psychotypes had an advantage in nine items out of twelve, and patients with irrational psychotypes – in eleven items out of twelve. At the same time, overall scores in the “goal items”, “task items” and “bond items” domains were higher amongst 2016–2018 patients. Besides, when comparing the results of therapeutic alliance formation among 2016–2018 patients with irrational psychotypes and 2013–2015 patients with rational psychotypes we observed either absence of any statistical difference, or a significant advantage of the patients of a modified physical therapy system.

Conclusion. The results of the study confirmed the benefits of the modifications implemented in physical therapy system and measures of managing physical therapy process, as well as highlighted the benefits for the patients with irrational attitude to the disease.

Key words: physical rehabilitation, therapeutic exercises, musculoskeletal disorders, communication, professional-patient relations.

Сергій ФЕДОРЕНКО

доктор наук з фізичного виховання та спорту, доцент, викладач кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (fesco_clinic@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6266-5361

SCOPUS: 57216301251

Володимир ВІТОМСЬКИЙ

кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (vitomskiyvova@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4582-6004

SCOPUS: 57202004839

Артем ВЕРЕМІЙ

лікар ортопед-травматолог, Центр спортивної травматології та відновлювальної медицини, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (temaolegovich@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-8290-7607

Артем ЗГУРСЬКИЙ

викладач кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (physiorehabkyiv@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1236-9679

Олена ЛАЗАРЄВА

доктор наук з фізичного виховання і спорту, професор, завідувач кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (o.lazarijeva.nurcu@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7435-2127

SCOPUS: 57204806682

Марина ВІТОМСЬКА

доктор філософії зі спеціальності Фізична терапія, ерготерапія, викладач кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (marinavitomskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5163-3954

SCOPUS: 57216298062

Антоніна КОВЕЛЬСЬКА

кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна, 03150 (kovelskaya@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6236-4203

SCOPUS: 57224570938

Віталій ЗІНЧЕНКО

кандидат медичний наук, старший науковий співробітник відділення важкої поліструктурної травми, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, Україна, 01133 (vzinchenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-1081-3801

SCOPUS: 57204571231

Бібліографічний опис статті: Федоренко С., Вітомський В., Веремій А., Згурський А., Лазарева О., Вітомська М., Ковельська А., Зінченко В. (2024). Особливості модифікації системи амбулаторної фізичної терапії для пацієнтів ортопедичного профілю та її вплив на критерії терапевтичного альянсу. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 86–96, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-86>

ОСОБЛИВОСТІ МОДИФІКАЦІЇ СИСТЕМИ АМБУЛАТОРНОЇ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА КРИТЕРІЇ ТЕРАПЕВТИЧНОГО АЛЬЯНСУ

Актуальність. Терапевтичний альянс є частиною терапевтичних взаємин між пацієнтом і терапевтом, впливає на постановку й досягнення цілі, мотивацію пацієнта і, як наслідок, на результат реабілітації.

Мета дослідження – визначення впливу модифікації системи амбулаторної фізичної терапії пацієнтів ортопедичного профілю на критерії терапевтичного альянсу на основі оцінювання стану пацієнтів.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 113 пацієнтів, які пройшли стандартний курс фізичної терапії протягом 2013–2015 рр., і 135 пацієнтів, які пройшли курс фізичної терапії протягом 2016–2018 рр. після модифікації системи фізичної терапії. Для оцінювання рівня формування терапевтичного альянсу використовували опитувальник WAI (Working Alliance Inventory). Пацієнти були згруповані за типом ставлення до хвороби (психотипи). Курс фізичної терапії складався з 12–15 занять.

Результати дослідження. Порівняння показників формування терапевтичного альянсу в групах зі схожими психотипами й різними системами фізичної терапії підтвердило переваги модифікованої системи фізичної терапії та реалізованих заходів за кількома пунктами. Так, пацієнти з раціональними психотипами 2016–2018 рр. мали перевагу за дев'ятьма пунктами з дванадцяти, а пацієнти з ірраціональними психотипами – за одинадцятьма пунктами з дванадцяти. Водночас загальні бали в пунктах «цільові пункти», «завдання» й «обов'язкові пункти» були вищими серед пацієнтів 2016–2018 рр. Крім того, під час порівняння результатів формування терапевтичного альянсу серед пацієнтів 2016–2018 рр. із нераціональними психотипами й пацієнтів 2013–2015 рр. із раціональними психотипами ми спостерігали або відсутність будь-якої статистичної різниці, або значну перевагу пацієнтів модифікованої системи фізичної терапії.

Висновок. Результати дослідження підтвердили переваги модифікації, упроваджених у систему фізичної терапії та заходів управління фізіотерапевтичним процесом, а також висвітлили переваги для пацієнтів із нераціональним ставленням до хвороби.

Ключові слова: фізична реабілітація, терапевтичні вправи, захворювання опорно-рухового апарату, комунікація, професійні стосунки з пацієнтом.

Introduction. Actuality. Professional and interpersonal characteristics of the relationship between a physical therapist and a patient are crucial factors that influence therapy effectiveness and satisfaction with it. A good level of communication promotes patient's trust to the specialist, which eventually turns into therapeutic alliance.

Therapeutic alliance between clinicians and patients evoked interest in the fields of medical care (Stewart, 1995) and psychotherapy (Horvath et al., 1991; Martin et al., 2000). Therapeutic alliance, also referred to as a working alliance, therapeutic relationship or helping

alliance, is a general construct which comprises in its theoretical definition a collaborative nature, affective relationship, and agreement about the goal and objectives between patients and clinicians (Martin et al., 2000; Van Lunteren et al., 2020). Other constructs, such as trust (Hall et al., 2002) and empathy (Mercer et al., 2004), may overlap with this definition and are also used to assess alliance quality. This concept is also studied in the fields of physical rehabilitation and physical therapy (Hall et al., 2010; Taccolini Manzoni et al., 2018; Kinney et al., 2020).

The evidence of therapeutic alliance importance in achieving good results from physical therapy is currently accumulating (Taccolini Manzoni et al., 2018; Kinney et al., 2020; Lawford et al., 2020). However, it has already been proved that a good therapeutic alliance between a physical therapist and patients with chronic musculoskeletal pain may improve intervention outcomes. Comprehending the factors of positive and negative impact on these relationships facilitates the formation of a strong therapeutic alliance (Leysen et al., 2021; Kishikawa et al., 2022). According to the researchers, terminological content of a therapeutic alliance concept remains unchanged and transfers to the traditional principles in the sphere of physical therapy (Kinney et al., 2020; Healy et al., 2023).

Our previous study (Fedorenko et al., 2019a) focused on determining specificities of therapeutic alliance formation between outpatients with orthopedic disorders after completing a physical therapy course and their physical therapists, based on patients' psychotypes. The results confirmed the relevance of the measures implemented to improve therapeutic alliance formation (namely taking into account the types of attitude to the disease, supplementing methods of managing physical therapy system and the process of physical therapy in particular, enhancing motivation of patients and medical staff, detecting ways of improving the quality of physical therapy services), and check their efficiency.

The aim of the research: to determine the impact of modifications in outpatient physical therapy system amongst orthopedic profile patients on therapeutic alliance criteria based on patients' assessment.

Research materials and methods. *Organization of the research.* The Working Alliance Inventory (WAI) questionnaire was used to assess the level of therapeutic alliance formation. In general, the questionnaire was designed to evaluate the elements of work collaboration in all forms of relationship related through (Munder et al., 2010; Vitomskyi et al., 2019). The patient was using the SF Hatcher Client form, which consists of 12 questions. These questions are divided into three domains: goal items; task items; bond items.

A 5-point Likert scale is used for each question, ranging from 1 (rarely) to 5 (always). Accordingly, the maximum score in question domains for the patient is 20 points.

The questionnaire was filled in after completing a physical therapy program.

Participants. The study involved 113 patients (53 men and 60 women), average age is 43.18 ± 8.88 (36.5–51.0) who completed a standard course of physical therapy during 2013–2015, and 135 patients

(70 men and 65 women), average age is 43.83 ± 9.12 (37.0–52.0) who completed a course of physical therapy during 2016–2018 after physical therapy system modification. with Chronic low back pain. The exclusion criteria were: patients with lumbar radiculopathy and/or with potentially dangerous conditions, including extravertebral pathology (prostatitis, endometriosis, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, kidney disease, aortic aneurysm, etc.), other specific pathology (malignant neoplasms, infectious diseases, fractures, inflammatory rheumatic diseases, "horse tail" syndrome, etc.), as well as mental disorders during the last 3 years.

The study was conducted at "FESCO" Medical Center, Brovary, Ukraine.

The samples included the patients who had properly completed the questionnaires after giving permission to collect, store, and process the obtained data; worked at least 15 hours per week, did not have comorbid conditions, and had systematically completed the whole course. The groups of 2013–2015 patients were denoted by letter G, and the groups of 2016–2018 patients were denoted by letter M (modified program).

The methods of determining types of attitudes to the disease were used to check the existence of patient's personality influence on the assessment of physical therapy satisfaction. Thus, attitude to the disease was a patients' grouping factor.

According to the literature data (Kolomiets', 2017; Kocherha et al., 2022), which refer harmonious, ergopathic and anosognostic types of reaction to the "rational" ones, 2013–2015 patients were divided into G+ group (n=58, rational types of reaction to the disease) and G- group (n=55, irrational); 2016–2018 patients were divided into M+ group (n=71) and M- (n=64) group.

Intervention. Standard course of physical therapy comprised 12–15 classes (40–60 minutes each; therapeutic exercises and mechanotherapy according to the doctor's prescription), physiotherapy (magnetotherapy, electromyostimulation according to the doctor's prescription) and massage (7–8 procedures). Course duration was 5–6 weeks.

Modified course of physical therapy was supplemented with new therapeutic exercises (with elastic bands; with fitball; exercises in functional gymnastics according to Gray Institute (3D Maps); exercises with post isometric relaxation).

Besides, physical therapy system included a number of innovations to enhance the role of a physical therapist in physical therapy system (assessment of patient's condition; prescription and replacement of exercises,

Table 1

Indicators of therapeutic alliance amongst 2013–2015 (G+) and 2016–2018 (M+) patients with rational psychotypes, scores

Items		Groups	
		G+(n=58)	M+(n=71)
1	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	5 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	3.90±0.69	4.56±0.55
2	Me (25%; 75%)	3(3; 3)	4 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	2.93±0.37	4.27±0.45
3	Me (25%; 75%)	4 (4; 4)	4 (4; 4)
	$\bar{X} \pm S$	4.07±0.37	4.11±0.46
4	Me (25%; 75%)	2 (2; 3)	4 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	2.43±0.50	4.34±0.48
5	Me (25%; 75%)	4 (4; 5)	4 (4; 5)
	$\bar{X} \pm S$	4.21±0.52	4.25±0.55
6	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	4 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	3.71±0.46	4.31±0.47
7	Me (25%; 75%)	4 (4; 4)	4 (4; 4)
	$\bar{X} \pm S$	4.07±0.37	4.15±0.5
8	Me (25%; 75%)	4 (4; 4)	5 (5; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	4.24±0.43	4.83±0.38
9	Me (25%; 75%)	4 (4; 4)	4 (4; 5)*
	$\bar{X} \pm S$	4.02±0.51	4.24±0.49
10	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	5 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	3.88±0.68	4.52±0.56
11	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	4 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	3.55±0.50	4.46±0.5
12	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	4 (4; 5)**
	$\bar{X} \pm S$	3.84±0.77	4.27±0.51
The "goal items" score	Me (25%; 75%)	14 (12.75; 15)	17 (17; 19)**
	$\bar{X} \pm S$	13.93±1.39	17.94±1.34
The "task items" score	Me (25%; 75%)	15 (13; 15)	18 (16; 18)**
	$\bar{X} \pm S$	14.55±2.12	17.62±1.52
The "bond items" score	Me (25%; 75%)	16 (16; 17)	17 (16; 17)*
	$\bar{X} \pm S$	16.36±0.97	16.76±1.13

Note. * – the difference between group indicators is statistically significant $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$.

dosage); to increase motivation of patients (Fedorenko et al., 2019a) and physical therapists (Vitomskiy et al., 2019); to improve managing physical therapy process and service quality, and take into account characteristics of patients with irrational attitude to the disease (Fedorenko et al., 2018).

These measures were implemented for better therapeutic alliance formation by enhancing a number of criteria: “patient’s understanding of his/her changes caused by the therapy”, “the frequency of finding new ways to deal with the patient’s problem resulted from what the patient is doing in therapy”, “patient’s feeling that physical therapy will help him/her accomplish the necessary changes”, “the frequency of patient’s thinking that the way to deal with his/her problem is correct”.

Statistical analysis. The obtained results were processed by means of mathematical statistics, using Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Mean value (\bar{x}), root-mean-square deviation (S), median value (Me), upper and lower quartiles (25%; 75%) were measured. To assess significance of the difference, Student’s t-test (for independent groups) was used provided there was a normal distribution of study results; Mann-Whitney U-test (for independent groups) was used provided the indicators had a distribution other than normal.

It should be mentioned that 2016–2018 patients had no statistical differences in primary life quality results (SF–36, EQ–5D–5L) as compared with 2013–2015 patients, which was achieved by means of screening to improve the analysis of physical therapy satisfaction scores.

Research results and their discussion. The analysis of therapeutic alliance scores is presented as a comparison of 2013–2015 and 2016–2018 groups, namely G+ group with M+ group and G– group with M– group, as well as a comparison of M+ group with M– group.

Consider the results of a statistical analysis of therapeutic alliance scores amongst 2013–2015 and 2016–2018 patients with rational psychotypes (Table 1).

The first questionnaire item, which focuses on patient’s understanding of the possible changes caused by the therapy, denoted a statistical advantage of 2016–2018 patients who had completed a modified program of physical therapy (Table 1). In particular, in M+ group Me (25%; 75%) indicators were 5 (4; 5) points; in G+ group they were 4 (3; 4) points ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.66 points. Maximum and best score is 5 points.

The next questionnaire item focuses on the frequency of finding new ways to deal with the patient’s problem resulted from what the patient is doing in therapy. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M+ group and 3 (3; 3) points in G+ group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 1.34 points. Maximum and best score is 5 points.

The third item focuses on patient's belief that a physical therapist likes him/her. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M+ and G+ groups ($p>0.05$).

The fourth questionnaire item evaluates collaboration between a physical therapist and a patient on setting therapy goals. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M+ group and 2 (2; 3) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 1.91 points. Thus, M+ group indicators were statistically better, which reflects effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in patient's examination, setting program goals and content.

The level of mutual respect between a patient and a physical therapist, which is assessed in the fifth questionnaire item, had statistically similar scores in M+ and G+ patients. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points ($p>0.05$) in both groups.

The sixth questionnaire item focuses on assessing joint work of a physical therapist and a patient on mutually agreed goals. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M+ group and 4 (3; 4) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 0.6 points. Thus, 2016–2018 patients with rational psychotypes had statistically better indicators, which reflect effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in patient's examination, setting program goals and content.

According to the seventh questionnaire item, focused on the patient's feeling that he/she is appreciated by a physical therapist, no statistical difference between the groups was determined. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in both M+ and G+ groups ($p<0.01$). Mean value difference was not significant.

The next questionnaire item focuses on mutual agreement of a physical therapist and a patient that the patient needs to work on self-improvement. 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy had a statistical advantage: Me (25%; 75%) indicators were 5 (5; 5) points in M+ group and 4 (4; 4) in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 0.15 points.

The ninth questionnaire item focuses on the fact that a patient feels being cared for by a physical therapist, even when the patient does not follow therapist's instructions. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M+ group and 4 (4; 4) points in G+ group ($p<0.05$). Mean value difference comprised only 0.22 points.

The tenth questionnaire item focuses on patient's feeling that physical therapy will help him/her accomplish the necessary changes. Me (25%; 75%) indicators were 5 (4; 5) points in M+ group and 4 (3; 4) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 0.64 points, which is quite significant considering the rating system.

The eleventh questionnaire item focuses on the level of establishing by a physical therapist and a patient a good understanding of the changes that would be beneficial to the patient. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M+ group and 4 (3; 4) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 0.91 points. Thus, 2016–2018 patients with rational psychotypes had statistically better indicators, which reflects effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in patient's examination, introduce assessment of the surroundings and analyze activity and participation in order to provide better pain dynamics, physical and social functioning.

The twelfth questionnaire item focuses on assessing the frequency of patient's thinking that the way to deal with his/her problem is correct. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M+ group and 4 (3; 4) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 0.43 points. Thus, the effectiveness of the measures, implemented to increase involvement of a physical therapist in patient's examination, setting program goals and content, as well as the variability of this content, was confirmed.

Patients with rational psychotypes had significantly better overall "goal items" score amongst 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy (Table 1). Me (25%; 75%) indicators were 17 (17; 19) points in M+ group and 14 (12.75; 15) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 4.01 points. Thus, M+ patients had a 28.8% mean value excellence over G+ group.

The overall "task items" score was also significantly better among M+ patients. Me (25%; 75%) indicators were 18 (16; 18) points in M+ group and 15 (13; 15) points in G+ group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 3.07 points. Thus, M+ patients had a 21.1% mean value excellence over G+ group.

The overall score of the last domain reflects the "relationship" level items. This score was also significantly better amongst 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy (Table 1). Me (25%; 75%) indicators were 17 (16; 17) points in M+ group and 16 (16; 17) points in G+ group ($p<0.05$). Mean value difference comprised 0.4 points. Thus, M+ patients had a 2.4% mean value excellence over G+ group. Consider the results of a statistical analysis of therapeutic alliance assessment amongst 2013–2015 and 2016–2018 patients with irrational attitude to the disease (Table 2).

According to the first questionnaire item (patient's understanding of what changes he/she can undergo as a result of the therapy), a statistical advantage was determined amongst 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy (table 2). Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 3 (3; 4) points in G– group ($p<0.01$). Mean value difference comprised 0.66 points. Maximum and best score is 5 points.

Table 2
**Indicators of therapeutic alliance amongst
 2013–2015 (G–) and 2016–2018 (M–) patients
 with irrational psychotypes, scores**

Items		Groups	
		G–(n=55)	M–(n=64)
1	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 4)*##
	$\bar{X} \pm S$	3.31±0.69	3.97±0.5
2	Me (25%; 75%)	3 (3; 3)	4 (4; 4)*##
	$\bar{X} \pm S$	2.82±0.47	3.95±0.45
3	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 4)*
	$\bar{X} \pm S$	3.38±0.49	4.05±0.45
4	Me (25%; 75%)	2 (2; 2)	4 (4; 4)*#
	$\bar{X} \pm S$	2.13±0.34	4.13±0.55
5	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	4 (4; 4.75)*
	$\bar{X} \pm S$	3.65±0.48	4.13±0.6
6	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 5)*
	$\bar{X} \pm S$	3.38±0.49	4.19±0.59
7	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 4)*
	$\bar{X} \pm S$	3.36±0.49	4.06±0.56
8	Me (25%; 75%)	4 (4; 4)	4 (4; 5)*##
	$\bar{X} \pm S$	4.09±0.40	4.42±0.56
9	Me (25%; 75%)	4 (3; 4)	4 (4; 4)#
	$\bar{X} \pm S$	3.87±0.61	4.02±0.55
10	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 4)*##
	$\bar{X} \pm S$	3.29±0.53	3.94±0.47
11	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 5)*##
	$\bar{X} \pm S$	3.38±0.49	4.17±0.58
12	Me (25%; 75%)	3 (3; 4)	4 (4; 4)*##
	$\bar{X} \pm S$	3.29±0.57	4.00±0.44
The “goal items” score	Me (25%; 75%)	12 (12; 14)	16 (16; 18)*##
	$\bar{X} \pm S$	12.98±1.28	16.91±1.83
The “task items” score	Me (25%; 75%)	12 (11; 15)	16 (16; 16)*##
	$\bar{X} \pm S$	12.71±1.69	15.86±1.69
The “bond items” score	Me (25%; 75%)	14 (13; 15)	16 (15.25; 17)*#
	$\bar{X} \pm S$	14.27±1.10	16.25±1.37

Note. * – the difference between group indicators is statistically significant $p < 0.01$, # – the difference between group indicators is statistically significant $p < 0.05$ as compared to M+ group, ## – $p < 0.01$.

The results of the second questionnaire item (the frequency of finding new ways to deal with the patient’s problem resulted from what the patient is doing in therapy) were significantly better in M– group. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 3 (3; 3) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 1.13 points.

The results of the third questionnaire item (patient’s belief that a physical therapist likes him/her) were as follows: Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 3 (3; 4) points in G– group ($p < 0.01$).

The assessment of collaboration between a physical therapist and a patient in setting therapy goals (the fourth questionnaire item) was statistically better among 2016–2018 patients. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 2 (2; 2) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 2 points. This reflects effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in patient’s examination, setting program goals and content.

The fifth questionnaire item (the level of mutual respect between a patient and a physical therapist) had statistically higher scores in M– group. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4.75) and 4 (3; 4) points in M– and G– groups respectively ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.48 points.

The results of the sixth questionnaire item (assessment of joint work of a physical therapist and a patient on mutually agreed goals) were also statistically better in M– group. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) in M– group and 3 (3; 4) in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.81 points. Thus, the results of 2016–2018 patients with irrational psychotypes were higher, which reflects effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in setting program goals and content as well as monitoring its implementation.

Patient’s feeling that he/she is appreciated by a physical therapist (the seventh questionnaire item) had higher scores among M– patients. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) and 3 (3; 4) points in M– and G– groups respectively ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.7 points. This reflects effectiveness of the approaches introduced to manage physical therapy process among the patients with irrational psychotypes.

The results of the eighth questionnaire item (mutual agreement of a physical therapist and a patient that the patient needs to work on self-improvement) confirmed statistical advantage among 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy: Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M–

group and 4 (4; 4) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.33 points.

The assessment of the fact that a patient feels being cared for by a physical therapist, even when the patient does not follow therapist's instructions, was not statistically better in any of the groups (the ninth item, table 2). Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 4 (3; 4) points in G– group ($p > 0.05$).

The results of the tenth questionnaire item (patient's feeling that physical therapy will help him/her accomplish the necessary changes) in the groups with irrational psychotypes were as follows: Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 3 (3; 4) points in G– group ($p < 0.01$). Thus, improved process of setting goals and their individualization, active participation of a patient and a physical therapist (i.e. of those who systematically worked to achieve these goals) in setting them, general and individualized recommendations promoted the raise of scores among 2016–2018 patients. Mean value difference comprised 0.65 points.

The eleventh item scores (establishing by a physical therapist and a patient a good understanding of the changes that would be beneficial to the patient) were as follows: Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 5) points in M– group and 3 (3; 4) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.79 points. Thus, 2016–2018 patients with irrational psychotypes had statistically better indicators, which reflects effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in patient's examination, introduce assessment of the surroundings, analyze activity and participation in order to provide better pain dynamics, physical and social functioning.

The twelfth questionnaire item (the frequency of patient's thinking that the way to deal with his/her problem is correct) had significantly higher scores in M– group. Me (25%; 75%) indicators were 4 (4; 4) points in M– group and 3 (3; 4) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 0.71 points. Thus, the effectiveness of the measures implemented to increase involvement of a physical therapist in patient's examination, setting program goals and content, as well as the variability of this content was confirmed.

Among the patients with irrational psychotypes, the overall "goal items" score was significantly higher in 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy (Table 2). Me (25%; 75%) indicators were 16 (16; 18) points in M– group and 12 (12; 14) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 3.93 points. Thus, M– patients had a 30.3% mean value excellence over G– group.

The overall "task items" score was also significantly higher among M– patients. Me (25%; 75%) indicators

were 16 (16; 16) points in M– group and 12 (11; 15) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 3.15 points. Thus, M– patients had a 24.8% mean value excellence over G– group.

The last overall score reflects the "relationship" level items. This score was also significantly higher among 2016–2018 patients who had completed a modified course of physical therapy (Table 2). Me (25%; 75%) indicators were 16 (15.25; 17) points in M– group and 14 (13; 15) points in G– group ($p < 0.01$). Mean value difference comprised 1.98 points. Thus, M– patients had a 13.9% mean value excellence over G– group.

The presented statistical analysis answers the questions related to the benefits of a developed program, modifications in physical therapy management and their impact on the level of therapeutic alliance formation amongst the patients grouped according to their psychotypes. However, the following questions related to group indicators should be also considered:

- whether the level of therapeutic alliance amongst 2016–2018 patients with irrational attitude to the disease achieved the level of therapeutic alliance amongst 2013–2015 patients with rational attitude to the disease;
- what items had different scores amongst 2016–2018 patients with irrational attitude to the disease and the patients with rational attitude to the disease;
- whether there are any differences between the results of comparing G+ with G– groups and M+ with M– groups.

First, it should be noted that the comparison of the results of therapeutic alliance assessment questionnaire (a form for patient) in G+ and M– groups revealed that the results were either the same in both groups or better in M– group. This confirms better performance of a modified program and methods of managing physical therapy process. At the same time, this result is the most significant confirmation, since statistical differences between G+ group and G– group (Fedorenko et al., 2019) confirmed only the excellence of G+ group. We should note that when comparing G+ and M– groups, M– group had an excellence in item 2 (assessment of the frequency of finding new ways to deal with the patient's problem resulted from what the patient is doing in therapy) ($p < 0.01$); item 4 (assessment of collaboration between a physical therapist and a patient in setting therapy goals) ($p < 0.05$); item 6 (assessment of joint work of a physical therapist and a patient on mutually agreed goals) ($p < 0.05$); item 8 (mutual agreement of a physical therapist and a patient that the patient needs to work on self-improvement) ($p < 0.05$); item 11 (the level of establishing by a physical therapist and a patient a good understanding of the changes that would be

beneficial to the patient) ($p < 0.01$); overall “goal items” and “task items” scores. Thus, due to the introduced changes 2016–2018 patients with irrational attitude to the disease had better item scores, overall “goal items” and “task items” scores than 2013–2015 patients with rational attitude to the disease, and raised the items and overall “bond items” score to the level of 2013–2015 patients with rational attitude to the disease.

At the same time, the comparison of the results of M+ and M– groups (Table 2) revealed a statistical difference in the following items:

- 1 (patient’s understanding of the possible changes caused by the therapy) ($p < 0.01$);
- 2 (the frequency of finding new ways to deal with the patient’s problem resulted from what the patient is doing in therapy) ($p < 0.01$);
- 4 (collaboration between a physical therapist and a patient in setting therapy goals) ($p < 0.05$);
- 8 (mutual agreement of a physical therapist and a patient that the patient needs to work on self-improvement) ($p < 0.01$);
- 9 (a patient feels being cared for by a physical therapist, even when the patient does not follow therapist’s instructions) ($p < 0.05$);
- 10 (patient’s feeling that physical therapy will help him/her accomplish the necessary changes) ($p < 0.01$);
- 11 (the level of establishing by a physical therapist and a patient a good understanding of the changes that would be beneficial to the patient) ($p < 0.01$);
- 12 (assessing the frequency of patient’s thinking that the way to deal with his/her problem is correct) ($p < 0.01$);
- overall “goal items”, “task items” ($p < 0.01$) and “bond items” scores ($p < 0.05$).

It means that the level of therapeutic alliance formation in a modified program also had differences in patients’ scores depending on their psychotype.

In order to compare these differences with those of 2013–2015 patients, it is necessary to analyze the results of comparing M+ group with M– group (Table 2) and G+ group with G– group (Fedorenko et al., 2019). Thus, we determined significant differences in items 1, 10, 12 and overall “goal items”, “task items” scores in favor of groups with rational psychotypes in both comparisons ($p < 0.01$). A slightly smaller but significant difference was in item 4 and overall “bond items” score ($p < 0.05$) when comparing M+ group with M– group; when comparing G+ group with G– group the significance was better ($p < 0.01$).

At the same time, when comparing questionnaire results (a form for patients) of M+ group with M– group we did not determine any significant difference in item 3

(a patient thinks that a physical therapist likes him/her), item 5 (the level of mutual respect between a patient and a physical therapist), item 6 (assessing joint work of a physical therapist and a patient on mutually agreed goals) and item 7 (patient’s feeling that he/she is appreciated by a physical therapist), although they were determined when comparing G+ group with G– group (Fedorenko et al., 2019), but confirmed the advantages of G+ group. Thus, we can assert that the measures implemented to improve therapeutic alliance were effective, mainly in the “bond items” domain among the patients with irrational attitude to the disease.

On the contrary, when comparing questionnaire results (a form for a patient) of M+ group with M– group, we determined differences in favor of M+ group in item 2 (the frequency of finding new ways to deal with the patient’s problem resulted from what the patient is doing in therapy) ($p < 0.01$); item 8 (mutual agreement of a physical therapist and a patient that the patient needs to work on self-improvement) ($p < 0.01$); item 9 (a patient feels being cared for by a physical therapist, even when the patient does not follow therapist’s instructions) ($p < 0.05$); item 11 (the level of establishing by a physical therapist and a patient a good understanding of the changes that would be beneficial to the patient) ($p < 0.01$), which were not determined when comparing the results of G+ group with G– group (Fedorenko et al., 2019). However, as it was noted above, M– group had advantages over G+ and G– groups in all these items. Therefore, we cannot assert that the differences between M+ group and M– group in these items are a negative aspect.

Conclusion. Comparison of the results of therapeutic alliance formation in groups with similar psychotypes and different physical therapy systems confirmed the advantages of a modified system of physical therapy and the implemented measures in a number of items. Thus, 2016–2018 patients with rational psychotypes had advantages in nine items out of twelve, and patients with irrational psychotypes – in eleven items out of twelve. Besides, when comparing the results of therapeutic alliance formation among 2016–2018 patients with irrational psychotypes (M– group) and 2013–2015 patients with rational psychotypes (G+ group) we observed either absence of any statistical difference (i.e. score equaling, which was not observed in 2013–2015 patients), or a significant advantage of the patients of a modified physical therapy system (M– group).

These results confirmed the advantages of a modified physical therapy system as a whole, measures of managing physical therapy process, and highlighted particular advantages for the patients with irrational attitude to the disease.

BIBLIOGRAPHY

Attitudes and beliefs on low back pain in physical therapy education: A cross-sectional study / M. Leysen et al. *Brazilian journal of physical therapy*. 2021. Vol. 25. № 3. P. 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.08.002>.

Внутрішня картина хвороби та медико-психологічний супровід як складова клінічної педіатрії при психосоматичних захворюваннях у дітей / З. П. Кочерга та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 26. № 1 (101). С. 79–84. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.11>.

Do Illness Perceptions and Coping Strategies Change Over Time in Patients Recently Diagnosed With Axial Spondyloarthritis? / M. Van Lunteren et al. *The Journal of rheumatology*. 2020. Vol. 47. № 12. P. 1752–1759. <https://doi.org/10.3899/jrheum.191353>.

Effects of pain-related catastrophic thinking, anxiety, and depression on pain intensity and quality of life in patients with knee and low back pain / Y. Kishikawa et al. *Journal of physical therapy science*. 2022. Vol. 34. № 9. P. 625–629. <https://doi.org/10.1589/jpts.34.625>.

Horvath A.O., Symonds B.D. Relation between working alliance and outcome in psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of consulting psychology*. 1991. Vol. 38. № 2. P. 139–149. <https://doi.org/10.1037/0022-0167.38.2.139>.

Коломієць С.І. Структура внутрішньої картини захворювання у підлітків зі сколіозом. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2017. № 3 (49). С. 46–51.

Martin D.J., Garske J.P., Davis M.K. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2000. Vol. 68. № 3. P. 438–450.

Measuring patients' trust in their primary care providers / M.A. Hall et al. *Medical care research and review : MCRR*. 2002. Vol. 59. № 3. P. 293–318. <https://doi.org/10.1177/1077558702059003004>.

Methods of management and motivation in personnel management of the center of physical therapy and improving the quality of services for patients with orthopedic profile at the outpatient stage / V. Vitomskyi et al. *Health, Sport, Rehabilitation*. 2019. Vol. 5. № 2. P. 17–27. <https://doi.org/10.34142/HSR.2019.05.02.02>.

Patient preferences and decision-making when considering surgery for musculoskeletal disorders: A mixed methods systematic review / S. Healy et al. *Musculoskeletal care*. 2023. Vol. 21. № 2. P. 312–337. <https://doi.org/10.1002/msc.1705>.

Stewart M.A. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale Canadienne*. 1995. Vol. 152. № 9. P. 1423–1433.

The consultation and relational empathy (CARE) measure: development and preliminary validation and reliability of an empathy-based consultation process measure / S.W. Mercer et al. *Family practice*. 2004. Vol. 21. № 6. P. 699–705. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh621>.

The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: A systematic review of the literature / M. Kinney et al. *Physiotherapy theory and practice*. 2020. Vol. 36. № 8. P. 886–898. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1516015>.

The influence of the therapist-patient relationship on treatment outcome in physical rehabilitation: a systematic review / A.M. Hall et al. *Physical therapy*. 2010. Vol. 90. № 8. P. 1099–1110. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090245>.

Therapeutic alliance between physical therapists and patients with knee osteoarthritis consulting via telephone: a longitudinal study / B.J. Lawford et al. *Arthritis care & research*. 2020. Vol. 72. № 5. P. 652–660. <https://doi.org/10.1002/acr.23890>.

The results of the analysis of the criteria of therapeutic alliance of patients orthopedic profile of outpatient physical therapy program / S. Fedorenko et al. *Health, Sport, Rehabilitation*. 2019. Vol. 5. № 3. P. 15–23. <https://doi.org/10.34142/HSR.2019.05.03.02>.

The role of the therapeutic alliance on pain relief in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review / A.C. Taccolini Manzoni et al. *Physiotherapy theory and practice*. 2018. Vol. 34. № 12. P. 901–915. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1431343>.

Управління та мотивація пацієнта, як шляхи підвищення результативності фізичної терапії при ортопедичних порушеннях / С.М. Федоренко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019а. Т. 4. № 5 (21). С. 295–302. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.05.295>.

Урахування особливостей сторін взаємовідносин «фізичний терапевт–пацієнт» як фактор підвищення якості послуг у системі фізичної терапії хворих ортопедичного профілю / С. Федоренко та ін. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2018. № 2. С. 80–87. <https://doi.org/10.32652/spmed.2018.2.80-87>.

Working Alliance Inventory-Short Revised (WAI-SR): psychometric properties in outpatients and inpatients / T. Munder et al. *Clinical psychology & psychotherapy*. 2010. Vol. 17. № 3. P. 231–239. <https://doi.org/10.1002/cpp.658>.

REFERENCES

Fedorenko, S., Lazariyeva, O., Vitomskyi, V., & Vitomska, M. (2018). Urakhuvannya osoblyvostei storin vzaemovidnosyn «fizychnyi terapevt–patsiyent» yak faktor pidvyshchennia yakosti posluh u systemi fizychnoi terapii khvorykh ortopedychnoho profilu [Account for the peculiarities of «physical therapist–patient» relationship as a factor for improving the quality of services in the system of physical therapy of orthopedic profile patients]. *Sports medicine and physical rehabilitation*, 2, 80–87. <https://doi.org/10.32652/spmed.2018.2.80-87> [in Ukrainian].

Fedorenko, S., Vitomskyi, V., Lazariyeva, O., & Vitomska, M. (2019). The results of the analysis of the criteria of therapeutic alliance of patients orthopedic profile of outpatient physical therapy program. *Health, Sport, Rehabilitation*, 5 (3), 15–23. <https://doi.org/10.34142/HSR.2019.05.03.02>

Fedorenko, S., Vitomskyi, V., Lazariyeva, O., & Vitomska, M. (2019a). Upravlinnya ta motyvatsiya patsiyenta, yak shlyakhy pidvyshchennia rezultatyvnosti fizychnoi terapii pry ortopedychnykh porushennyakh [Management and motivation of patients as a way of increasing the efficiency of physical therapy in orthopedic disorders]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4 (5), 295–302. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.05.295> [in Ukrainian].

Hall, A.M., Ferreira, P.H., Maher, C.G., Latimer, J., & Ferreira, M.L. (2010). The influence of the therapist-patient relationship on treatment outcome in physical rehabilitation: a systematic review. *Physical therapy*, 90 (8), 1099–1110. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090245>.

- Hall, M.A., Zheng, B., Dugan, E., Camacho, F., Kidd, K.E., Mishra, A., & Balkrishnan, R. (2002). Measuring patients' trust in their primary care providers. *Medical care research and review : MCRR*, 59 (3), 293–318. <https://doi.org/10.1177/1077558702059003004>.
- Healy, S., Dorflinger, E., Michaleff, Z.A., & Marks, D. (2023). Patient preferences and decision-making when considering surgery for musculoskeletal disorders: A mixed methods systematic review. *Musculoskeletal care*, 21 (2), 312–337. <https://doi.org/10.1002/msc.1705>.
- Horvath, A.O., & Symonds, B.D. (1991). Relation between working alliance and outcome in psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of counseling psychology*, 38 (2), 139–149. <https://doi.org/10.1037/0022-0167.38.2.139>.
- Kinney, M., Seider, J., Beaty, A.F., Coughlin, K., Dyal, M., & Clewley, D. (2020). The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiotherapy theory and practice*, 36 (8), 886–898. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1516015>.
- Kishikawa, Y., Tanaka, S., Iwanaga, K., Nakagawa, I., Shiotsuka, T., Tsuda, N., ... & Murakami, Y. (2022). Effects of pain-related catastrophic thinking, anxiety, and depression on pain intensity and quality of life in patients with knee and low back pain. *Journal of physical therapy science*, 34 (9), 625–629. <https://doi.org/10.1589/jpts.34.625>.
- Kocherha, Z., Pavlykivska, B., Nedostup, I., Motryuk, V., Lotovska, T., Glovyak, V., & Kotiv, I. (2022). Vnutrishnia kartyna khvoroby i medyko-psykholohichniy suprovid yak skladova klinichnoi pediatrii pry psykhosomatychnykh zakhvoriuvanniakh u ditei [Internal picture of the disease and medical-psychological support as a component of clinical pediatrics in psychosomatic diseases in children]. *Bukovinian Medical Herald*, 26 (1(101)), 79–84. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.11> [in Ukrainian].
- Kolomiets', S.I. (2017) Struktura vnutrishn'oi kartyny khvoroby u pidlitkiv zi skoliozom [Structure of the internal pattern of disease in adolescents with scoliosis]. *Actual problems of transport medicine*, (3 (49)), 46–51 [in Ukrainian].
- Lawford, B.J., Bennell, K.L., Campbell, P.K., Kasza, J., & Hinman, R.S. (2020). Therapeutic alliance between physical therapists and patients with knee osteoarthritis consulting via telephone: a longitudinal study. *Arthritis care & research*, 72 (5), 652–660. <https://doi.org/10.1002/acr.23890>.
- Leysen, M., Nijs, J., Van Wilgen, P., Demoulin, C., Dankaerts, W., Danneels, L., ... & Roussel, N. (2021). Attitudes and beliefs on low back pain in physical therapy education: A cross-sectional study. *Brazilian journal of physical therapy*, 25 (3), 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.08.002>.
- Martin, D.J., Garske, J.P., & Davis, M.K. (2000). Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of consulting and clinical psychology*, 68 (3), 438–450.
- Mercer, S.W., Maxwell, M., Heaney, D., & Watt, G.C. (2004). The consultation and relational empathy (CARE) measure: development and preliminary validation and reliability of an empathy-based consultation process measure. *Family practice*, 21 (6), 699–705. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh621>.
- Munder, T., Wilmers, F., Leonhart, R., Linster, H.W., & Barth, J. (2010). Working Alliance Inventory-Short Revised (WAI-SR): psychometric properties in outpatients and inpatients. *Clinical psychology & psychotherapy*, 17 (3), 231–239. <https://doi.org/10.1002/cpp.658>.
- Stewart M.A. (1995). Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 152 (9), 1423–1433.
- Taccolini Manzoni, A.C., Bastos de Oliveira, N.T., Nunes Cabral, C.M., & Aquaroni Ricci, N. (2018). The role of the therapeutic alliance on pain relief in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review. *Physiotherapy theory and practice*, 34 (12), 901–915. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1431343>.
- Van Lunteren, M., Landewé, R., Fongen, C., Ramonda, R., van der Heijde, D., & van Gaalen, F.A. (2020). Do Illness Perceptions and Coping Strategies Change Over Time in Patients Recently Diagnosed With Axial Spondyloarthritis? *The Journal of rheumatology*, 47 (12), 1752–1759. <https://doi.org/10.3899/jrheum.191353>.
- Vitomskyi, V., Lazarijeva O., Fedorenko S.M., & Vitomska B. (2019). Methods of management and motivation in personnel management of the center of physical therapy and improving the quality of services for patients with orthopedic profile at the outpatient stage. *Health, Sport, Rehabilitation*, 5 (2), 17–27. <https://doi.org/10.34142/HSR.2019.05.02.02>.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2024.

Стаття прийнята до друку 24.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Федоренко С. – ідея, дизайн дослідження, висновки;

Вітомський В.В. – збирання й аналіз літератури, статистична обробка даних;

Веремій А.О. – участь у проведенні дослідження;

Згурський А.А. – участь у проведенні дослідження;

Лазарієва О.Б. – ідея, корегування статті;

Вітомська М.В. – участь у проведенні дослідження;

Ковельська А.В. – участь у написанні статті, оформлення;

Зінченко В.В. – участь у проведенні дослідження.

Електронна адреса для листування з авторами:

o.lazarijeva.nurcu@gmail.com

УДК 615.322:615.451.1:616.379

Надія КОНОНЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kononenkonn76@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3850-6942**SCOPUS:** 57193663039**Марія ТАНСЬКА**

аспірантка кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (patology@nuph.edu.ua)

Бібліографічний опис статті: Кононенко Н., Танська М. (2024). Вплив нової фітокомпозиції на процеси неферментативного глікозилювання, показники ліпідного обміну та баланс пероксидного окиснення ліпідів на моделі цукрового діабету 2 типу. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 97–103, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-97>

ВПЛИВ НОВОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ПРОЦЕСИ НЕФЕРМЕНТАТИВНОГО ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ, ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА БАЛАНС ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ НА МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Актуальність. Цукровий діабет – одна з глобальних медико-соціальних та економічних проблем сьогодення. Його лікування потребує комплексного підходу, ґрунтується на застосуванні пероральних гіпоглікемічних засобів, проведенні дієто-терапії, інсулінотерапії та фітотерапії. Ризик виникнення негативних побічних ефектів зростає при комбінованій фармако-терапії цукрового діабету. Актуальним є пошук принципово нових за механізмом дії засобів, здатних знижувати рівень глікемії та інсулінорезистентність, сприяти відновленню інсуліноутворювальної функції підшлункової залози й нівелювати шкідливі для організму прояви оксидативного стресу, що розвивається при цукровому діабеті. У цьому відношенні перспективним є дослідження гіпоглікемічної дії лікарських рослин. Установлення особливостей впливу фітокомпозиції, яка містить поліфенольний екстракт із листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин), на патогенетичні ланки експериментальних патологічних процесів і механізмів її гіпоглікемічної активності є пріоритетним та актуальним, а отримані результати сприятимуть розробленню нових фітопрепаратів із гіпоглікемічною дією.

Мета дослідження – з'ясувати метаболітотропні ефекти й обґрунтувати доцільність застосування фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) для підвищення ефективності корекції метаболічних зрушень при експериментальному цукровому діабеті 2 типу.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на статевозрілих щурах-самцях, яким моделювали стрептозоциновий цукровий діабет, а для корекції застосовували фітокомпозицію та арфазетин.

Результати дослідження. Фітокомпозиція на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) за умови лікувально-профілактичного застосування при експериментальному цукровому діабеті 2 типу сприяла відновленню показників вуглеводного обміну, покращувала стан ліпідного обміну, оксидантно-антиоксидантний баланс організму шляхом корекції в печінці тварин активності каталази й збереження природних резервів відновленого глутатіону, поліпшувала процеси енергозабезпечення клітин шляхом стабілізації в крові активності сукцинатдегідрогенази.

Висновок. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення фітокомпозиції як перспективного протидіабетичного засобу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, стрептозоцин, нікотинамід, журавлина великоплідна, амінокислоти.

Nadiia KONONENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kononenkonn76@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3850-6942**SCOPUS:** 57193663039**Mariia TANSKA**

Graduate student of the Department of Normal and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (patology@nuph.edu.ua)

To cite this article: Kononenko N., Tanska M. (2024). Vplyv novoi fitokompozitsii na protsesy nefermentatyvnoho hlikozyliuvannia, pokaznyky lipidnoho obminu ta balans peroksydnoho okysnennia lipidiv na modeli tsukrovoho diabetu 2 typu [The influence of a new phytocomposition on the processes of non-enzymatic glycosylation, indicators of lipid metabolism and the balance of peroxide oxidation of lipids in a model of type 2 diabetes]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 97–103, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-97>

THE INFLUENCE OF A NEW PHYTOCOMPOSITION ON THE PROCESSES OF NON-ENZYMATIC GLYCOSYRATION, INDICATORS OF LIPID METABOLISM AND THE BALANCE OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN A MODEL OF TYPE 2 DIABETES

Actuality. Diabetes is one of the global medical, social and economic problems of today. Its treatment requires a complex approach and is based on the use of oral hypoglycemic agents, diet therapy, insulin therapy, and phytotherapy. The risk of negative side effects increases with combined pharmacotherapy of diabetes. The search for fundamentally new agents with a mechanism of action capable of reducing the level of glycemia and insulin resistance, promoting the restoration of the insulin-forming function of the pancreas, and eliminating the harmful manifestations of oxidative stress that develop in diabetes is urgent. In this regard, the study of the hypoglycemic effect of medicinal plants is promising. Establishing the specifics of the effect of the phytocomposition, which contains a polyphenolic extract from cranberry leaves and amino acids (L arginine, taurine, glycine), on the pathogenetic links of experimental pathological processes and mechanisms of its hypoglycemic activity is a priority and relevant, and the obtained results will contribute to the development of new phytopreparations with a hypoglycemic effect.

The purpose of the work. To find out the metabolotropic effects and justify the feasibility of using a phytocomposition based on a polyphenolic extract from cranberry leaves and amino acids (L arginine, taurine, glycine) to increase the effectiveness of the correction of metabolic changes in experimental type 2 diabetes.

Material and methods. Experiments were conducted on sexually mature male rats, which were modeled with streptozotocin diabetes, and phytocomposition and arfazetin were used for correction.

Research results. A phytocomposition based on a polyphenolic extract from large-fruited cranberry leaves and amino acids (L arginine, taurine, glycine) under the conditions of therapeutic and preventive use in experimental type 2 diabetes contributed to the restoration of carbohydrate metabolism indicators, improved the state of lipid metabolism, and the oxidant-antioxidant balance of the body by correction of catalase activity in the liver of animals and preservation of natural reserves of reduced glutathione, improved the energy supply processes of cells by stabilizing the activity of succinate dehydrogenase in the blood.

Conclusion. The obtained results substantiate the expediency of further study of the phytocomposition as a promising antidiabetic agent.

Key words: type 2 diabetes mellitus, streptozotocin, nicotinamide, large-fruited cranberries, amino acids.

Вступ. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (далі – ЦД2) – порушення вуглеводного обміну, зумовлене переважною інсулінорезистентністю й відносною інсуліновою недостатністю або переважним порушенням секреції інсуліну з інсулінорезистентністю чи без неї. Майже 90% випадків цукрового діабету (далі – ЦД) припадає на хворих із ЦД2. Захворюваність вища серед осіб похилого віку. За прогнозом американських експертів, у разі збільшення середньої тривалості життя до 80 років, кількість хворих на ЦД2 в США становитиме понад 17% усього населення (Alotaibi, Almesned, Alahaideb, 2021, р. 3481–3489). Населення України також невинно старішає. Геронтологи вважають, що через 25 років практично кожному третьому жителю країни буде понад 60 років. Найвищий відсоток захворюваності спостерігається серед осіб з ожирінням. Так, у людей із помірним ступенем ожиріння частота діабету збільшується в 4 рази, з різко вираженим ожирінням – у 30 разів. Таким чином, ожиріння й похилий вік належать до основних чинників ризику, які зумовлюють схильність до розвитку ЦД2.

Зростання захворюваності, тяжкі інвалідизуючі наслідки, особливо серед працездатного контингенту населення, висока летальність призвели до того, що ЦД увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації та смертності людей (атеросклероз, рак, власне ЦД) (Global Burden of Disease database, 2023). ВООЗ констатує, що ЦД зумовлює підвищення смертності у 2–3 рази і скорочує тривалість життя на 10–30%.

Боротьба із ЦД зарахована до медико-соціальних проблем. Це захворювання є важким тягарем для охорони здоров'я, при цьому 80% усіх витрат на обстеження й лікування ЦД припадає на хворих з ускладненнями. Тому в багатьох країнах світу розроблені спеціальні національні програми із ЦД (Cochrane Database Syst Rev, 2020). Причини, що спричиняють зростання захворюваності на діабет, такі: збільшення в структурі населення осіб зі спадковою схильністю до ЦД; зростання середньої тривалості життя людей із підвищенням відсотка осіб похилого віку, які частіше хворіють на діабет; інтенсифікація життя; погіршення екологічної та соціальної ситуації особливо в країнах, які розвиваються; характер харчування населення, що в поєднанні з гіподинамією призводить до зростання кількості осіб з ожирінням; підвищення частоти хронічних серцево-судинних захворювань (гіпертонічна хвороба, атеросклероз), що також є чинниками ризику; поліпшення виявлення хвороби (Kanat, DeFronzo Abdul-Ghani, 2015, р. 1207–1222).

Лікування ЦД2 потребує комплексного підходу, ґрунтується на застосуванні пероральних гіпоглікемічних засобів, дієтотерапії та фітотерапії (McCraith, Bailey, Pearson, 2016, р. 426–435). Разом із тим використання сучасних синтетичних протидіабетичних препаратів нерідко супроводжується розвитком небажаних ефектів, таких як гіпоглікемія, збільшення маси тіла, шлунково-кишкові розлади, лактат-ацидоз, В₁₂-дефіцитна анемія, триацилглі-

церолемія, затримка рідини, набряки. Ризик виникнення негативних побічних ефектів зростає в разі проведення комбінованої фармакотерапії ЦД2. Тому актуальним є пошук принципово нових за механізмом дії засобів, здатних знижувати рівень глікемії та інсулінорезистентність, сприяти відновленню інсуліноутворювальної функції підшлункової залози й нівелювати шкідливі для організму прояви оксидативного стресу, що розвивається при ЦД2.

У цьому стосунку перспективним є дослідження гіпоглікемічної дії лікарських рослин, оскільки фітотерапія залишається невід'ємною частиною профілактики й лікування ЦД2 та його ускладнень, може бути застосована в разі легкого перебігу хвороби як монотерапія й у поєднанні з дієтотерапією або відіграє допоміжну роль у разі використання таблеткових гіпоглікемічних препаратів чи інсуліну (Blumberg, Camesano, Cassidy, 2013, р. 618–632). Комплексна терапія спрямована на досягнення компенсації захворювання, його стабілізацію, а інколи дає змогу зменшити дозу інсуліну чи таблеткових гіпоглікемічних засобів. Фітопрепарати малотоксичні, містять комплекс біологічно активних речовин, що дає змогу водночас впливати на різні ланки патогенезу ЦД2.

Установлення особливостей впливу фітокомпозиції, яка містить поліфенольний екстракт із листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) (Schaffer, Won Kim, 2018, р. 225–241; Menzel, Haller, Wilhelm, 2018, р. 557–568; Petrat, Boengler, Schulz, 2012, р. 2059–2072), на патогенетичні ланки експериментальних патологічних процесів (ЦД2) і механізмів її гіпоглікемічної активності є пріоритетним та актуальним, а отримані результати сприятимуть розробленню нових фітопрепаратів із гіпоглікемічною дією.

Мета дослідження – з'ясувати метаболітотропні ефекти й обґрунтувати доцільність застосування фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) для підвищення ефективності корекції метаболічних зрушень при експериментальному ЦД2.

Матеріали та методи дослідження. Сухий спиртовий екстракт із листя журавлини великоплідної з додаванням амінокислот отримано на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора О.М. Кошового. В одержаному сухому екстракті з листя журавлини великоплідної міститься не менше ніж 10% фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, не менше ніж 5% гідроксикоричних кислот у перера-

хунку на хлорогенову кислоту й не менше ніж 2% флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Референс-фітозасіб збір «Арфазетин» (ПрАТ «Ліктрави», Україна, містить пагони чорниці звичайної, стулки плодів квасолі звичайної, кореневища й корені елеутерококу колючого, плоди шипшини, траву хвоща польового та звіробою, квітки ромашки) вводили в дозі 18 мл/кг (дозу для тварин розраховували з використанням коефіцієнта видової стійкості).

Експерименти проводили на статевозрілих інбредних щурах-самцях масою (180±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Національного фармацевтичного університету з доступом до питної води. Тварин шляхом сліпої вибірки рандомізовано в такі групи (n=7): 1-а – інтактний контроль (далі – ІК); 2-га – щури з контрольною патологією (далі – КП); 3-я – щури, які на тлі стрептозотозину з попереднім введенням нікотинамідю одержували фітокомпозицію (далі – ФК) дозою 100 мг/кг внутрішньошлунково; 4-та – тварини із ЦД, які отримували препарат порівняння – арфазетин – у дозі 18 мл/кг внутрішньошлунково.

Досліджувану ФК і референс-препарат вводили один раз на день протягом 28 діб. Перше введення засобів починали через 24 год після індукції діабету. Тварини групи контролю отримували відповідну кількість цитратного буфера (рН 4,5).

Усі маніпуляції проводили з дотриманням принципів біоетики відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (european convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 15.12.2009 № 1759-VI) і Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

ЦД2 моделювали за методикою S. Islam, H. Choi (Islam, Choi, 2007, р. 243–249) шляхом введення щурам розчину стрептозотозину (STZ, «Sigma», США) 65 мг/кг, внутрішньочеревно, одноразово з попереднім (за 15 хв) введенням нікотинамідю (N, «Sigma-Aldrich», США) інтраперитонеально 230 мг/кг на тлі ожиріння (утримування щурів на висококалорійній дієті впродовж 12 тижнів). Щури протягом 12 тижнів перебували на висококалорійній дієті (дієта з надмірним умістом насичених жирів: білки – 20,0%, жири – 60,0%, вуглеводи – 20,0% від загального калоражу). Стрептозотозин розчиняли екстремо й вводили на цитратному буфері (рН 4,5),

зважаючи на той факт, що в лужному та нейтральному середовищі він швидко деградує до неактивних метаболітів і втрачає свою діабетогенну активність. Попереднє введення нікотинамідну дає змогу зберегти до 40% запасів панкреатичного інсуліну в дослідних шурів, за рахунок чого, на відміну від інших стрептозотоцинових моделей, у тварин розвивається помірна і стабільна базальна гіперглікемія.

Ця модель дає змогу відтворити головні патогенетичні ознаки ЦД2 типу в людини, а саме порушення секреції та дії інсуліну, і характеризується розвитком інтолерантності до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени (у тому числі на сульфамілідні препарати).

По закінченні експериментів шурів декапітували під ефірним наркозом, вивчали біохімічні показники в сироватці крові й гомогенатах печінки. Для більш повної характеристики стану глюкозного гомеостазу в сироватці крові визначали вміст пірвіноградної кислоти, одного з метаболітів вуглеводного обміну, що утворюється в процесі розпаду глікогену та глюкози в тканинах, за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрозином (Saroj, Neera, 2010, 220 p.). Активність процесів глікогенолізу оцінювали за вмістом глікогену в печінці з використанням методу, що ґрунтується на окисненні продуктів кислотного гідролізу цього полісахариду. Енергозабезпечення клітин печінки оцінювали за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ). У сироватці крові спектрофотометричними методами визначали показники ліпідного обміну: вміст холестерину (ХЛ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ) із використанням наборів реактивів «BioSystem» (Іспанія). Рівень ТБК-реактантів, які є кінцевим продуктом деградації ненасичених жирних кислот мембранних фосfolіпідів, визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично (Saroj, Neera, 2010, 220 p.). Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнем відновленого глутатіону (GSH) за методом E.D. Bentler et al. з реактивом Елмана й активністю каталази, принцип якого ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору (Saroj, Neera, 2010, 220 p.).

З метою оцінювання балансу окисно-відновлювальних процесів використовували коефіцієнт red/ox-балансу ($K_{red/ox}$), який розраховували як відношення загальної кількості прооксидантів до загальної кількості антиоксидантів, виражали у відносних одиницях вмісту прооксидантів (ТБК-Р) до добутку

вмісту антиоксидантів (каталази). За відносну одиницю приймали значення величин, які визначали в інтактних тварин:

$$K_{\text{ПОЛ/АОС}} = (\text{ТБК-Р}_{\text{досл}} / \text{ТБК-Р}_{\text{ін}}) / (\text{Каталаза}_{\text{досл}} / \text{Каталаза}_{\text{ін}}).$$

Рівень маркера довготривалої гіперглікемії – глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – визначали колориметричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням набору реактивів («Реагент», Україна). У сироватці крові також визначали продукти спонтанної окиснювальної модифікації білків (ОМБ), накопичення яких за умови оксидативного стресу при ЦД свідчить про порушення структури мембран клітин. Метод визначення оснований на реакції взаємодії карбонільних похідних білків і шифових основ із 2,4-динітрофенілгідрозином (ДНФГ) з утворенням 2,4-динітрофенілгідрозонів: рівень альдегіддинітрофенілгідрозонів (АДФГ) – ранній маркер пошкодження, свідчить про порушення окиснювального потенціалу клітини; кетондинітрофенілгідрозонів (КДФГ) – пізній маркер окиснювальної деструкції білка (Saroj, Neera, 2010, 220 p.).

Статистичний аналіз проводили методом варіаційної статистики. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток ЦД2 у шурів супроводжувався вираженим зниженням запасів глікогену, що свідчить про активізацію процесів глікогенолізу й підвищення глюконеогенезу в печінці тварин з групи КП (таблиця 1).

Таблиця 1
Вплив ФК на біохімічні показники вуглеводного обміну в печінці шурів за умов ЦД2, $X \pm S_x$ (n=7)

Групи тварин	Показники	
	СДГ, ммоль/л	Глікоген, мг/100 г тканини
ІК	0,13±0,02	3561,4±31,4
КП (STZ+H)	0,04±0,01*	2010,1±32,7*
ФК + STZ+H	0,14±0,01**	3790,4±46,2**
Арфазетин+ STZ+H	0,08±0,02	3073,2±34,3**

Примітки:
1. * – відмінності достовірні щодо значень групи ІК, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності достовірні щодо значень групи КП $p < 0,05$.

Спостерігається погіршення енергозабезпечення клітин печінки та деградація мембран гепатоцитів, про що свідчить зниження активності СДГ у 3,2 раза в печінці діабетичних шурів. Під впливом ФК встановлено відновлення запасів глікогену в печінці

й активність СДГ до рівня ІК, при цьому препарат порівняння показав меншу ефективність щодо запасів глікогену та підвищення енергозабезпечення клітин печінки (таблиця 1).

На порушення процесів утилізації глюкози за умов ЦД2 вказувало підвищення вмісту пірвіноградної кислоти в сироватці крові щурів КП, рівень якої зростав у 2,4 раза ($p < 0,05$), тоді як у разі фітокорекції за допомогою арфазетину цей показник знижувався відносно КП в 1,40 раза, ФК – у 1,73 раза ($p < 0,05$). Це свідчить про здатність фітозасобів позитивно впливати на процеси утилізації глюкози, а з огляду на те що надмірне накопичення пірвіноградної кислоти буває одним із факторів розвитку метаболічного ацидозу при ЦД2, можна зробити припущення й про їх позитивний вплив на кислотно-лужний баланс організму загалом.

Дослідження впливу ФК на процеси неферментативного глікозилювання, активність цитолітичних процесів в організмі тварин КП виявило, що через 4 тижні після відтворення у тварин ЦД базальна глікемія була вищою, ніж у групі ІК, у 2,13 раза, рівень глікозилюваного гемоглобіну зростав у 1,6 раза ($p < 0,05$). При введенні ФК протягом 4-х тижнів рівень базальної глікемії в щурів із ЦД2 достовірно зменшився на 42,3%, а вміст глікозилюваного гемоглобіну – на 32%. За ефективністю гальмування процесів неферментативного глікозилювання ФК переважала захисний вплив препарату порівняння. Про порушення прооксидантно-анти-

оксидантного балансу при відтворенні ЦД2 свідчило зростання в крові тварин вмісту ТБК-реактивів у печінці у 2,5 раза порівняно з ІК, у сироватці крові – у 2,1 разі. Поряд із цим у печінці тварин із діабетом реєстрували статистично значуще зниження активності каталази й виснаження пулу GSH (таблиця 2), тобто за умови експериментального ЦД2 порушувався баланс окисно-відновлювальних

За тривалого введення ФК нормалізувалися процеси ПОЛ/АОС, про що свідчило зниження $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ до рівня ІК (таблиця 2) і пригнічення ОМБ: рівень ранніх і пізніх маркерів пошкодження клітинних білків був нижчим, ніж у групі КП, у середньому на 58% (таблиця 2). Водночас препарат порівняння менш виражено впливав на гальмування процесів ПОЛ і не обмежував окиснювальну модифікацію білків. Крім того, встановлено, що ФК за умов лікувально-профілактичного введення проявила виражений гіполіпідемічний і гіпохолестеринемічний ефект. При цьому за нормалізуючим впливом на більшість показників ліпідного спектра ФК переважала препарат порівняння.

Відповідно до отриманих даних (таблиця 3), за умови експериментального діабету в щурів із групи КП відбувалися суттєві зміни ліпідного профілю: вміст ТГ і ХС підвищувався у 2,7 раза та 2 рази відповідно. Збільшення рівня ТГ опосередковано свідчить про активацію процесів ліпонеогенезу в печінці, що сприяє розвитку інсулінорезистентності у тварин КП. Поряд із цим у сироватці щурів із групи КП зростав вміст ЛПНЩ у 2,1 раза, а рівень ЛПВЩ зни-

Таблиця 2

Вплив ФК на баланс окисно-відновлювальних процесів і вміст окиснених модифікованих білків за умов ЦД2 у щурів, $X \pm S_x$ (n=7)

Показники	Групи тварин			
	ІК	STZ+H		
		КП (STZ+H)	ФК+STZ+H	Арфазетин+STZ+H
У сироватці крові				
ТБК-Р, мкмоль/л	2,11±0,2	4,52±0,4*	2,39±0,2**	3,39±0,1*/**
Каталаза, мкат/л·сек	65,2±2,6	46,3±1,5*	64,9±1,4**	52,8±1,9*
$K_{\text{ПОЛ/АОС}}$	1	3	1,14	1,9
АДФГ, екст.	0,13±0,002	0,24±0,001*	0,14±0,002**	0,20±0,001*
КДФГ, екст.	0,09±0,001	0,17±0,002*	0,10±0,002**	0,19±0,001*
У гомогенаті печінки				
ТБК-Р, мкмоль/г	67,8±1,9	170,1±4,1*	76,4±2,7**	149,1±3,7*
Каталаза, мкат/г·сек	10,6±0,2	5,9±0,1*	10,9±0,3**	7,2±0,1*
GSH, мкмоль/г	4,6±0,2	2,8±0,1*	5,9±0,3**	3,5±0,2*

Примітки:

* – відмінності достовірні щодо значень групи ІК, $p < 0,05$;

** – відмінності достовірні щодо значень групи КП $p < 0,05$. процесів із переважанням пероксидації ліпідів, про що свідчило підвищення $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ у 3 рази (таблиця 2), яке відбувалося за рахунок збільшення вмісту вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниження активності АОЗ (таблиця 2). Також у сироватці крові оцінювали ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ), яка останнім часом активно вивчається при різних патологіях. Встановлено, що в сироватці щурів КП збільшується вміст АДФГ в 1,8 раза та КДФГ в 1,9 раза (таблиця 2), що свідчить про активацію окиснення протеїнів.

Вплив ФК на показники ліпідного обміну в сироватці крові щурів за умов ЦД2, $X \pm S_x$ (n=7)

Групи тварин	Показники			
	Холестерин, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ІК	1,47±0,1	0,72±0,02	5,68±0,2	1,43±0,01
КП (STZ+H)	2,94±0,2*	0,29±0,04*	11,73±0,3*	3,91±0,02*
ФК+STZ+H	1,29±0,3**	0,91±0,06**	5,71±0,2**	1,13±0,05**
Арфазетин+ STZ+H	2,01±0,1	0,67±0,05**	7,92±0,6**	2,36±0,02**

Примітки:

* – відмінності достовірні щодо значень групи ІК, $p < 0,05$;

** – відмінності достовірні щодо значень групи КП $p < 0,05$.

жувався у 2,5 раза. Накопичення ЛПНЩ у сироватці крові на тлі зниженого синтезу ЛПВЩ свідчить про розвиток атеросклеротичних процесів на тлі діабету, що розвинувся внаслідок уведення STZ.

За лікувально-профілактичного введення ФК відбувалося відновлення всіх досліджуваних показників до рівня тварин із групи ІК. Зокрема, під впливом ФК вміст ХС знижувався у 2,3 раза, ТГ – у 3,5 раза, ЛПНЩ – у 2 рази ($p < 0,05$). При цьому рівень антиатерогенної фракції ЛПВЩ під впливом ФК зростав порівняно з аналогічними показниками нелікованої групи в 3,1 раза ($p < 0,05$). За здатністю пригнічувати атерогенні процеси й активізувати механізми антиатерогенного захисту ФК значно перевищував препарат порівняння.

Висновки. Отже, можемо підсумувати так:

1. За умови експериментального ЦД2 в щурів доведені гіпоглікемічні, гіполіпідемічні, антиоксидантні властивості фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин). Показана здатність ФК покращувати процеси енергозабезпечення клітин шляхом нормалізації в крові активності сукцинатдегідрогенази й ефективно зменшувати метаболічний ацидоз за рахунок зниження рівня піровиноградної кислоти.

2. Установлена антигіперглікемічна, антиоксидантна, антиатерогенна дія фітокомпозиції зумовлює її комплексну антидіабетичну дію та може забезпечити профілактику мікро- й макросудинних ускладнень, впливаючи на основні ланки патогенезу ЦД2.

ЛІТЕРАТУРА

- AlOtaibi A.A., Almesned M., Alahaideb T.M. Assessment of diabetes-related distress among type 2 diabetic patients. *J Family Med Prim Care*. 2021. Vol. 10. № 9. P. 3481–3489.
- Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington. URL: https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf (Date of access: 20.11.2023).
- Screening for Type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005266.pub2/information> (Date of access: 21.11.2023).
- Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. Treatment of prediabetes. *Diabetes*. 2015. Vol. 6. № 12. P. 1207–1222.
- McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. № 3. P. 426–435.
- Blumberg J.B., Camesano T.A., Cassidy A. Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr*. 2013. № 4. P. 618–632.
- Schaffer S., Won Kim H. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018. Vol. 26. № 3. P. 225–241.
- Menzel D., Haller H., Wilhelm M. L-arginine and B Vitamins Improve Endothelial Function in Subjects with Mild to Moderate Blood Pressure Elevation. *Eur. J. Nutr*. 2018. Vol. 57. № 2. P. 557–568.
- Petrat F., Boengler K., Schulz R. Glycine, a simple physiological compound protecting by yet puzzling mechanism(s) against ischaemia-reperfusion injury: current knowledge. *British journal of pharmacology*. 2012. Vol. 165. P. 2059–2072.
- Islam S., Choi H. Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study. *Pharmacology*. 2007. Vol. 79. P. 243–249.
- Saroj D., Neera G. Biochemical methods of analysis theory and applications. Alpha Science. 2010. 220 p.

REFERENCES

- AlOtaibi, A.A., Almesned, M., & Alahaideb, T.M. (2021). Assessment of diabetes-related distress among type 2 diabetic patients. *J Family Med Prim Care*. Vol. 10. № 9. P. 3481–3489.
- Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington. Retrieved from https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf (Date of access: 20.11.2023).
- Screening for Type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Retrieved from <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005266.pub2/information> (Date of access: 21.11.2023).

- Kanat, M., DeFronzo, R.A., & Abdul-Ghani, M.A. (2015). Treatment of prediabetes. *Diabetes*. Vol. 6. № 12. P. 1207–1222.
- McCreight, L.J., Bailey, C.J., & Pearson, E. R. (2016). Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. Vol. 59. № 3. P. 426–435.
- Blumberg, J.B., Camesano, T.A., & Cassidy, A. (2013). Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv. Nutr.* № 4. P. 618–632.
- Schaffer, S., Won, & Kim, H. (2018). Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. Vol. 26. № 3. P. 225–241.
- Menzel, D., Haller, H., & Wilhelm, M. (2018). L-arginine and B Vitamins Improve Endothelial Function in Subjects with Mild to Moderate Blood Pressure Elevation. *Eur. J. Nutr.* Vol. 57. № 2. P. 557–568.
- Petrat, F., Boengler, K., & Schulz, R. (2012). Glycine, a simple physiological compound protecting by yet puzzling mechanism(s) against ischaemia-reperfusion injury: current knowledge. *British journal of pharmacology*. Vol. 165. P. 2059–2072.
- Islam, S., & Choi, H. (2007). Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study. *Pharmacology*. Vol. 79. P. 243–249.
- Saroj, D., & Neera, G. (2010). Biochemical methods of analysis theory and applications. Alpha Science. 220 p.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2024.

Стаття прийнята до друку 21.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Кононенко Н.М. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Танська М.С. – науковий пошук інформації, аналіз інформаційних джерел літератури, проведення експерименту, написання статті, резюме, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами:

kononenkon76@gmail.com

UDC 638.165:633.854.78

Liudmyla LAZARIEVA

Candidate of Agricultural Sciences, Head of the Laboratory for Assessing Methods of Quality and Safety of Beekeeping Products, National Scientific Center "P.I. Prokopovich beekeeping institute", Zabolotnogo str., 19, Kyiv, Ukraine, 03143 (medlab1961@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7846-6191

Larysa AKYMENKO

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Assessment of Methods of Quality and Safety of Beekeeping Products, National Scientific Center "P.I. Prokopovich Beekeeping Institute", Zabolotnogo str., 19, Kyiv, Ukraine, 03143 (akymenkol@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3198-4335

Volodymyr POSTOIENKO

Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Director, National Scientific Center "P.I. Prokopovich Beekeeping Institute", Zabolotnogo str., 19, Kyiv, Ukraine, 03143 (vpostoenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2773-9927

Serhii RAZANOV

Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna str., 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (razanovsergej@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4883-2696

Hanna POSTOIENKO

Winner of the ONS "Doctor of Philosophy", National Scientific Center "P.I. Prokopovich Beekeeping Institute", Zabolotnogo str., 19, Kyiv, Ukraine, 03143 (vethannap@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9889-8028

To cite this article: Lazarieva L., Akymenko L., Postoienko V., Razanov S., Postoienko H. (2024). Yakist monoflorneho medu z soniashnyka riznykh rehioniv Ukrainy [Quality of monoflore sunflower honey from different regions of Ukraine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 104–111, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-104>

QUALITY OF MONOFLORE SUNFLOWER HONEY FROM DIFFERENT REGIONS OF UKRAINE

Actuality. Sunflower honey is one of the most popular honeys in the world and in Ukraine. On the world market, sunflower honey makes up the largest percentage of Ukraine's export supplies. As a rule, beekeepers receive it in an amount that is 2–3 times higher than the honey harvest of other varieties. Constantly high commodity demand for honey is one of the reasons for its falsification. Since there is no approved method for detecting monofloral honey in Ukraine, solving this problem is important and relevant at the moment.

Study purpose. The purpose of the study is to evaluate the quality of monofloral sunflower honey based on the determination of its organoleptic, physicochemical indicators and the content of pollen grains.

Material and methods. Sampling of honey, analysis of organoleptic and physicochemical parameters was carried out in accordance with DSTU 4497: 2005 "Natural honey. Technical conditions". Melisopalynological analysis and the ratio of fructose to glucose were carried out according to generally accepted international methods.

Research results. 165 samples of sunflower honey from different regions of Ukraine were analyzed. Evaluation criteria for monofloral sunflower honey in Ukraine have been established. The degree of monoflorality of sunflower honey can range from 45.0% to 89.0%, with an average of 64.5%. Secondary pollens are mainly pollen from the legume family (peanut (*Vicia* spp.), clover (*Trifolium* spp.), pollen grains from the Cruciferae family, common goldenrod (*Solidago virgaurea* L.). According to organoleptic indicators, sunflower honey has a faint aroma of sunflower flowers, has a color from light yellow to dark yellow shades, consistency depending on the season (liquid, viscous, very viscous, dense). According to physical and chemical indicators: moisture – 18.5%, proline – 233.38 ± 53.76 mg/kg, electrical conductivity – 0.35 ± 0.04 mS/cm, fructose to glucose ratio – 1.12 ± 0.07, diastase 18.55 ± 2.97 un. Goethe the content of reducing sugars is 87.72 ± 1.96%, sucrose in the range of 0.6–4.2%, with an average of 2.91 ± 0.81%.

Conclusion. A comprehensive approach to the identification and evaluation of the quality of monofloral sunflower honey has been developed and the main criteria have been determined according to the degree of monoflorality (main pollen in the range of 45% and more), organoleptic and physicochemical indicators.

Key words: sunflower honey, monoflorality, quality, organoleptic indicators, physicochemical parameters, proline, radionuclides, heavy metals.

Людмила ЛАЗАРЄВА

кандидат сільськогосподарських наук, завідувачка лабораторії оцінки методів якості та безпечності продукції бджільництва, ННЦ «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», вул. Заболотного, 19, м. Київ, Україна, 03143 (medlab1961@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-7846-6191

Лариса АКІМЕНКО

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії оцінки методів якості та безпечності продукції бджільництва, ННЦ «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», вул. Заболотного, 19, м. Київ, Україна, 03143 (akymenko1@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-3198-4335

Володимир ПОСТОЄНКО

доктор сільськогосподарських наук, професор, директор, ННЦ «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», вул. Заболотного, 19, м. Київ, Україна, 03143 (vpostoenko@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-6515-7004

Сергій РАЗАНОВ

доктор сільськогосподарських наук, професор, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (razanovsergej@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-4883-2696

Ганна ПОСТОЄНКО

здобувач ОНС «Доктор філософії», ННЦ «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», вул. Заболотного, 19, м. Київ, Україна, 03143 (vethannap@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-9889-8028

Бібліографічний опис статті: Лазарева Л., Акименко Л., Постоєнко В., Разанов С., Постоєнко Г. (2024). Якість монофлорного меду із соняшника різних регіонів України. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 104–111, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-104>

ЯКІСТЬ МОНОФЛОРНОГО МЕДУ ІЗ СОНЯШНИКА РІЗНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

Актуальність. Мед із соняшника належить до найбільш популярних медів у світі й Україні. На світовому ринку мед із соняшника становить найбільший відсоток експортних поставок України. Як правило, пасічники отримують його в обсязі, який у 2–3 рази перевищує медовий урожай інших сортів. Постійний високий товарний попит на мед є однією з причин його ретельного дослідження й установлення критеріїв виявлення монофлорного меду із соняшника. Розв'язання цієї проблеми є важливим та актуальним завданням сьогодні.

Мета дослідження – оцінювання якості монофлорного соняшникового меду на основі визначення його органолептичних, фізико-хімічних показників і вмісту пилкових зерен.

Матеріал і методи. Відбір проб меду, аналіз органолептичних і фізико-хімічних показників якості здійснювали згідно з ДСТУ 4497: 2005 «Мед натуральний. Технічні умови». Мелісопалінологічний аналіз і визначення співвідношення фруктози до глюкози проводили за загальноприйнятими міжнародними методами.

Результати дослідження. Проаналізовано 165 зразків соняшникового меду з різних областей України. Установлено критерії оцінювання монофлорного соняшникового меду в Україні. Ступінь монофлорності соняшникового меду може становити від 45,0% до 89,0%, у середньому 64,5%. Вторинними пилками переважно є пилки родини бобових (горішок (*Vicia* spp.), конюшини (*Trifolium* spp.), пилкові зерна родини хрестоцвітів (*Cruciferae*), золотарнику звичайного (*Solidago virgaurea* L.). За органолептичними показниками мед із соняшника володіє слабко вираженим ароматом квіток соняшника, має колір від світло-жовтого до темно-жовтого відтінку, консистенцію залежно від пори року (рідка, в'язка, дуже в'язка, щільна). За фізико-хімічними показниками: вологість – 18,5%, пролін – 233,38±53,76 мг/кг, електропровідність – 0,35±0,04 мС/см., співвідношення фруктози до глюкози – 1,12±0,07, діастаза 18,55±2,97 од. Гоме, вміст відновлювальних цукрів – 87,72±1,96 %; сахарози в межах – 0,6–4,2% із середнім показником 2,9±0,81 %.

Висновок. Розроблено комплексний підхід до ідентифікації й оцінювання якості монофлорного соняшникового меду, визначено основні критерії за ступенем монофлорності (основний пилко – у межах від 45% і більше), органолептичними та фізико-хімічними показниками.

Ключові слова: соняшниковий мед, монофлорність, якість, органолептичні показники, фізико-хімічні показники, пролін, радіонукліди, важкі метали.

Introduction. Beekeeping products, in particular, honey, due to its highly nutritious and medicinal properties, are widely used in the nutrition of the population of Ukraine, as well as in European countries (Miguel et al., 2017; Dzugan et al., 2020; Hroshovyi et al., 2021). The analysis of honey consumption indicates a growing demand for this product (Ignjatijević et al., 2019).

The consumption of honey by the population increases especially when it is used as a natural means of prevention and treatment of various diseases (Papounidis, 2023). The positive effect of sunflower honey on the human body has been established, in particular, in increasing immunity, improving the work of the digestive system, preventing arthrosis, preventing atherosclerosis, strengthening the cardiovascular system, reducing the level of harmful cholesterol and stimulating the regenerative properties of cells (Basa et al., 2016; Durazzo et al., 2021).

There are three types of honey – floral, fall and mixed, the first of which bees produce from nectar-pollen-bearing plants, the second – from honeydew and secretions of honey aphid, and the third – from both nectar and honeydew and secretions of honey aphid (Münstedt et al., 2009).

Bees produce flower honey from nectar-pollen-bearing crops, the chemical composition and properties of which depend significantly on the botanical origin. A certain dependence of the chemical composition of honey was also found on the breed of bees, raw materials for its production, maturity, collection period, natural and climatic conditions, etc. (Schievano et al., 2016).

Nectar-pollen-bearing plants that grow on the territory of Ukraine are conventionally divided into forest park, agricultural and meadow grasses. Each group of nectar-pollinating plants is characterized by a certain period of flowering – nectar productivity, duration of flowering, availability of nectar for bees and its chemical composition (Solomakha et al., 2022; Ibatullin et al., 2020)]. Nectar productivity of agricultural plants ranges from 45 kg/ha to 140 kg/ha, duration of flowering – from 14 days to 40 days, flowering period – from April to August. Nectar productivity of forest park plants ranges from 25 kg/ha to 1000 kg/ha, duration of flowering – from 7 days to 18 days, flowering period – March-May. Nectar productivity of meadow grass varies from 20 kg/ha to 400 kg/ha, the duration of flowering is from 6 days to 60 days, the flowering period is from March to September. That is, under such a condition, nectar productivity and the flowering period of nectar-pollen-bearing plants created conditions for the production of polyfloral honey, while monofloral honey is limited (Kovka, 2019).

The nectar-pollen base and the natural and climatic conditions of Ukraine make it possible to produce both monofloral and polyfloral honey. Monofloral honey is in the highest demand among the population (Da Silva et al., 2016; Bilandžić et al., 2017). Among the monofloral honeys of Ukraine, it is necessary to single out acacia, linden, buckwheat and sunflower honey (Schievano et al., 2016). Monofloral sunflower honey is the most popular in Ukraine and accounts for the largest percentage of export supplies. In particular, Ukraine exported 48,000 tons of honey to various European countries in 2022 alone.

Sunflower honey is characterized by a high glucose content, which causes its high calorie content, it consists of average 78% carbohydrates, 4% proteins, 17% water, 1% ash and other biologically active substances, in particular, vitamins, macro- and microelements, enzymes, amino acids and polyunsaturated fatty acids (Sari et al., 2012). Sunflower honey contains vitamins C, E, PP, micro- and macroelements – iodine, potassium, phosphorus, calcium, copper, sodium, manganese, magnesium, aluminum, cobalt, selenium, enzymes – catalase, invertase and phosphatase (Sari et al., 2012).

It is known that honey, in addition to useful substances, can also contain harmful substances – toxicants, the concentration of which in this product depends on the ecological state of the nectar-pollen-bearing lands. The current state of nectar-pollen-bearing lands in certain territories of Ukraine is characterized by soil contamination with various toxicants (radionuclides, heavy metals), which can lead to a decrease in the quality and safety of beekeeping products (Razanov et al., 2022; Razanov et al., 2023a; Snitynskyi et al., 2023; Razanov et al., 2023b). Therefore, under such conditions, there is a need for constant monitoring of compliance of honey quality and safety with existing standards.

The purpose of our study was to evaluate the quality of monofloral sunflower honey based on the determination of its organoleptic, physicochemical indicators and the content of pollen grains, radionuclides, heavy metals.

Material and methods. The research material was 165 samples of bee honey from different regions of Ukraine in 2021, which were sent to the laboratory as sunflower honey. All samples were declared by the manufacturers as monofloral sunflower honey. The samples were stored as far as possible from sunlight at room temperature before the start of the study. Sampling of honey was carried out in accordance with SSU 4497:2005 “Natural honey. Technical conditions” (Natural honey. Technical conditions: SSU 4497-2005 2007).

The analysis of organoleptic and physicochemical indicators was carried out according to DSTU 4497:2005

“Natural honey. Technical conditions” (Natural honey. Technical conditions: SSU 4497-2005 2007) namely consistency, taste, aroma, crystallization, mass fraction of water, diastase activity, mass fraction of reducing sugars and sucrose, acidity, proline content, electrical conductivity. Research on the ratio of the amount of fructose to glucose was carried out according to generally accepted international methods using the D-Glucose/D-Fructose UV method test system. Determination of the species composition of pollen grains was carried out by the microscopic method. The identification of honey bee pollen grains was carried out using an atlas and using electronic pollen databases (PalDat). The specific activity of Cesium-137 in honey was determined by the gamma spectrometric method, Strontium-90 by the chemical method, and lead and cadmium by the atomic sorption method. The obtained data were processed statistically using the Microsoft Excel 15.0 program to calculate the arithmetic mean (M) and standard error (m) (Mazur, 1997).

Research results. The obtained results (fig. 1) showed that the compliance of the investigated honey with organoleptic characteristics in accordance with the typical characteristics of sunflower honey ranged from 73 to 100%, in particular, in terms of color – 100%, consistency – 95%, and taste – 73%.

It was established that in 86 studied samples, the percentage of sunflower pollen grains was 45% or higher. Namely, it varied in the range from 45.0% to 89.0%, which was 64.5% on average. In 52% of the analyzed bee honey samples, pollen grains from various grasses were found.

Our research showed that in 6 samples of honey, pollen from the legume family (*Vicia spp.*) was found – 13.2–17.6%, clover (*Trifolium spp.*) – 19.4–33.0%, pollen was observed in 2 samples grains of the cruciferous family (*Cruciferae*) – 15.5%, in 9 samples were found pollen

grains of common goldenrod (*Solidago virgaurea L.*) – 27.8–36.3%.

Important secondary pollen grains were also found in 12 sunflower honey samples: buckwheat (*Fragopyrum esculentum*) – 5.4–14.3%. In 8 samples of studied honey there were pollen grains of willow (*Salix spp.*) – 12.4–21.3%, amorphia bush (*Amorpha fruticosa L.*) – 5.6–8.9% and white acacia (*Robinia pseudoacacia L.*) – 4.4–7.3%. In 23 samples of honey, 17.4–29.9% of creeping clover (*Trifolium repens L.*) pollen grains, 7.8–11.8% of white burkun (*Melilotus albus*), 7.8–11.8% of white clover (*Lamium album L.*) were found. During the study of 11 samples of sunflower honey, pollen grains of field mustard (*Sinapis arvensis L.*) – 8.3–10.7%, linden (*Tilia cordata Mill.*) – 5.8–7.8%, meadow plantain (*Lathyrus sylvestris L.*) – 4.3–6.7%, asparagus (*Onobrychis arenaria*) – 6.7–16.8% were found. At the second stage of the research, the physico-chemical parameters were studied only for monofloral sunflower honey.

The results of research (table 1) showed that the mass fraction of water in sunflower honey samples ranged from 16.6 to 20.0%, which on average is 17.8 ± 0.58 , which corresponds to the national standard of Ukraine and the Codex Alimentarius for honey (Codex Alimentarius).

Enzyme activity, which is estimated by the diastase number of honey, is an important indicator of its maturity and origin. It was found that in 86 samples of sunflower honey, the diastase number ranged from 13.4 to 23.6 units Goethe, with an average value of 18.55 ± 2.97 units Goethe.

The content of reducing sugars and sucrose in the studied samples ranged from 82.8 to 91.2% and 0.6–4.2%, respectively. On average, the content of reducing sugars was $87.72 \pm 1.96\%$, and sucrose was $2.91 \pm 0.81\%$.

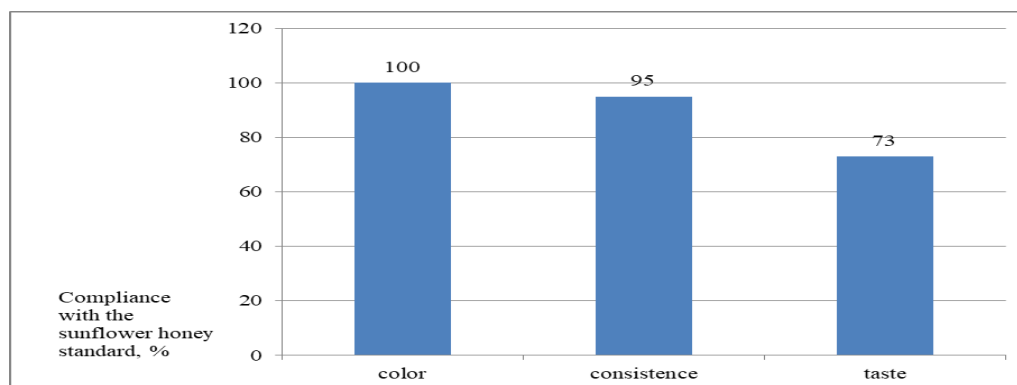


Fig. 1. Organoleptic evaluation of sunflower honey

For most flower honey, the acidity (pH) value ranges from 30.0 to 40.0 ml/kg. During the study of 86 samples of sunflower honey, the acidity value ranged from 9.4 to 36.7 ml/kg, which averaged 20.33 ± 3.6 ml/kg. During the study of 86 samples of sunflower honey, acidity values ranged from 9.4 to 36.7 mEq/kg, which averaged 20.33 ± 3.60 mEq/kg.

The obtained data showed that the proline content ranged from 98.0 mg/kg to 445.0 mg/kg, which averaged 233.38 ± 53.76 mg/kg. The ratio of fructose to glucose ranged from 0.9 to 1.24 with a mean value of 1.12 ± 0.07 .

According to the results of research, it was found that monofloral sunflower honey differed slightly from the standard indicators according to SSU in terms of physical and chemical parameters. In particular, the average values of the mass fraction of water, sucrose, acidity and proline content were lower, compared to honey of the highest grade according to SSU by 3.4%, 16.8%, 49.1%, 22.2% respectively, while such indicators as diastase number, reducing sugars and electrical conductivity, on the other hand, are higher by 28.9%, 9.6% and 75% respectively.

It is important to note, in addition to the quality indicators of honey, its safety. For example research results (table 2) showed that monofloral sunflower honey produced by bees in the conditions of the forest-steppe of Ukraine contains both radioactive substances and heavy metals, however, their concentration does not exceed the maximum permissible levels (MPL). Thus, the specific activity of Cesium-137 and Strontium-90 was lower than PL-2006 by 22.9 times and 238 times,

respectively. The concentration of lead and cadmium in monofloral sunflower honey was also lower than the MPL by 4.7 times and 3.6 times, respectively.

According to the results of our research, a certain dependence was established between the diastase number and the content of pollen grains in honey, in particular, among the analyzed samples of sunflower honey (fig. 2), the diastase number decreases with an increase in the presence of pollen grains in honey.

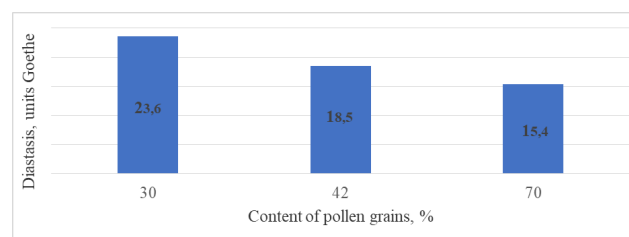


Fig. 2. Honey diastase activity depending on the proportion of pollen grains in sunflower honey

It was proved that with a content of pollen grains from 25 to 30%, the diastase number of honey was within 19.5 units Goethe up to 23.6 units Goethe, and with a content from 42% to 70% in the range from 15.4 to 18.5 units Goethe. That is, with an increase in the level of pollen grains in honey, the activity of diastase decreased.

Changes in the content of proline in honey were also detected depending on the content of pollen grains in it (fig. 3). In particular, it should be noted that during the study of sunflower honey samples, where the content

Table 1

Physicochemical parameters of monofloral sunflower honey

Investigated indicators	Units of measurement	Measurement results	Normative value according to SSU
Mass fraction of wster	%	17.8 ± 0.58	$18.8^*/21.0^{**}$
Diastase number	Units Goethe	18.55 ± 2.97	$15.0^*/10.0^{**}$
Reducing sugars	%	87.72 ± 1.96	$80.0^*/70.0^{**}$
Sucrose	%	2.91 ± 0.81	$3.5^*/6.0^{**}$
Acidity	mEq/kg	20.33 ± 3.6	$40.0^*/50.0^{**}$
Proline	mg/kg	233.38 ± 53.76	$300.0^*/300.0^{**}$
Correlation	F/G	1.12 ± 0.07	--
Electrical conductivity		0.35 ± 0.04	$0.2-1.0^*/0.2-1.5^{**}$

Note: * – honey of the highest grade, ** – honey of the first grade.

Table 2

Content of harmful substances in monofloral sunflower honey

Studied substances	Units of measurement	Actual content	Norm according to TPL-2006 and MPL
Cesium-137	Bq/kg	8.7 ± 0.32	200
Strontium-90	Bq/kg	0.21 ± 0.012	50
Lead	mg/kg	0.21 ± 0.0031	1.0
Cadmium	mg/kg	0.014 ± 0.005	0.05

*Note: TPL-2006 – on radionuclides, MPL on heavy metals.

of pollen grains was 42%, the proline content was 249 mg/kg, when the honey contained more than 70% sunflower pollen grains, the proline content decreased and amounted to 232 mg/kg, and in the presence of 16% pollen grains, the proline content increased to 431 mg/kg.

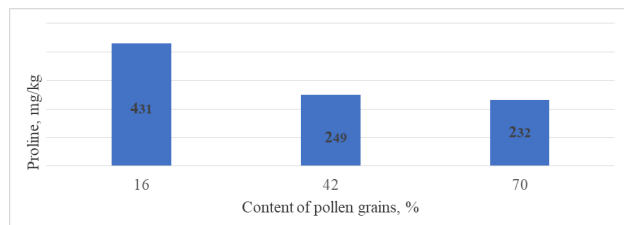


Fig. 3. Dependence of proline content on the proportion of pollen grains in sunflower honey

The obtained data show that the value of proline content in sunflower honey is less than that specified in the national standard, but at the same time, this indicator meets the existing EU requirements (proline content is not less than 180 mg/kg).

Conclusion. As a result of the conducted research, it was established that monofloral sunflower honey produced in the conditions of the forest-steppe of Ukraine contains from 45% to 89% of pollen grains of this crop. According to the organoleptic assessment, monofloral sunflower honey, in particular, color, consistency and taste, meets the standard by 100%, 95% and 73%, respectively. According to the physical and chemical parameters, monofloral sunflower honey is characterized by the content of reducing sugars $87.72 \pm 1.96\%$, sucrose – $2.91 \pm 0.81\%$, electrical conductivity 0.35 ± 0.04 ms/cm, proline 233.38 ± 53.76 mg/kg, with a diastase number of 18.55 ± 2.97 units Goethe. However, it should be noted that with an increase in the content of pollen grains in honey, a decrease in the activity of diastase and proline was observed.

The content of monofloral sunflower honey was lower than PL-2006 in terms of Cesium-137 by 22.9 times and Strontium-90 by 238 times, the concentration of lead and cadmium by 4.7 times and 3.6 times, respectively, compared to the MPL.

BIBLIOGRAPHY

- ДСТУ 4497:2005. Мед натуральний. Технічні умови. [Чинний від 2005-12-28]. Київ, 2007. 22 с. (Інформація та документація).
- Ковка Н., Недашківський В. Тривалість та період цвітіння основних нектаропилконосів в умовах Лісостепу Правобережного. *Тваринництво України*. 2019. № 3–4. С. 36–39.
- Мазур Т. Константні методи математичної обробки кількісних показників. *Ветеринарна медицина України*. 1997. № 9. С. 35–37.
- Соломаха І.В., Тимочко І.Я. Постоєнко В.О. Нектароносні та пилконосні рослини у лісових насадженнях середнього Лісостепового Придніпров'я. *Агроекологічний журнал*. 2022. № 1. С. 38–45. DOI: <https://doi.org/10.33730/2077-4893.1.2022.257124>.
- Basa B., Belay W., Tilahun A., Teshale A. Review on Medicinal Value of Honeybee Products: Apitherapy. *Advances in Biological Research*. 2016. № 10 (4). P. 236–247. DOI: 10.5829/idosi.abr.2016.10.4.10529.
- Bilandžić N., Tlak Gajger I., Kosanović M. Essential and toxic element concentrations in monofloral honeys from southern Croatia. *Food Chemistry*. 2017. № 234. P. 245–253. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.04.180.
- Codex Alimentarius. Revised Codex standard for honey: Codex standard 12-1981, Rev. 1 (1987), Rev. 2 (2001). URL: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/jp/>.
- Da Silva P.C., Gauche L., Gonzaga A.C. Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food Chemistry*. 2016. № 196. P. 309–323. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.051>.
- Durazzo A., Lucarini M., Plutino M. Antioxidant Properties of Bee Products Derived from Medicinal Plants as Beekeeping Sources. *Agriculture*. 2021. № 11 (11). URL: <https://doi.org/10.3390/agriculture11111136>.
- Dzugan M., Sidor E. Drone Brood Homogenate as Natural Remedy for Treating Health Care Problem: A Scientific and Practical Approach. 2020. № 25. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5699>. doi:10.3390/molecules25235699.
- Hroshovyi T., Dobrynychuk M., Pavliuk B., Chubka M. Drone brood – as a raw material for the manufacture of medicines and dietary supplements. *Sciences of Europe*. 2021. № 2 (63). P. 36–39. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-63-2-36-39.
- Ibatullin I., Razanov S., Nedashkivskiy V. Influence of soy flour and its processed products on the essential amino acids content in the bees body. *Veterinary and Agricultural Sciences*. 2020. № 3 (3). P. 51–55. DOI: <https://doi.org/10.32718/ujvas3-3.10>.
- Ignjatijević S., Prodanović R. Comparative analysis of honey consumption in Romania, Italy and Serbia. *Food and Feed Research*. 2019. № 46 (1). P. 125–136. DOI: 10.5937/FFR19011251.
- Miguel M., Antunes M., Faleiro M. Honey as a Complementary Medicine. *Integrative Medicine Insights*. 2017. № 12. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1178633717702869>.
- Münstedt K., Bogdanov S. Bee products and their potential use in modern medicine. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 2009. № 1 (3). P. 67–63. DOI: 10.3896/IBRA.4.01.3.01.
- PalDat – Palynological Database an publication on receipt pollen. Aut Pal – Society for the Promotion of Palynological Research in Austria ZVR – Zahl: 378481059. Department of Botany and Biodiversity Research. University of Vienna. URL: <https://www.paldat.org/>.
- Papounidis L., Trapali M. The Application of Honeybee Products in the Health Sector. *Advances in Biological Chemistry*. 2023. № 13. P. 1–16. DOI: 10.4236/abc.2023.131001.
- Assessment of Phytoremediation of ¹³⁷Cs Contaminated Soils During the Cultivation of Nectar-Pollinating Plants / S. Razanov et al. *Journal of Ecological Engineering*. 2023a. № 24 (5). P. 316–321. URL: <https://doi.org/10.12911/22998993/161767>.

Intensity of ^{137}Cs transition into nectar-pollinating plants and beekeeping products during reclamation of radioactively contaminated soils / S. Razanov et al. *International Journal of Ecosystems and Ecology Science (IJEES)*. 2022. Vol. 12 (1). P. 291–298. URL: <https://doi.org/10.31407/ijeess12.134>.

Phytoremediation of heavy metal contamination by perennial legumes / S. Razanov et al. *International Journal of Environmental Studies*. 2023b. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1080/00207233.2023.2296764>.

Sari E., Ayyildiz N. Biological activities and some physicochemical properties of sunflower honeys collected from the Thrace region of Turkey. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2012. № 15 (23). P. 1102–1110. URL: <https://doi.org/10.3923/pjbs.2012.1102.1110>.

Schievano E., Finotello C., Uddin J. Objective definition of monofloral and polyfloral honeys based on NMR metabolomic profiling. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2016. № 64. P. 3645–3652. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00619>.

Phytoremediation of ^{137}Cs contaminated sodpodzolic soil in Northern Polissia white sweet clover (*Melilotus albus*) / V. Snitynskyi et al. *International Journal of Environmental Studies*. 2023. № 10. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1080/00207233.2023.2270305>.

REFERENCES

Basa, B., Belay, W., Tilahun, A., & Teshale A. (2016). Review on Medicinal Value of Honeybee Products: *Apitherapy*. *Advances in Biological Research* 10 (4), 236–247. DOI: 10.5829/idosi.abr.2016.10.4.10529.

Bilandžić, N., Tlak Gajger, I., & Kosanović, M. (2017). Essential and toxic element concentrations in monofloral honeys from southern Croatia. *Food Chemistry*, 234, 245–253. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.04.180.

Codex Alimentarius. Revised Codex standard for honey: Codex standard 12-1981, Rev.1 (1987), Rev.2 (2001). Retrieved from <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/jp/>.

Da Silva, P.C., Gauche, L., & Gonzaga, A.C. (2016). Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food Chemistry*, 196, 309–323. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.051>.

Durazzo, A., Lucarini, M. & Plutino, M. (2021). Antioxidant Properties of Bee Products Derived from Medicinal Plants as Beekeeping Sources. *Agriculture*, 11 (11). Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/agriculture11111136>.

Dzukan, M., & Sidor, E. (2020). Drone Brood Homogenate as Natural Remedy for Treating Health Care Problem: A Scientific and Practical Approach. *Molecules*, 25. Retrieved from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5699> doi:10.3390/molecules25235699.

Hroshovyi, T., Dobrynychuk, M., Pavliuk, B., & Chubka, M. (2021). Drone brood – as a raw material for the manufacture of medicines and dietary supplements. *Sciences of Europe*, 2 (63), 36–39. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-63-2-36-39.

Ibatullin, I., Razanov, S., & Nedashkivskyi, V. (2020). Influence of soy flour and its processed products on the essential amino acids content in the bees body. *Veterinary and Agricultural Sciences*, 3 (3), 51–55. DOI: <https://doi.org/10.32718/ujvas3-3.10>.

Ignjatijević, S., & Prodanović, R. (2019). Comparative analysis of honey consumption in Romania, Italy and Serbia. *Food and Feed Research*, 46 (1), 125–136. DOI: 10.5937/FFR1901125I.

Kovka, N., & Nedashkivskyi, V. (2019). Tryvalist ta period tsvitinnia osnovnykh nektaropylkonosiv v umovakh Lisostepu Pravoberezhnoho [Duration and periods of flowering of the main nectar pollinators in the conditions of the Forest-Steppe of the Right Bank]. *Livestock of Ukraine*, 4, 36–39 [in Ukrainian].

Mazur, T. (1997). Konstantni metody matematychnoi obrobky kilkisnykh pokaznykiv [Constant methods of mathematical processing of quantitative indicators]. *Veterinary medicine of Ukraine*, 9, 35–37 [in Ukrainian].

Med naturalnyi. Tekhnichni umovy (2007). [Natural honey. Technical conditions]: SSU 4497-2005 [Valid since 2005-12-28], Kyiv: SSUFSCP of Ukraine, 22 p. [in Ukrainian].

Miguel, M., Antunes, M., & Faleiro, M. (2017). Honey as a Complementary Medicine. *Integrative Medicine Insights*, 12. Retrieved from <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1178633717702869>.

Münstedt, K., & Bogdanov, S. (2009). Bee products and their potential use in modern medicine. *Journal of ApiProduct and Api-Medical Science*, 1 (3), 67–63. DOI: 10.3896/IBRA.4.01.3.01.

PalDat – Palynological Database an publication on receipt pollen. Aut Pal – Society for the Promotion of Palynological Research in Austria ZVR – Zahl: 378481059. Department of Botany and Biodiversity Research. University of Vienna. Retrieved from <https://www.paldat.org/>.

Papounidis L., & Trapali M. (2023). The Application of Honeybee Products in the Health Sector. *Advances in Biological Chemistry*, 13, 1–16. DOI: 10.4236/abc.2023.131001.

Razanov, S., Kutsenko, M., Klymenko, M., Bakhmat M., Klymenko, O., & Bakhmat, O. (2023a). Assessment of Phytoremediation of ^{137}Cs Contaminated Soils During the Cultivation of Nectar-Pollinating Plants. *Journal of Ecological Engineering*, 24 (5), 316–321. Retrieved from <https://doi.org/10.12911/22998993/161767>.

Razanov, S., Landin, V., Nedashkivskyi, V., Ohorodnichuk, H., Gucol, G., & Symochko, L. (2022). Intensity of ^{137}Cs transition into nectar-pollinating plants and beekeeping products during reclamation of radioactively contaminated soils. *International Journal of Ecosystems and Ecology Science (IJEES)*, Vol. 12 (1), 291–298. Retrieved from <https://doi.org/10.31407/ijeess12.134>.

Razanov, S., Tkachuk, O., Lebedieva, N., Shkatula, Yu., Polishchuk, M., & Melnyk, M. (2023b). Phytoremediation of heavy metal contamination by perennial legumes. *International Journal of Environmental Studies*. 1–7. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/00207233.2023.2296764>.

Sari, E., & Ayyildiz, N. (2012). Biological activities and some physicochemical properties of sunflower honeys collected from the Thrace region of Turkey. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 15 (23), 1102–1110. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2012.1102.1110>.

Schievano, E., Finotello, C., & Uddin, J. (2016). Objective definition of monofloral and polyfloral honeys based on NMR metabolomic profiling. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 64: 3645–3652. Retrieved from <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00619>.

Snitynskyi, V., Razanov, S., Hnativ, P., Bakhmat, O., Kutsenko, M., & Kolisnyk, O. (2023). Phytoremediation of ¹³⁷Cs contaminated sodpodzolic soil in Northern Polissia white sweet clover (*Melilotus albus*). *International Journal of Environmental Studies*, 10, 1–7. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/00207233.2023.2270305>.

Solomakha, I., Tymochko, I., & Postoienko, V. (2022). Nektaronosni ta pylkonosni roslyny u lisovykh nasadzhenniakh serednoho Lisostepovoho Prydniprovia [Nectarinous and pollonous plants in forest plantations of the Middle Forest-Steppe of Prydniprovia]. *Agroecological journal*, 1, 38–45. Retrieved from <https://doi.org/10.33730/2077-4893.1.2022.257124> [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 11.03.2024.

Стаття прийнята до друку 25.04.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Лазарєва Л. – ідея дослідження, побудова алгоритму, пошук інформації, участь у написанні, корегуванні статті й висновків;

Акименко Л. – пошук інформації, участь у написанні, оформленні статті, корегуванні статті, висновків;

Постоєнко В. – пошук інформації, участь у написанні;

Разанов С. – пошук інформації, участь у написанні, оформленні статті, корегуванні статті, висновків;

Постоєнко Г. – пошук інформації, участь у написанні, переклад, оформлення статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

medlab1961@gmail.com

akymenkol@ukr.net

UDC 615.31'792'367'732:615.27'-047.37

Ivan BILAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (belay250455@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7574-4093

Anastasia KHILKOVETS

PhD-student, assistant, Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (nastia010792@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7401-9458

Andrii BILAY

Candidate of Medical Science, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (doc220787@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0938-6299

Iryna DUYUN

PhD, Senior Lecturer of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (duyun77@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1134-2543

To cite this article: Bilay I., Khilkovets A., Bilay A., Duiun I. (2024). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4R-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Study of antioxidant activity of 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 112–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-112>

STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 5-(THIOPHEN-3-YLMETHYL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES

Actuality. Every day, the problem of overcoming the consequences of antioxidant suppression and the development of oxidative stress becomes more and more significant for the entire medical society. To overcome this problem, it is necessary to inhibit the release of reactive oxygen species and prevent damage to cellular structures. To this end, it is important to find and develop new compounds with antioxidant properties. Promising substances in this direction are derivatives of 1,2,4-triazole, which have repeatedly demonstrated efficacy and safety.

Purpose of the work – to study the antioxidant activity of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazol-3-thiol using the *in vitro* method.

Materials and methods. The basis of the *in vitro* screening method is the determination of markers of oxidative degradation of proteins: aldehydphenylhydrazones (APH) and ketophenylhydrazones (KPH). The process of determining the oxidative modification of proteins consisted in passing the reaction of interaction of oxidized amino acid residues with 2,4-dinitrophenylhydrazone, followed by the formation of 2,4-dinitrophenylhydrazones, which had characteristic absorption spectra.

Results. As a result of the study, it was found that derivatives of 5-(thiophene-3-ylmet)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol on the model of protein peroxidation inhibition *in vitro* have high antioxidant activity. At the same time, calcium salt 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.30), sodium salt 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.28) and ketoderivative 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethane-1-on (compound 2.20). Comparison drug emoxipin was inferior to the leader compound 2.30 and exceeded the antioxidant effect enhancement of compound 2.28 and compound 2.20.

Conclusions. It was found that the level of APH and KPH was most significantly reduced under the influence of the calcium salt 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate, which was not inferior to emoxipin. The leader compound is promising for further research and study.

Key words: antioxidant activity, oxidative stress, 1,2,4-triazole.

Іван БІЛАЙ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (belay250455@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-7574-4093

Анастасія ХІЛЬКОВЕЦЬ

PhD аспірант, асистент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (nastia010792@ukr.net)
ORCID: 0000-0001-7401-9458

Андрій БІЛАЙ

кандидат медичних наук, асистент кафедри факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (doc220787@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-0938-6299

Ірина ДУЮН

PhD, старший викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (duyun77@ukr.net)
ORCID: 0000-0003-1134-2543

Бібліографічний опис статті: Білай І., Хільковець А., Білай А., Дуюн І. (2024). Вивчення антиоксидантної активності похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 112–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-112>

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 5-(ТІОФЕН-3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Актуальність. З кожним днем проблема подолання наслідків пригнічення антиоксидантної системи та розвитку оксидативного стресу стає дедалі значущішою для всього медичного суспільства. Для подолання цієї проблеми необхідно інгібувати виділення активних форм кисню та запобігти пошкодженню клітинних структур. Із цією метою актуальним є пошук та розроблення нових сполук з антиоксидантними властивостями. Перспективними речовинами щодо цього є похідні 1,2,4-триазолу, які вже неодноразово демонстрували ефективність та безпечність.

Мета роботи – вивчити антиоксидантну активність нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу з використанням методу *in vitro*.

Матеріали та методи. Основою скринінгового методу дослідження *in vitro* є визначення маркерів окиснювальної деструкції білків: альдегідфенілгідразонів (АФГ) та кетофенілгідразонів (КФГ). Процес визначення окиснювальної модифікації білків полягав у реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразоном з подальшим утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів, що мали характерні спектри поглинання.

Результати дослідження. У результаті дослідження виявлено, що похідні 5-(тіофен-3-ілмети)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу на моделі інгібування перекисного окиснення білків *in vitro* мають високу антиоксидантну активність. Водночас найзначущіший вплив на рівень АФГ та КФГ показали сіль кальцію 2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат (сполука 2.30), сіль натрію 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат (сполука 2.28) та кетопохідне 1-(3-фторфеніл)-2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-он (сполука 2.20). Препарат порівняння емоксипін поступався сполуці лідеру 2.30 та перевищував за силою антиоксидантного ефекту сполуки 2.28 та 2.20.

Висновок. Установлено, що рівень АФГ та КФГ найбільше знижувався під впливом солі кальцію 2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноату, яка не поступалася емоксипіну. Сполука лідер є перспективною для подальшого дослідження та вивчення.

Ключові слова: антиоксидантна активність, оксидативний стрес, 1,2,4-триазол.

Actuality. In recent decades, doctors have begun to focus on changes in the development of traditional diseases. In the last century, the most common cause of death was infectious diseases, but thanks to the discovery of antibiotics, their number has significantly decreased. In the modern world, people are more likely

to face and die from complications of cardiovascular and oncological diseases, as well as diseases associated with metabolic disorders. One of the significant causes of these conditions is an imbalance in the pro-oxidant-antioxidant system, a weakening of antioxidant protection, and, as a result, the development of oxidative stress (Москалюк,

Стравський, 2023). Intensification of lipid peroxidation leads to an increase in the concentration of reactive oxygen species (ROS), which in turn contributes to the accumulation of toxic products and, as a result, to a decrease in body resistance and inflammation (Violi F et al., 2017; Garramone A. et al., 2018; Черська та ін., 2021).

The fight against oxidative stress can be carried out in several directions, such as: inhibition of the formation of pro-oxidant substances, increasing the activity and level of endogenous antioxidant protection, and prescribing exogenous antioxidants. Under modern conditions of prolonged stress, it is quite difficult to influence the endogenous level of antioxidant protection, since stress is known to generate a large amount of reactive oxygen species in mitochondria, microsomes and other structures and cells. That is why exogenous antioxidants play a significant role today. In the context of the search for exogenous antioxidants, synthetic heterocyclic derivatives of 1,2,4-triazole are of interest, which have safety and the possibility of their long-term use without complications of pharmacotherapy (Карпун та ін., 2019; Karpenko et al., 2023). It is also a well-known fact that 1,2,4-triazole derivatives exhibit antioxidant, anti-ischemic and membrane-stabilizing effects (Shcherbyna et al., 2022, Fouad, 2023). A significant result is demonstrated by a successful “chemical symbiosis”, namely the combination of thiophene and 1,2,4-triazole.

Purpose of the work. Study of the antioxidant activity of new 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives using a modern in vitro method.

Materials and methods of research. In vitro methods are characterized by high specificity, do not require high expenditures on reagents and equipment, allow for the exclusion of extraneous factors from the model system that may influence the free radical process, provide the opportunity for quantitative assessment of the antioxidant activity (AOA) of the substances under investigation, and simultaneously enable screening of a large number of compounds (Chekman et al., 2016).

The basis of the screening method of the study is primarily the determination of markers of oxidative degradation of proteins: aldehydephenylhydrazones (APH) and ketonephenylhydrazones (KPH). The process of determining the oxidative modification of proteins consisted in passing the reaction of interaction of oxidized aminoxylate residues with 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by the formation of 2,4-dinitrophenylhydrazones, which had characteristic absorption spectra. According to the generally accepted method (Halliwell et al., 1999).

25% trichloroacetic acid was added to the biological material and centrifuged for 30 minutes. At 3000 rpm. Then 2.2% 2,4-dinitrophenylhydrazine was added to the resulting precipitate and incubated for 1 hour at a temperature of 37°C. After that, it was re-centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm. The resulting precipitate was washed with ethyl acetate and diluted with 3 ml of 50% urea solution. Then 1 drop of a 7% hydrochloric acid solution was added and diluted with distilled water 12 times. In the obtained solution, the content of APH (at a wavelength of 274 nm) and KPH (at a wavelength of 363 nm) was determined by spectrophotometric method. The antioxidant activity of the studied compounds was compared with the widely used classic antioxidant emoxipin.

Results. Antioxidant activity was investigated by primary in vitro pharmacological screening for twenty-three synthesized substances in a model of initiation of free radical protein oxidation (table 1).

It was found that the most significant level of APH was reduced by sodium salt 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.28) by 49.87%. At the same time, the compound 2.30 calcium 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate and the compound 2.20 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethane-1-on had significant antioxidant activity (reduced by 44.90% and 44.82%, respectively).

Under such circumstances, KPH levels were significantly reduced by compound 2.9 (alkyl derivative 3-(methylthio)-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole and compound 2.30 calcium 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate) by 39, 38% and 30.97%, respectively, which it indicated inhibition of the processes of oxidative modification of proteins. At the same time, as a trend, the level of KPH decreased under the action of compound 2.20 (ketoderivative 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)ethane-1-on and compound 2.28 sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate) by 14.53% and 14.34%, respectively.

Comparing the effect of the studied derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol on models of inhibition of oxidative modification of proteins, we draw attention to a significant decrease in the level of APH and KPH in compound 2.30, which was the largest (the conditional effect index reached 75.87). The studied compound 2.28 was not inferior in activity to the reference drug emoxipin (a decrease in APH levels by 50.51%). At the same time, compound

Table 1

Study of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-R1,2,4-triazole-3-thiol (10⁻⁶M) on a model of inhibition of oxidative protein modification in vitro (n=9)

№ Compound, group	The wavelength is 270 nm		The wavelength is 363 nm	
	E ₁	Antioxidant activity, %	E ₂	Antioxidant activity, %
Control group	3,737±0,001		5,230±0,001	
Compound 2.5	5,082±0,001*	+35,99	8,890±0,001*	+69,98
Compound 2.9	4,006±0,001	+7,19	3,170±0,001*	39,38
Compound 2.11	3,976±0,001	+6,39	10,730±0,001*	+105,16
Compound 2.13	3,836±0,001	+2,64	6,027±0,001*	+15,23
Compound 2.16	4,015±0,001	+7,43	19,450±0,001*	+27,89
Compound 2.17	3,847±0,001	+2,94	6,910±0,001*	+32,12
Compound 2.20	2,062±0,001*	44,82	4,470±0,001	14,53
Compound 2.21	3,856±0,001	+3,18	8,320±0,001	+59,08
Compound 2.22	3,795±0,001	+1,55	6,130±0,001	+17,20
Compound 2.24	3,683±0,001	1,44	5,3700±0,001	+2,67
Compound 2.25	3,687±0,001	1,33	5,460±0,001	+4,39
Compound 2.26	3,734±0,001	0,08	6,130±0,001	+17,20
Compound 2.28	1,873±0,001*	49,87	4,480±0,001	14,34
Compound 2.29	3,835±0,001	+2,62	7,580±0,001	+44,93
Compound 2.30	2,059±0,001*	44,90	3,610±0,001*	30,97
Compound 2.31	3,985±0,001	6,63	13,640±0,001*	+160,80
Compound 2.33	5,659±0,001*	+51,43	7,430±0,001*	+42,06
Compound 2.34	3,803±0,001	+1,76	5,660±0,001	+8,22
Compound 2.35	3,971±0,001	+6,26	8,870±0,001*	+69,59
Compound 2.37	6,766±0,001*	+81,05	5,510±0,001	+5,35
Compound 2.38	3,807±0,001	+1,87	6,260±0,001*	+19,69
Compound 2.40	6,766±0,001*	+81,05	5,490±0,001	+4,97
Compound 2.41	3,702±0,001	0,93	5,600±0,001	+7,07
Control group	11,272±0,001		18,049±0,001	
Emoxipin	5,578± 0,667*	50,51	14,111± 0,220*	21,81

Note: * – reliability between the control and experimental groups (p<0.05)

2.20 and compound 2.30 were inferior to the comparison drug in terms of the strength of this indicator. Reference the drug emoxipin was also inferior in its effect on KPH levels to compound 2.9 and compound 2.30.

Based on the results of the study, it is also possible to draw certain conclusions about the structure-action relationship. An interesting fact is that the level of APH significantly decreased under the influence of compound 2.28, which is a sodium salt containing a phenyl radical in the fourth position of the 1,2,4-triazole ring. In turn, compounds 2.30 and 2.20, which have a hydrogen atom in the same position, also showed significant results, but still less than the results of compound 2.28. relative to the KPH level, the best indicators belong to compounds in which a hydrogen atom is present in this position, i.e. 2.9, 2.30 and 2.20. Conversely, the introduction of a phenyl radical into the fourth position of the triazole ring reduces the effect on KPH inhibition.

Discussion. It is known that under oxidative stress, a significant indicator of violation of the morphological

and functional properties of macromolecules is a marker of oxidative modification of proteins. At the same time, studies in this aspect were only theoretical (Abed Elwahab & Al-Somaidai, 2023). At the present stage, methods for studying spontaneous and stimulated protein oxidation are used. They reproduce the oxidative balance and reserve-adaptive properties in the body. Such changes often lead to damage to genetic information, various mutations and cause disruption of cell functions, which leads to the emergence of many pathologies such as cardiovascular diseases, neurodegenerative and oncological diseases. Under this condition, the study of oxidative modification of proteins is important in assessing oxidative stress in individual cells and in the body as a whole (Austin et al., 2024).

Many studies have shown that protein peroxidation often causes inhibition of protein function in a number of electron carriers, interaction of transport proteins, and inhibition of ATP. Respiratory dysfunction occurs when the oxidative potential of the mitochondrial membrane

changes. All this indicates that oxidized proteins not only fix oxidative stress, but also actively participate in it (Li et al., 2024).

Therefore, protein peroxidation is important in the process of oxidative stress and plays an important role in the development of oxidative damage to DNA and lipids in cells. The next study of these processes may improve the methods of diagnosis and pharmacotherapy of neurodegenerative pathologies, since protein peroxidation is a specific and selective process and its metabolites are markers of early oxidative stress (Reddy, 2023). The emoxipin chosen by us as the reference drug is a highly effective inhibitor of protein oxidative modification. When emoxipin is used under conditions of cerebral and myocardial ischemia, there is an increase in SOD activity, a decrease in the formation of marker products of oxidative modification of proteins and phospholipids, and preservation of the physicochemical constants of the phospholipid bilayer of the membrane (Kamenshchuk et al., 2024).

In our study, we evaluated the processes of oxidative modification of proteins in vitro when studying the effect of new S-derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol on models of protein peroxidation inhibition. Note that these compounds have a high antioxidant activity. At the same time, the most significant effect on the level of APH and KPH was shown by calcium salt 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.30), sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.28) and ketoderivative 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethane-1-on (compound 2.20), the conditional effect index of which was 75.87, 64.21 and 59.35, respectively. The comparison drug emoxipin had a conditional efficiency index of 72.32 and was inferior in this indicator to the compound sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate and exceeded in this indicator compound 2.28 and compound 2.20. The similar action of 1,2,4-triazole derivatives regarding the inhibition of protein oxidative modification by the Fenton reagent can be explained by the peculiarities of

their structure, which allow for both chelating divalent iron and reducing Fe-dependent initiation of free radical oxidation, as well as forming protective complexes with protein molecules (Belenichev et al., 2022). 1,2,4-Triazole derivatives are capable of “straightening out” oxidatively damaged protein molecules by increasing the expression of HSP70 (Belenichev et al., 2023) and directly neutralizing hydrophilic radicals (Popazova et al., 2023). These derivatives maintain the threshold sensitivity of membrane receptors, prevent the polarization of ion channels, normalize ion transport, preserve membrane fluidity, protect phospholipids from oxidation, and reduce the Stern-Volmer constant (the rate of quenching of free radicals) (Belenichev et al., 2019). The aforementioned findings provide experimental justification for further preclinical studies of the aforementioned 1,2,4-triazole derivatives.

Conclusions

1. New derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol were studied on a model of inhibition of oxidative protein modification in vitro.

2. It was found that the level of APH was most significantly reduced by sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.28), salt (compound 2.30) and ketoderivative 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethane-1-on (compound 2.20).

3. It was found that KPH levels significantly decreased under the influence of alkyl derivatives 3-(methylthio)-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole (compound 2.9) and calcium 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate (compound 2.30)

4. The most active compound 2.30 calcium 2-((5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoate was not inferior in antioxidant activity to the reference drug emoxipin.

Prospects for further research. Synthetic derivatives of 1,2,4-triazole, which have antioxidant activity, are promising for further study as effective and safe drugs with the possibility of their long-term use without complications of pharmacotherapy.

BIBLIOGRAPHY

- Москалюк В. М., Стравський Я. С. Антиоксиданти та їх роль у медицині. *Перспективи та інновації науки*. 2023. №15 (33). С. 1183–1191. URL: <http://perspectives.pp.ua/index.php/pis/article/view/7452/7496>
- Violi F, Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Gallin JI. NADPH oxidase-2 and atherothrombosis: insight from chronic granulomatous disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37(2): 218–25.
- Garramone A, Cangemi R, Bresciani E, Carnevale R, Bartimoccia S, Fante E et al. Early decrease of oxidative stress by non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intern Emerg Med*. 2018; 13(2): 183–90.
- Черська М. С., Кухарчук Х. М., Гайова О. А. Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. *Ендокринологія*. 2021. Т. 26. № 3. С. 287–297. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287

Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В.В., Панасенко О.І. In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3(31). DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184186

Karpenko Yu. V. et al. Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thiopyrimidines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023. V. 16. No. 2. P. 158–164. DOI: 10.14739/2409-2932.2023.2.274586

Shcherbyna R, Pruhlo Y, Duchenko M, Kulagina M, Kudria V, VALENTYNA V. Evaluation of Antioxidant Activity of 1, 2, 4-Triazole Derivatives With Morpholine Moiety. *HUJPHARM*. 2022; 42(2): 73–82. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>

Fouad M. Design, Synthesis, and Antioxidant Activity Screening of Some New Thiazole and Pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazole Derivatives. *ChemRxiv*. 2023. P. 1-23. doi:10.26434/chemrxiv-2023-557bw

Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції : методичні рекомендації / упоряд.: І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, О. О. Нагорна та ін. Київ, 2016. 93 с. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15026>

Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine. *Oxford Press*, 1999. 248 p.

H. Abed Elwahab Al-Somaidai G. Synthesis and study the biological activity of some new derivatives of 1,2,4-triazole compounds. *Tikrit J. Pharm. Scie*. 2023. Vol. 1 (1). P. 64–70. <https://tjphs.tu.edu.iq/index.php/j/article/view/33/20>

Austin C. ElliottLasya KopuriSurya Narla et al. Peroxidative Metabolism of Lung Lipids in Pulmonary Health and Disease. *Lung Biology and Pathophysiology*. 2024. DOI: 10.1201/9781003355243-11

Li K., Deng Z., Lei C., Ding X., Li J., Wang C. The Role of Oxidative Stress in Tumorigenesis and Progression. *Cells* 2024. V. 13 (5), P. 441. <https://doi.org/10.3390/cells13050441>

Reddy V.P. Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines* 2023. V. 11. P. 2925. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112925>

Kamenshchuk A., Belenichev I., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules* 2024, 14, 477. <https://doi.org/10.3390/biom14040477>.

Belenichev I, Kucherenko L, Pavlov S, Bukhtiyarova N, Popazova O, Derevianko N, Nimenko G. Therapy of post-COVID-19 syndrome: improving the efficiency and safety of basic metabolic drug treatment with thiazotic acid (thiotriazoline). *Pharmacia*. 2022. V. 69(2). P. 509–516. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e8259>.

Belenichev IF, Aliyeva OG, Popazova OO, Bukhtiyarova NV. Involvement of heat shock proteins HSP70 in the mechanisms of endogenous neuroprotection: the prospect of using HSP70 modulators. *Front Cell Neurosci*. 2023 Apr 17;17:1131683. doi: 10.3389/fncel.2023.1131683

Popazova O, Belenichev I, Yadlovskiy O, Oksenysh V, Kamyshnyi A. Altered Blood Molecular Markers of Cardiovascular Function in Rats after Intrauterine Hypoxia and Drug Therapy. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Oct 30;45(11):8704-8715. doi: 10.3390/cimb45110547

Belenichev IF, Vizir VA, Mamchur VI. The place of thiotriazoline in the gallery of modern metabolotropic drugs. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. V. 21(1). P. 119–128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>

REFERENCES

Moskaliuk, V. M., & Stravskiy, Ya. S. (2023). Antyoksydanty ta yikh rol u medytsyni [Antioxidants and their role in medicine]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky*. №15 (33S). 1183–1191. Retrieved from <http://perspectives.pp.ua/index.php/pis/article/view/7452/7496> [in Ukrainian].

Violi, F., Carnevale, R., Loffredo, L., Pignatelli, P., & Gallin, JI. (2017). NADPH oxidase-2 and atherothrombosis: insight from chronic granulomatous disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. V. 37(2). 218–25.

Garramone, A, Cangemi, R, Bresciani, E, Carnevale, R, Bartimoccia, S, Fante, E et al. (2018). Early decrease of oxidative stress by non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intern Emerg Med*. V.13(2): 183–90

Cherska, M. S., Kukharchuk, Kh. M., & Haiova, O. A. (2021). Oksydatyvnyi stres u patsientiv iz vysokym sertsevo-sudynnym ryzykom [Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk]. *Endokrynolohiia*. T. 26. №3. S. 287–297 DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287 [in Ukrainian].

Karpun Ie. O., Karpenko Yu. V., Parchenko V.V., Panasenko O.I. (2019). In silico doslidzhennia novykh pokhidnykh bis-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-triazol-5-il)tio)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioniv [In silico study of new bis-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio) methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiones derivatives]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. T. 12, №3(31) DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184186 [in Ukrainian].

Karpenko, Yu. V. et al. (2023). Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thiopyrimidines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. V. 16. No. 2. P. 158–164. DOI: 10.14739/2409-2932.2023.2.274586

Shcherbyna, R, Pruhlo, Y, Duchenko, M, Kulagina, M, Kudria, V, Valentyna, V. (2022). Evaluation of Antioxidant Activity of 1, 2, 4-Triazole Derivatives With Morpholine Moiety. *HUJPHARM*. V. 42(2): 73–82. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>

Fouad, M. (2023). Design, Synthesis, and Antioxidant Activity Screening of Some New Thiazole and Pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazole Derivatives. *ChemRxiv*. P. 1-23. doi:10.26434/chemrxiv-2023-557bw

Doklinichne vyvchennia spetsyfichnoi aktyvnosti potentsiynnykh likarskykh zasobiv pervynnoi ta vtorynnoi neyroproteksii : metodychni reko-mendatsii / uporiad.: I. S. Chekman, I. F. Bielenichev, O. O. (2016). Nahorna ta in. Kyiv, 93 s. Retrieved from <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15026> [in Ukrainian].

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. Free radicals in biology and medicine. *Oxford Press*, 1999. 248 p.

H. Abed Elwahab Al-Somaidai G. (2023). Synthesis and study the biological activity of some new derivatives of 1,2,4-triazole compounds. *Tikrit J. Pharm. Scie*. Vol. 1 (1). P. 64–70. <https://tjphs.tu.edu.iq/index.php/j/article/view/33/20>

Austin, C. (2024). ElliottLasya KopuriSurya Narla et al. Peroxidative Metabolism of Lung Lipids in Pulmonary Health and Disease. *Lung Biology and Pathophysiology*. DOI: 10.1201/9781003355243-11

Li, K., Deng, Z., Lei, C., Ding, X., Li, J., Wang, C. (2024). The Role of Oxidative Stress in Tumorigenesis and Progression. *Cells*. V. 13 (5), P. 441. <https://doi.org/10.3390/cells13050441>

Reddy, V.P. (2023). Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines* V. 11. P. 2925. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112925>

Kamenshchuk, A.; Belenichev, I.; Oksenysh, V.; Kamyshnyi, O. (2024). Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules* 14, 477. <https://doi.org/10.3390/biom14040477>].

Belenichev, I., Kucherenko, L., Pavlov, S., Bukhtiyarova, N., Popazova, O., Derevianko, N., Nimenko, G. (2022). Therapy of post-COVID-19 syndrome: improving the efficiency and safety of basic metabolic drug treatment with thiazotic acid (thiotriazoline). *Pharmacia*. V. 69 (2). P. 509–516. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e8259>.

Belenichev, IF, Aliyeva, OG, Popazova, OO, & Bukhtiyarova, NV. (2023). Involvement of heat shock proteins HSP70 in the mechanisms of endogenous neuroprotection: the prospect of using HSP70 modulators. *Front Cell Neurosci*. Apr 17;17:1131683. doi: 10.3389/fncel.2023.1131683

Popazova, O., Belenichev, I., Yadlovskiy, O., Oksenysh, V., Kamyshnyi, A. (2023). Altered Blood Molecular Markers of Cardiovascular Function in Rats after Intrauterine Hypoxia and Drug Therapy. *Curr Issues Mol Biol*. Oct 30;45(11):8704-8715. doi: 10.3390/cimb45110547

Belenichev, IF, Vizir, VA, & Mamchur, VI. (2019). The place of thiotriazoline in the gallery of modern metabolotropic drugs. *Zaporozhye Medical Journal*. V. 21(1). P. 119–128 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2024.

Стаття прийнята до друку 16.04.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Білай І.М. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Хільковець А.В. – збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме;

Білай А.І. – участь у написанні статті;

Дуюн І.Ф. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

nastia010792@ukr.net

UDC 378.091.26+004.89]:615.15

Iryna NIZHENKOVSKA*MD, Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd, 13, Kyiv, Ukraine, 01601***ORCID:** 0000-0001-5065-3147**SCOPUS:** 6506649044**Olga AFANASENKO***PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (olga.afanasenko@nmu.ua)***ORCID:** 0000-0003-0056-0668**SCOPUS:** 57789138900**Alexei NIZHENKOVSKIY***PhD in Medicine, Teaching assistant of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd, 13, Kyiv, Ukraine, 01601***ORCID:** 0009-0001-5362-5245

To cite this article: Nizhenkovska I., Afanasenko O., Nizhenkovskiy A. (2024). Adaptive testing in pharmaceutical education: strategies and benefits. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 119–124, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-119>

ADAPTIVE TESTING IN PHARMACEUTICAL EDUCATION: STRATEGIES AND BENEFITS

Topicality. This paper investigates the effectiveness of adaptive assessment in pharmaceutical education, aiming to enhance student's self-assessment and independent learning skills. Adaptive assessment, tailoring assessments to students' learning levels and offering personalized feedback, shows promise in evaluating pharmaceutical understanding and identifying areas needing attention. Through analyzing its impact, advantages, and limitations, this study provides insights into implementation and improvement.

The aim of the work. The aim of this research is to explore the implementation of adaptive testing methodologies within pharmaceutical education, focusing on the strategies employed and the potential benefits accrued.

Materials and methods of the study. Bibliographical, analytical and comparative, logical, generalization.

Research results and their discussion. Research has shown that adaptive testing in pharmaceutical education leads to increased student engagement. By tailoring the testing process to individual student needs and abilities, adaptive testing promotes active participation and motivation among learners. This is supported by studies that have observed higher levels of student interest and enthusiasm in courses where adaptive testing methods are implemented. This research summary provides an overview of the findings and discussions related to the implementation of adaptive testing in pharmaceutical education. It highlights the benefits of adaptive testing and emphasizes the importance of addressing challenges to maximize its effectiveness in educational practice.

Conclusions. Findings highlight increased student engagement, improved outcomes, and enhanced self-efficacy. Challenges include task disclosure risks and technical requirements. Recommendations address these challenges. Despite limited application in pharmacy education, adaptive assessment holds potential to personalize learning, improve outcomes, and boost student confidence.

Key words: new educational standard, adaptive testing, artificial intelligence, personalised feedback.

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА*доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601***ORCID:** 0000-0001-5065-3147**SCOPUS:** 6506649044**Ольга АФАНАСЕНКО***кандидат фармацевтичних наук, доцентка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601***ORCID:** 0000-0003-0056-0668**SCOPUS:** 57789138900**Олексій НІЖЕНКОВСЬКИЙ***кандидат медичних наук, асистент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601***ORCID:** 0009-0001-5362-5245

Бібліографічний опис статті: Ніженковська І., Афанасенко О., Ніженковський О. (2024). Адаптивне тестування в фармацевтичній освіті: стратегії та переваги. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 119–124, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-119>

АДАПТИВНЕ ТЕСТУВАННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ОСВІТІ: СТРАТЕГІЇ ТА ПЕРЕВАГИ

Актуальність. У статті досліджується ефективність адаптивного оцінювання у фармацевтичній освіті з метою покращення навичок самооцінки та самостійного навчання студентів. Адаптивне оцінювання, пристосовуючи оцінювання до рівня навчання студентів і пропонуючи персоналізований зворотний зв'язок, є перспективним для оцінювання розуміння фармації та визначення галузей, які потребують уваги. Аналізуючи його вплив, переваги та обмеження, це дослідження дає розуміння впровадження та вдосконалення.

Мета дослідження – вивчити впровадження адаптивних методологій тестування в межах фармацевтичної освіти, зосереджуючись на використовуваних стратегіях і потенційних перевагах.

Матеріали та методи дослідження. Бібліографічний, аналітико-порівняльний, логічний, узагальнення.

Результати дослідження. Дослідження показали, що адаптивне тестування у фармацевтичній освіті сприяє підвищенню залученості студентів. Пристосовуючи процес тестування до індивідуальних потреб і здібностей студента, адаптивне тестування сприяє активній участі та мотивації серед учнів. Це підтверджено дослідженнями, у яких спостерігали вищий рівень інтересу та ентузіазму студентів до курсів, де реалізовано адаптивні методи тестування. Робота підкреслює переваги адаптивного тестування та наголошує на важливості розв'язання проблем для максимізації його ефективності в освітній практиці.

Висновки. Висновки підкреслюють посилення залученості студентів, покращення результатів і підвищення самоефективності. Проблеми містять ризики розкриття завдань і технічні вимоги. Рекомендації спрямовані на розв'язання цих проблем. Незважаючи на обмежене застосування у фармацевтичній освіті, адаптивне оцінювання має потенціал для персоналізації навчання, покращення результатів і підвищення впевненості студентів.

Ключові слова: новий освітній стандарт, адаптивне тестування, штучний інтелект, персоналізований зворотний зв'язок.

Actuality. Industrial Pharmacy for the second (master's) level of higher education, aimed at acquiring specialised conceptual knowledge, including modern scientific achievements in the field of professional activity of a pharmacist and requiring participants in the educational process to use the latest technologies and teaching methodologies. The Dep. In 2022, Ukraine approved a new educational standard in the specialty 226 "Pharm artment of Drug Chemistry and Drug Toxicology" of the Bogomolets National Medical University is constantly searching for and implementing the latest teaching methods and technologies and using modern resources and platforms.

Modern pharmaceutical education requires innovative approaches to assessment that meet the unique needs of students and ensure an effective learning process. Adaptive testing is an important tool that enables students not only to demonstrate their knowledge, but also to personalize their educational trajectory. In this context, it is worth exploring examples of adaptive assessment strategies implemented in pharmacy education and considering how they contribute to improving the quality of learning and developing professional competencies.

After graduation, pharmacists must be able to maintain and expand their practical knowledge through independent information seeking and continuing professional development. For self-education to be effective, it is necessary to know how to identify one's own educational needs, evaluate achievements, compare them with previous experience and the desired result. As pharmacy students are usually taught through traditional lectures, teachers lack the time and experience to develop students' self-assessment skills and implement self-directed learning strategies. The introduction of

adaptive learning technologies in teaching contributes to the development of the above skills in students and does not require costly resources or time from teachers.

One of these technologies is adaptive assessment, which is a type of assessment that adapts to a student's level of learning and provides personalized feedback based on their performance. This technology allows measuring the level of understanding of pharmaceutical principles and identify areas that require more attention or practice. The use of adaptive assessment ensures more effective development of students and helps to create optimal conditions for their learning.

The aim of the work is to analyze the effectiveness of adaptive assessment technologies in pharmaceutical education for the development of students' self-assessment and independent learning skills. The main objectives are to determine the impact of adaptive assessment on students' learning, identify the advantages and disadvantages of this approach, and establish its potential for improving the quality of pharmacy education. The results of this study will contribute not only to understanding the effectiveness of adaptive methods in pharmacy education, but also to developing recommendations for their optimal implementation and further development.

Materials and methods of the study. Bibliographical, analytical and comparative, logical, generalization.

Literature review

Today, learning assessments are often automated, which makes it possible to store and analyse data on student achievement and create more appropriate tests to diagnose learning outcomes. This process of learning analytics involves collecting data, identifying hidden patterns that can lead to a more effective learning process,

and continuously improving assessment strategies. Learning analytics for adaptive assessment has clearly defined goals: it increases the efficiency and effectiveness of the learning process by adapting assessment materials to the real needs of students. Current research on assessment practices focuses on formative assessment, which provides feedback and is informative for learning analysts. The study by Tempelaar and colleagues (2015) shows that computer-based formative assessment has a high predictive potential. Adaptive assessment strategies can include multiple-choice tests, simulations, or case studies. Computer-based adaptive technologies include interactive elements that allow students to experiment, simulate or visualize solutions to professional problems. In addition, adaptive computer-based assessment can provide real-time data that can be used to adjust teaching strategies or curriculum to meet the needs of students and contemporary stakeholders.

Adaptive learning technology is also useful for pharmacy education, as it can meet the changing learning needs of students and the challenges of the healthcare system. The results of this empirical study demonstrate positive changes in the indicators of self-directed learning outcomes of future masters of pharmacy after the introduction of adaptive learning technology. The essence of assessment adaptation is that each subsequent question depends on the quality of the student's answer to the previous one, thus creating a personally adapted learning path. The level of difficulty of tasks is determined by the quality of previous answers: the more correct the answers, the greater the requirements for subsequent tasks, and vice versa. If a student finds it difficult, subsequent tasks will be simplified until he or she has mastered the required level of knowledge. Adaptive assessment tools are usually used for periodic monitoring or regular practice. After the monitoring is completed, the collected data is analyzed and the results are used to further adjust the curriculum and individual learning path of each student to optimize the learning process.

In the modern learning environment, three types of adaptive tests are used. The first type involves a task of medium difficulty, and depending on the student's success in completing it, the next task can be either simplified or complicated. The second type requires a bank of tasks divided into several levels of difficulty. Students complete the simplest task from the first level of difficulty, and upon successful completion, they are given a task from the highest level of difficulty. The third type involves an individual student choosing the level of difficulty from which he or she starts testing, and depending on his or her success, gradually moves on to

the next task, which may be either more or less difficult. In this case, the student can independently determine the path of testing, choosing the level that meets his or her own needs, abilities and knowledge.

We cannot but mention the impact of innovative technologies on the development of adaptive testing, namely artificial intelligence. The use of artificial intelligence allows you to create individualized tests that accurately reflect the level of knowledge and skills of each student, making the testing process more accurate and objective. However, the implementation of these systems requires significant resources and attention to academic integrity in the educational context.

Radkevych, a researcher of adaptive assessment strategies, lists the advantages of such testing. For example, it allows students to respond to the challenges of today without overwhelming them, as the complexity of each subsequent question corresponds to their current level of knowledge. This helps reduce stress during the assessment process and increases motivation to learn new knowledge.

Research results and their discussion. Adaptive testing is defined as an advanced assessment method where each task is structured based on the student's previous answers. Its importance lies in the development of personalized assessments that provide reliable indicators of academic performance, achievement of learning outcomes and individual learning support. By adapting the complexity of tasks and their content, adaptive tests become an integral part of the educational process.

We will give examples of adaptive assessment strategies that we used when teaching third-year students when considering the topic "Drugs that stimulate afferent nerve fiber receptors. Characteristics, classification, relationship between structure and pharmacological action, mechanism of action, examples".

1. Formative assessment to create a personalized learning path.

Prior to the lecture session on pharmaceutical chemistry, students take a multiple-choice test on the chemical, analytical and therapeutic classification of drugs. The adaptive strategy of this assignment is that, according to the results, students who answered most of the questions correctly could listen to the lecture. Students who had difficulties with certain categories of tasks were offered additional resources, such as video lectures or interactive exercises focused on basic questions on the lecture topic. Students had to complete these tasks before the lecture.

2. Adaptive simulation created in an online test environment.

Students participate in a simulated scenario of dispensing medicines in a pharmacy. If the student chooses the wrong medication, the simulation prompts them to review the relevant information about the medication before continuing. If the learner correctly explains the drug interactions to the patient, the simulation moves on to a more complex scenario involving multiple drugs.

3. Simulations with dynamic questions created in an online testing environment.

Students analyze a clinical case of a patient with a specific disease. Follow-up questions are adapted based on student responses: if a student is unable to identify the appropriate drug class, the next question may provide hints or suggest relevant learning materials. If the student correctly identifies the class of drugs, the next questions can focus on metabolism, side effects, or dosage.

4. Personalized feedback with learning analytics.

Students complete a midterm test covering various pharmaceutical calculations. The online assessment platform provides detailed feedback, not just a score. Students who make calculation errors receive specific guidance on the formula or concept they did not understand. Students who excel receive feedback that highlights their strengths and suggestions for further study of related topics.

These are just a few examples, and there are many possibilities. The key is to use technology to create assessments that dynamically adjust to individual learners' needs, providing targeted feedback and promoting personalized learning.

Based on the results of these strategies, we have identified the benefits of adaptive assessment:

- increased motivation and engagement of students in learning: due to its dynamic nature and personalized feedback, adaptive assessment makes the learning process more informative and engaging for students;
- improved learning outcomes: adaptive assessment methods allow students to focus on the topics they need and receive personalized help, leading to better learning;
- increasing students' self-efficacy: adaptive assessment allows students to track their progress and receive positive feedback, which helps them to identify their strengths and weaknesses.

Depending on the purpose of the test (e.g., at the beginning, middle, or end of the semester), it is important to choose the right strategy. To do this, we need to ask ourselves the following questions: What are the learning needs of the students? Does the student's knowledge improve during the test (and not just be assessed)? Do we want to assess the

components of the learner's knowledge or do we want to measure the progress of the learner's learning while taking the test?

One of the main limitations of adaptive assessment is the potential for disclosure of tasks, where students may share or memorize them, which calls into question the validity of the assessment. To minimize this risk, you need to create a bank of tests that can be randomly selected. For this purpose, we recommend using artificial intelligence, which can develop a large number of tasks.

An additional requirement for adaptive tests is the need for consecutive tests to be taken at intervals to allow for corrective action before retesting. In addition, it must be recognized that different aspects of the content being tested may be learned in any order over the course of a series of tests, and thus the assessment of outcomes may not reflect the quality of teaching for some students. All students learn the material differently, and therefore require a different number of questions in the test and, in some cases, different wording of the questions. Other challenges include the following:

- technical infrastructure: it is necessary to ensure that adaptive assessment tools are compatible with existing learning management systems;
- raising the level of educational digital competence of teachers: it is advisable to organize trainings for teachers on the use of adaptive assessment methods;
- time constraints: it is necessary to integrate adaptive assessment strategies into the existing curriculum in an effective and timely manner;
- data protection: secure practices for collecting and storing student assessment data should be implemented.

Although the ideas behind adaptive testing have been around since the early 1900s, examples of its use in pharmacy education are few and far between. Today, the development of software to deliver comprehensive tests that adapt in difficulty and content makes it easier to implement more personalized forms of summative assessment, and with it, more objective assessment and confidence that each student is achieving all the required learning outcomes, with individualized learning support and feedback where necessary. Adaptive assessment has significant potential to improve pharmacy education in particular. By personalizing the learning experience, such assessment helps students achieve better results, become more engaged in their studies and believe in their abilities.

Conclusion

Adaptive assessment strategies in pharmaceutical education not only open up new horizons for students, but also expand the possibilities of the educational process. The introduction of formative assessment

with a personalized learning path, adaptive modelling and simulations with dynamic questions allows students to focus on important aspects of the material and receive individual support. The resulting benefits, such as increased motivation, improved results and increased self-efficacy, demonstrate the importance and relevance of adaptive assessment in today's educational environment.

BIBLIOGRAPHY

- Nizhenkovska I.; Kuznetsova O., Narokha V. Organising distance learning for Master's in Pharmacy in Ukraine during COVID-19 quarantine. *Pharmacy Education*. 2020. Vol. 20. № 2. P. 59–60. DOI: 10.46542/pe.2020.202.5960.
- Nizhenkovska I. V., Afanasenko O. V., Holovchenko O. I., Glushachenko O. O. Technology-enhanced constructivist learning environment for pharmacy students. *Pharmacy Education*. 2022. Vol. 22. № 1. P. 778–787. DOI: 10.46542/pe.2022.221.778787.
- Nizhenkovska I. V., Reva T. D., Chkhalo O. M., But I. O., Manchenko O. V. Best practices for teaching chemistry disciplines to graduates majoring in pharmacy during the COVID-19 restrictions: A systematic review. *International Journal of Educational Methodology*. 2022. Vol. 8. № 4. P. 769–781. DOI: 10.12973/ijem.8.4.769.
- Vie JJ., Popineau F., Bruillard É., Bourda Y. A review of recent advances in adaptive assessment. *Learning Analytics: Fundamentals, Applications, and Trends*. Springer International Publishing. 2017. Vol. 94. P. 113–142. DOI: 10.1007/978-3-319-52977-6_4.
- Toth J., Rosenthal M., Pate K. Use of adaptive learning technology to promote self-directed learning in a pharmacists' patient care process course. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2021. Vol. 85 № 1. 7971. DOI: 10.5688/ajpe7971.
- Ляшенко О. І. Оцінювання навчальних досягнень учнів за допомогою адаптивного тестування. *Освіта для миру=Edukacja dla pokoju*. 2019. № 1. С. 178–189.
- Федорук П. І. Адаптивна система дистанційного навчання та контролю знань на базі інтелектуальних Інтернет-технологій. Івано-Франківськ : Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника, 2008. 326 с.
- Десятков Т. М. Інтелектуальні адаптивні навчальні системи дорослих. *Вісник Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького. Серія: «Педагогічні науки»*. 2015. Вип. 34. № 367. С. 34–40.
- Радкевич О. П. Еволюція електронних засобів внутрішнього контролю та оцінювання якості освіти: від початку до сучасності. *Rozwój nowoczesnej edukacji i nauki–stan, problemy, perspektywy*. 2023. С. 115–127.
- Соменко Д. В., Трифонова О. М., Садовий М. І. Штучний інтелект та нейромережі в освітньому процесі: переваги та недоліки. *Актуальні проблеми та перспективи технологічної і професійної освіти* : матеріали VII всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції (м. Тернопіль, 20-21 квітня 2023 р.). Тернопіль : ТНПУ ім. В. Гнатюка, 2023. С. 78–81.
- Steenhof N. Adaptive expertise in continuing pharmacy professional development. *Pharmacy*. 2020. Vol. 8 № 1. 21. DOI: 10.3390/pharmacy8010021.
- Chatti M.A., Dyckhoff A.L., Schroeder U., Thüs H. A reference model for learning analytics. *International Journal of Technology Enhanced Learning*. 2012. Vol. 4. № 5–6. P. 318–331. DOI: 10.1504/IJTEL.2012.051815.
- Burr S.A., Gale T., Kisielewska J., Millin P., Pêgo J.M., Pinter G., Robinson I.M., Zahra D. A narrative review of adaptive testing and its application to medical education. *MedEdPublish*. 2023. Vol. 13. 221. DOI: 10.12688/mep.19844.1.
- Fadieieva L.O. Adaptive learning: a cluster-based literature review (2011-2022). *Educational Technology Quarterly*. 2023. Vol. 2023. № 3. P. 319–366. DOI: 10.55056/etq.613.

REFERENCES

- Nizhenkovska, I.; Kuznetsova, O., & Narokha, V. (2020). Organising distance learning for Master's in Pharmacy in Ukraine during COVID-19 quarantine. *Pharmacy Education*, 20(2), 59–60. DOI: 10.46542/pe.2020.202.5960.
- Nizhenkovska, I. V., Afanasenko, O. V., Holovchenko, O. I., & Glushachenko, O. O. (2022). Technology-enhanced constructivist learning environment for pharmacy students. *Pharmacy Education*, 22(1), 778–787. DOI: 10.46542/pe.2022.221.778787.
- Nizhenkovska, I. V., Reva, T. D., Chkhalo, O. M., But, I. O., & Manchenko, O. V. (2022). Best practices for teaching chemistry disciplines to graduates majoring in pharmacy during the COVID-19 restrictions: A systematic review. *International Journal of Educational Methodology*, 8(4), 769–781. DOI: 10.12973/ijem.8.4.769
- Vie, JJ., Popineau, F., Bruillard, É., & Bourda Y. (2017). A review of recent advances in adaptive assessment. *Learning Analytics: Fundamentals, Applications, and Trends*. Springer International Publishing, 94, 113–142. DOI: 10.1007/978-3-319-52977-6_4.
- Toth, J., Rosenthal, M., & Pate, K. (2021). Use of adaptive learning technology to promote self-directed learning in a pharmacists' patient care process course. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 85(1), 7971. DOI: 10.5688/ajpe7971.
- Liashenko, O. I. (2019). Otsiniuvannia navchalnykh dosiahnen uchniv za dopomohoiu adaptivnoho testuvannia [Assessment of student achievements by adaptive testing]. *Osvita dlia myru=Edukacja dla pokoju – Education for peace=Edukacja dla pokoju*, 1, 178–189 [in Ukrainian].
- Fedoruk, P. I. (2008). Adaptivna systema dystantsiinoho navchannia ta kontroliu znan na bazi intelektualnykh Internet-tekhnologii [Adaptive system of distance learning and knowledge control based on intelligent Internet technologies]. *Ivano-Frankivsk: Vasyl Stefanyk Precarpathian National University* [in Ukrainian].
- Desyatov, T. M. (2015). Intelektualni adaptivni navchalni systemy droslykh [Intellectual and adaptive educational systems of adults]. *Visnyk Cherkaskoho natsionalnoho universytetu imeni Bohdana Khmelnytskoho. Seriya: «Pedagogichni nauky» – Bulletin of the Cherkasy Bohdan Khmelnytsky National University. Series «Pedagogical Sciences»*, 34(367), 34–40 [in Ukrainian].
- Radkevych, O. P. (2023). Evoliutsiia elektronnykh zasobiv vnutrishnoho kontroliu ta otsiniuvannia yakosti osvity: vid pochatku do suchasnosti [Evolution of electronic tools for internal control and quality assessment of education: From the beginning to present day]. *Rozwój nowoczesnej edukacji i nauki–stan, problemy, perspektywy*, 115–127 [in Ukrainian].

Somenko, D. V., Tryfonova, O. M., & Sadovyi, M. I. (2023). Shtuchnyi intelekt ta neiromerezhi v osvitnomu protsesi: perevahy ta nedoliky [Artificial intelligence and neural networks in the educational process: Advantages and disadvantages]. *Aktualni problemy ta perspektyvy tekhnolohichnoi i profesiinoi osvity – Current Problems and Prospects of Technological and Professional Education: Proceedings of the VIII All-Ukrainian Scientific and Practical Internet Conference.* (pp. 78–81). Ternopil: Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University [in Ukrainian].

Steenhof, N. (2020). Adaptive expertise in continuing pharmacy professional development. *Pharmacy*, 8(1), 21. DOI: 10.3390/pharmacy8010021.

Chatti, M. A., Dyckhoff, A. L., Schroeder, U., & Thüs H. (2012). A reference model for learning analytics. *International Journal of Technology Enhanced Learning*, 4(5-6), 318–331. DOI: 10.1504/IJTEL.2012.051815.

Burr, S. A., Gale, T., Kisielowska, J., Millin, P., Pêgo, J. M., Pinter, G., Robinson, I. M., & Zahra, D. (2023). A narrative review of adaptive testing and its application to medical education. *MedEdPublish*, 13, 221. DOI: 10.12688/mep.19844.1.

Fadicieva, L. O. (2023). Adaptive learning: a cluster-based literature review (2011-2022). *Educational Technology Quarterly*, 2023 (3), 319–366. DOI: 10.55056/etq.613.

Стаття надійшла до редакції 06.03.2024.

Стаття прийнята до друку 02.04.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній

Внесок авторів:

Ніженковська І.В. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті, анотації, висновки, резюме;

Афанасенко О.В. – збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме, участь у написанні статті;

Ніженковський О.І. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

olga.afanassenko@ntu.ua

УДК 612.63:615.221:616.127

Ігор ВОЛОХОВ

молодший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002; аспірант кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (chronos2000.org@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6138-5889**SCOPUS:** 57226104499**Вікторія РИБАК**

доктор біологічних наук, професор кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (viktoriarybak2@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7649-4287**SCOPUS:** 55888289500**Світлана СОКОЛОВА**

кандидат медичних наук, завідувач патологоанатомічної лабораторії, лікар-патологоанатом вищої категорії, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002 (svetik_sokoloff@yahoo.com)

ORCID: 0000-0001-7084-0011**SCOPUS:** 57223853703**Лоріана СЕРГІЄНКО**

доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002 (iper_pathohistology@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-1474-222X**SCOPUS:** 16414897200**Світлана КУСТОВА**

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, завідувач сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002 (avotsvet@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0964-5318**SCOPUS:** 57203714707

Бібліографічний опис статті: Волохов І., Рибак В., Соколова С., Сергієнко Л., Кустова С. (2024). Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 125–136. doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125>

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МІОКАРДА ПІД ВПЛИВОМ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ НА МОДЕЛІ ПОМІРНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Актуальність. Достатнє забезпечення тканин киснем є важливим для нормального функціонування організму матері та плода, особливо в другому та третьому триместрах вагітності. Тривала гестаційна гіпоксія асоційована з такими ускладненнями вагітності, як фетоплацентарна недостатність (ФПН), преєклампсія, хоріоамніоніт, гестаційний діабет та ожиріння матері. Найпоширенішою причиною затримки внутрішньоутробного розвитку є ФПН, яка характеризується порушенням матково-плацентарного кровотоку, що призводить до обмеження надходження кисню та поживних речовин до плода. Водночас патологічні зміни в плацентарних судинах, мікросудинна ендотеліальна дисфункція різних органів та несприятливий перебіг вагітності у матерів сприяє підвищенню ризику серцево-судинних захворювань – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, атеросклерозу, інсульту як у ранньому післяпологовому періоді, так і протягом подальшого життя. Оскільки кардіоміоцити є дуже чутливими до адекватного забезпечення киснем, доцільно дослідити гістоструктурні особливості міокарда у вагітних щурів з експериментально відтвореною помірною гемічною гіпоксією

після застосування фармацевтичної композиції (ФК) на основі лівокарнітину для встановлення її кардіопротекторної дії, що дасть змогу обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, які асоційовані з ФПН.

Мета дослідження – встановити вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гістоморфологічні особливості міокарда щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 32 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. З першого дня гестації щоденно впродовж 15 діб щурам внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, а щурам групи позитивного контролю – референтний препарат – триметазидин у дозі 5,5 мг/кг. Із 16 до 20 дня вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревинного введення нітриту натрію в дозі 50 мг/кг. На 20 день вагітності тварин виводили з експерименту для подальшого гістоморфологічного дослідження міокарда.

Результати дослідження. Встановлено кардіопротекторну дію ФК на основі лівокарнітину шляхом оцінки мікроструктури міокарда вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії при профілактичному застосуванні. Профілактичне введення ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг чинить досить виражений позитивний вплив на гістофункціональний стан міокарда, що проявлялося, як порівняти з групою негативного контролю, зниженням ознак порушення гемодинаміки (венозне та капілярне повнокрів'я, спустілість та спазм артеріол) і змін структури судинних стінок (потовщення та білкове просякнення судинної стінки інтрамуральних артерій), які виникли внаслідок помірної гемічної гіпоксії.

Висновки. Встановлено кардіопротекторну дію фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії. Кардіопротекторна дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда і змін структури стінок інтрамуральних артерій, як порівняти з негативним контролем, та наблизилася до стану референс-препарату триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг. Наявність кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчить про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою профілактики й лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності для матері та плода, викликаних гіпоксією під час вагітності.

Ключові слова: кардіопротекторна дія, фармацевтична композиція, лівокарнітин, вагітність, міокард.

Ihor VOLOKHOV

Junior Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002; PhD-student, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (chronos2000.org@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6138-5889

SCOPUS: 57226104499

Vikoriia RYBAK

DSc (Biology), Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (viktoriarybak2@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7649-4287

SCOPUS: 55888289500

Svitlana SOKOLOVA

Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathology Laboratory, Pathologist of the highest category, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002 (svetik_sokoloff@yahoo.com)

ORCID: 0000-0001-7084-0011

SCOPUS: 57223853703

Loriana SERGIENKO

DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002 (ipep_pathohistology@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-1474-222X

SCOPUS: 16414897200

Svitlana KUSTOVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Head of the Pharmaceutical form Technology Sector of the Analytical and Physicochemical Research Laboratory, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002 (avotsvet@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0964-5318

SCOPUS: 57203714707

To cite this article: Volokhov I., Rybak V., Sokolova S., Sergienko L., Kustova S. (2024). Histomorphological studies of myocardium under the influence of pharmaceutical composition based on L-carnitine in the model of moderate hemic hypoxia. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 125–136, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125>

HISTOMORPHOLOGICAL STUDIES OF MYOCARDIUM UNDER THE INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE IN THE MODEL OF MODERATE HEMIC HYPOXIA

Actuality. Sufficient oxygen supply to tissues is important for the normal functioning of the mother and fetus, especially in the second and third trimesters of pregnancy. Prolonged gestational hypoxia is associated with pregnancy complications such as fetoplacental insufficiency (FPI), preeclampsia, chorioamnionitis, gestational diabetes, and maternal obesity. The most common cause of intrauterine growth retardation is FPI, which is characterized by impaired uteroplacental blood flow, leading to a restricted supply of oxygen and nutrients to the fetus. At the same time, pathological changes in the placental vessels, microvascular endothelial dysfunction of various organs and unfavorable pregnancy in mothers increase the risk of cardiovascular diseases, such as hypertension, coronary heart disease, heart failure, atherosclerosis, stroke in the early postpartum period and throughout life. Since cardiomyocytes are very sensitive to adequate oxygen supply, it was advisable to study the histological features of the myocardium in pregnant rats with experimentally reproduced moderate hemic hypoxia after administration of a pharmaceutical composition (PC) based on L-carnitine to determine its cardioprotective effect, which will substantiate the prospects of its use in hypoxemic conditions in pregnant women associated with PH.

The purpose of the study was to determine the effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine on the histomorphological features of rat myocardium in a model of moderate hemic hypoxia.

Materials and methods of the study. The study was conducted on 32 nonlinear pregnant rats aged 6 months. From the first day of gestation, daily for 15 days, rats were administered intragastrically with PC based on L-carnitine at an effective dose of 25 mg/kg. Rats of the positive control group were administered the reference drug trimetazidine at a dose of 5.5 mg/kg. From day 16 to day 20 of pregnancy, moderate hemic hypoxia was reproduced by intraperitoneal injection of sodium nitrite at a dose of 50 mg/kg. On day 20 of gestation, animals were withdrawn from the experiment for further histomorphological examination of the myocardium.

Results of the study. The cardioprotective effect of PC based on L-carnitine was established by assessing the myocardial microstructure of pregnant rats in a model of moderate hemic hypoxia during prophylactic administration. Prophylactic administration of PC based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg has a sufficiently pronounced positive effect on the histological and functional state of the myocardium, which was manifested, compared to the negative control group reduction of signs of hemodynamic disorders (venous and capillary hemorrhage, arteriolar emptiness and spasm) and changes in the structure of vascular walls (thickening and protein saturation of the vascular wall of intramural arteries), which occurred as a result of moderate hemic hypoxia.

Conclusions. The cardioprotective effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine at an effective dose of 25 mg/kg in pregnant rats with moderate hemic hypoxia was established. The cardioprotective effect of the pharmaceutical composition based on L-carnitine at an effective dose of 25 mg/kg in pregnant rats was manifested by a decrease in morphological signs of myocardial hemodynamics disorders and changes in the structure of the walls of intramural arteries, compared to the negative control and approached the state of the reference drug trimetazidine at an isoeffective dose of 5.5 mg/kg. The presence of cardioprotective effect of the pharmaceutical composition based on L-carnitine indicates the prospects of further pharmacological studies for the prevention and treatment of the negative effects of fetoplacental insufficiency on the mother and fetus caused by hypoxia during pregnancy.

Key words: cardioprotective effect, pharmaceutical composition, L-carnitine, pregnancy, myocardium.

Вступ. Актуальність. Достатнє забезпечення тканин киснем є важливим для нормального функціонування організму матері та плода, особливо в другому та третьому триместрах вагітності. Тривала гестаційна гіпоксія асоційована з такими ускладненнями вагітності, як фетоплацентарна недостатність (ФПН), преєклампсія, хоріоамніоніт, гестаційний діабет та ожиріння матері (Giussani, 2016). Відомо, що гіпоксичні стани можуть підвищувати ризик розвитку серцево-судинних та неврологічних захворювань, хронічної хвороби нирок та хронічного обструктивного захворювання легень (Lee, 2019).

Водночас гіпоксія під час вагітності призводить до порушення постачання кисню до плаценти, внаслідок чого в плода може виникати затримка внутрішньоутробного розвитку та респіраторний дистрес-синдром,

бронхолегенева дисплазія та легенева гіпертензія (Хіе, 2022; Rock, 2021). Зі свого боку, несприятливі внутрішньоутробні умови, гіпоксемія та затримка розвитку плода збільшують ризик виникнення в дорослому віці серцево-судинних та цереброваскулярних хвороб, цукрового діабету (Herrera, 2014; Rock, 2021).

Вважається, що найпоширенішою причиною затримки внутрішньоутробного розвитку є ФПН, яка характеризується порушенням матково-плацентарного кровотоку, що призводить до обмеження надходження кисню та поживних речовин до плода (Rock, 2021). Водночас патологічні зміни в плацентарних судинах, мікросудинна ендотеліальна дисфункція різних органів та несприятливий перебіг вагітності у матерів сприяє підвищенню ризику серцево-судинних захворювань – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби

серця, серцевої недостатності, атеросклерозу, інсульту як у ранньому післяпологовому періоді, так і протягом подальшого життя (Jowell, 2022; Quesada, 2023).

Внаслідок ФПН у плода відбувається перерозподіл кровотоку з переважним забезпеченням кисню життєво важливих органів (головного мозку, міокарда, надниркових залоз), а травний канал, шкіра та підшкірна клітковина, нижні кінцівки тощо характеризуються послабленням мікроциркуляції. При ФПН у плода відбувається окислювальний стрес, запалення та зміни гемодинаміки, що призводить до підвищеного навантаження на серце через високий опір плацентарних судин, а це безпосередньо чи опосередковано впливає на розвиток серцево-судинної системи (Malhotra, 2019).

Хронічна гіпоксія призводить до морфологічних та функціональних змін у серці плода з можливим подальшим підвищенням систолічного тиску й зниженням діастолічного наповнення. Внаслідок першочергового збереження мозку знижується постнавантаження на лівий шлуночок через церебральну вазодилатацію та збільшується постнавантаження на правий шлуночок через легеневу вазоконстрикцію і системну артеріальну вазоконстрикцію судин нижніх кінцівок. Крім того, гіпоксемія може порушити скорочувальну здатність міокарда. Зміни у венозному кровообігу плода також проявляються збільшенням зворотного кровотоку в нижній порожнистій вені під час скорочення передсердь (Herrera, 2014; Hutter, 2010).

Оскільки кардіоміоцити є дуже чутливими до адекватного забезпечення киснем (Rodríguez-Rodríguez, 2018), доцільно дослідити гістоструктурні особливості міокарда у вагітних щурів з експериментально відтвореною помірною гемічною гіпоксією після застосування фармацевтичної композиції (ФК) на основі лівокарнітину для встановлення її кардіопротекторної дії, що дасть змогу обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, які асоційовані з ФПН.

Об'єктом цього дослідження є ФК на основі лівокарнітину у формі сублінгвальних таблеток, яка розроблена в секторі технології лікарських форм Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» під керівництвом Кустової С. П. Основними активними компонентами об'єкта дослідження є лівокарнітину гідрохлорид та гліцин (Kustova, 2020).

Мета дослідження – встановити вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гісто-морфологічні особливості міокарда щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 32 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. З першого дня гестації, який встановлено за наявності сперматозоїдів у вагінальних мазках, щоденно впродовж 15 діб щурам у вигляді суспензії з Твіном-80 внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – референтний препарат – триметазидин (таблетки, 20 мг, ТОВ «Астрафарм», Україна). ФК на основі лівокарнітину вводили в ефективній дозі 25 мг/кг, яка була встановлена у попередніх дослідженнях за антигіпоксичною дією (Волохов, 2024). Доведено, що триметазидин є кардіоцитопротектором, інгібітором окиснення вільних жирних кислот, проявляє антиангінальну та антигіпоксичну дію, а також зменшує структурні зміни в міокарді, викликані гіпоксією (van de Vovenkamp, 2020; Бєленічев, 2022). Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про ефективність застосування триметазидину при серцевій недостатності (Grajek, 2015; Yu, 2022). Також встановлено кардіопротекторні ефекти триметазидину за умов гіпоксії в експерименті (Zhong, 2017; Chen, 2023). Показано, що цитопротекція триметазидину зумовлена інтенсифікацією забезпечення клітин енергією (Бєленічев, 2022). Водночас раціональне утворення й використання енергетичних субстратів є ключовим аспектом у запобіганні розвитку порушень функціонування серця, а метаболічна терапія підвищує стійкість тканин до гіпоксії (Нетяженко, 2015). Відповідно до інструкції для медичного застосування добова доза триметазидину для людини становить 60 мг (20 мг 3 рази на добу). Методом Ю. Р. Риболовлева, урахувавши коефіцієнт видової чутливості (Гладких, 2016), визначено ізоефективну дозу триметазидину для щурів – 5,5 мг/кг.

Експериментальних тварин розподілено на 4 групи по 8 щурів у кожній, з масою тіла 210–230 г. Першу групу тварин становили інтактні щури, тварини 2-ї групи (негативний контроль) отримували дистильовану воду в об'ємі 3,2 мл, щурам 3-ї групи вводили препарат порівняння триметазидин в ізоефективній дозі 5,5 мг/кг, а четвертій групі тварин вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг.

Із 16 до 20 дня вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревиного введення нітриту натрію в дозі 50 мг/кг (Porazova, 2022). На 20-й день вагітності тварин виводили з експерименту, дотримуючись правил евтаназії.

Приготування гістологічних препаратів здійснювалося за стандартними методами (Suvarna,

2019). Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном-еозином та вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, Німеччина) з вмонтованою камерою Canon G 10.

Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води відповідно до рекомендацій (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011). Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р. з доповненнями 02.12.2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дизайн експерименту узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (01.11.2021 р., протокол № 7).

Результати дослідження та їх обговорення.

Виявом високої чутливості міокарда до рівня кисню в крові є наявність певних змін у його гістологічній будові, які характерні для тривалої гіпоксії.

При гістологічному дослідженні морфофункціональної будови серця *інтактних* щурів встановлено, що переважна маса стінок серця припадає на середню м'язову оболонку – міокард. Зі свого боку, міокард

побудовано з кардіоміоцитів, які можна поділити на 3 групи: робочі (скоротливі), провідні та секреторні. Кардіоміоцити мають циліндричну форму та утворюють щільно скомплектовані паралельні пучки. Подеколи м'язові волокна різнонаправленої спрямованості. Переважна кількість кардіоміоцитів – двоядерні. Ядра подовжено-овальної форми з чіткими базальними мембранами розташовуються ближче до цитолемі, а їх довга вісь паралельно орієнтована відносно сарколеми. Міофібрили мають чітку поперечну покресленість. Сарколема кардіоміоцитів, тісно контактуючи з тонкими колагеновими та еластичними волокнами, формує так званий зовнішній скелет кардіоміоцитів. Простори між пучками кардіоміоцитів щілиноподібні, незначні, в них відмічаються тонкі прошарки інтерстиціальної сполучної тканини з великою кількістю кровоносних і лімфатичних капілярів.

Кровоносні судини представлені судинами різного калібру без ознак внутрішньосудинної та позасудинної патології. Ознаки венозного повнокрів'я та стазу крові в судинах не виявлені. У поодиноких кардіоміоцитах виявлено дрібні мозаїчні ділянки міоцитолізу, слабка виразність поперечної покресленості міофібрил, контрактура. Проте на тлі нормального кровопостачання органа спостерігаються дрібні ділянки з помірно вираженими ознаками підвищеного капілярного й венозного повнокрів'я (рис. 1).

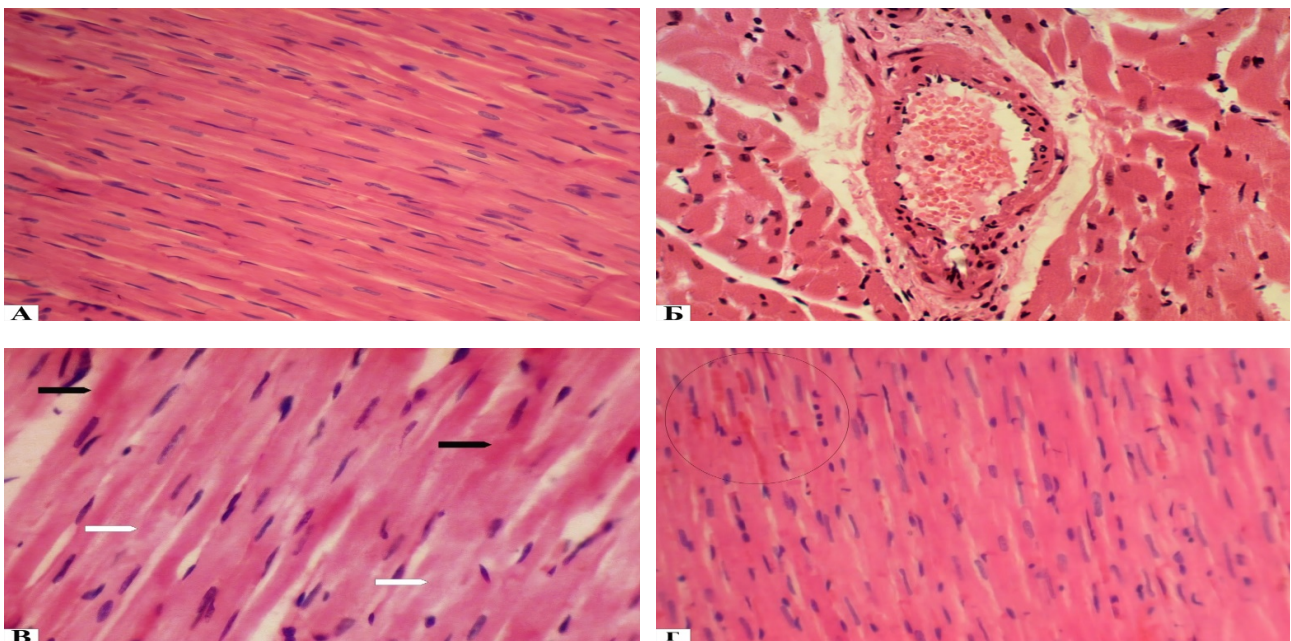


Рис. 1. Міокард інтактної самиці: А – нормальний стан серцево-м'язових волокон (збільшення x200); Б – артерії середнього калібру (збільшення x400); В – контрактура (чорна стрілка) та міоцитоліз (біла стрілка) фрагментів волокон (збільшення x250); Г – поодинокі ділянки (овал) з підвищеним кровонаповненням капілярів (збільшення x250). Забарвлення гематоксиліном-еозином

Вищенаведені структурні особливості в інтактних тварин можуть бути виявами підвищеного навантаження на організм під час вагітності та пов'язані з підвищеною потребою в кровопостачанні й оксигенації органів.

При моделюванні помірної гемічної гіпоксії внаслідок утворення метгемоглобіну відбувається гіпоксичне пошкодження органів-мішеней, зокрема серця.

У групі *негативного контролю* виявлено ознаки порушення гемодинаміки у вигляді венозного й капілярного повнокрів'я. У просвітах великої кількості судин мікроциркуляторного русла спостерігалися явища стазу еритроцитів (рис. 2). При цьому певна частина артеріол перебувала в стані спустілості, а інша частина демонструвала морфологічні ознаки спазму зі значним звуженням просвітів судин (рис. 3). Виявлено, що деякі артерії (переважно дрібного та середнього калібру) потовщені за рахунок плазматичного просякання їх стінок. В ендотеліоцитах є дистрофічні зміни, частина їх мала збільшений розмір та подеколи випиналася в просвіт судини. Ядра ендотеліоцитів мали слабкогематоксилінове

забарвлення, подеколи спостерігалася вакуолізація зі зміщенням ядерця. Окрім того, відмічалася гістологічна картина вираженого набряку периваскулярної тканини (рис. 3).

Помітних змін зазнавали й кардіоміоцити. На поздовжніх зрізах пучки волокон мали різноспрямовану направленість міофібрил. Кардіоміоцити – неправильної форми, деякі скороченого розміру та стоншені; спостерігаються множинні осередки фрагментації волокон. Цитоплазма кардіоміоцитів у цих ділянках має гіпереозинофільне забарвлення. Ядра дрібні, неправильної округлої форми й розташовані по периферії цитоплазми кардіоміоцитів. Зафіксовано розширення міжм'язових просторів, у яких містилася невелика кількість пухкої сполучної тканини. Подеколи спостерігається втрата пучкової структури міокарда. Окрім того, частина кардіоміоцитів характеризується розмитими контурами та втратою поперечної посмугованості. Виявлено ознаки міоцитолізу з повною втратою структурності волокон (поодинокі нечіткі та блідні ядра неправильної форми) й цілі поля з контрактурою (рис. 4). Іноді,

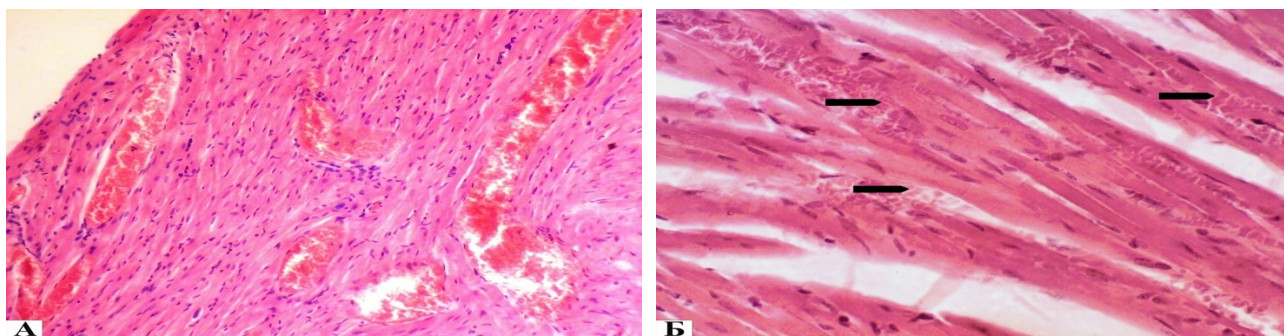


Рис. 2. Міокард тварини з групи негативного контролю: А – виражене венозне повнокрів'я (збільшення $\times 200$); Б – виражене капілярне повнокрів'я, стаз еритроцитів (збільшення $\times 250$).
Забарвлення гематоксиліном-еозином

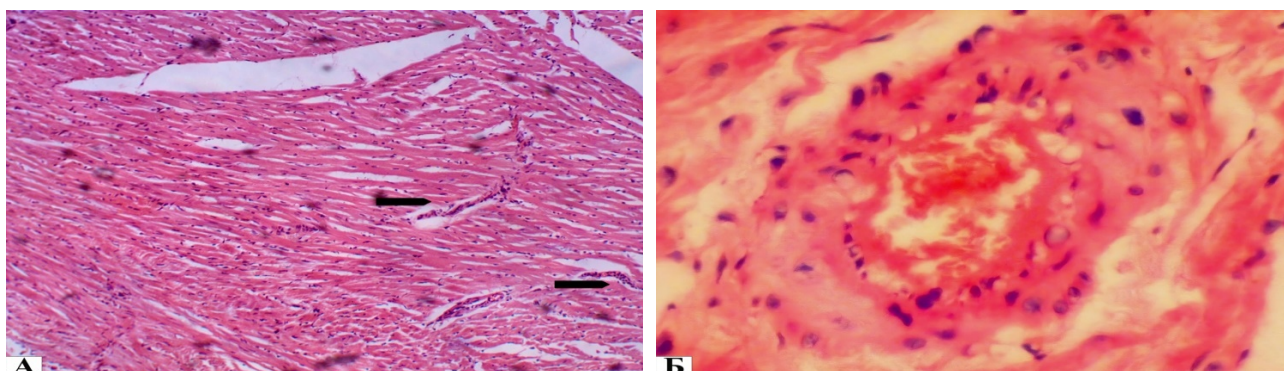


Рис. 3. Міокард тварини з групи негативного контролю: А – спазм та спустілість артеріол, периартеріолярний набряк (збільшення $\times 200$); Б – потовщення, плазматичне просякнення судинної стінки, дистрофія ендотеліоцитів, периваскулярний набряк (збільшення $\times 400$).
Забарвлення гематоксиліном-еозином

перифокально, спостерігається дрібновогнищева круглоклітинна інфільтрація. При цьому ділянки з вищеописаним деструктивним станом волокон переважали над ділянками з візуально незміненими волокнами.

У тварин, які отримували *ФК* на основі лівокарнітину, спостерігається помітне покращення кровообігу в міокарді, як порівняти з групою негативного контролю. Установлено, що картина венозного й капілярного повнокрів'я має помірну вираженість. У просвітах більшості судин еритроцити розташовані вільно. При цьому їх агрегація в просвіті гемо-

капілярів відмічалася лише в поодиноких випадках. Перикапілярні й периартеріолярні простори не розширені, з відсутністю ознак набряку. Більшість артеріол – без гістологічних ознак гемостазу, завдяки чому вони більш повнокровні. Судинна стінка артерій візуально наближається за товщиною до нормальних розмірів, виразного просякнення білковою рідиною не виявлено. Ендотеліоцити звичайного розміру рівно вистілали внутрішню стінку та не демонстрували дистрофічних змін (рис. 5).

Кардіоміоцити мають незначні морфофункціональні зміни, як порівняти з гістологічною карти-

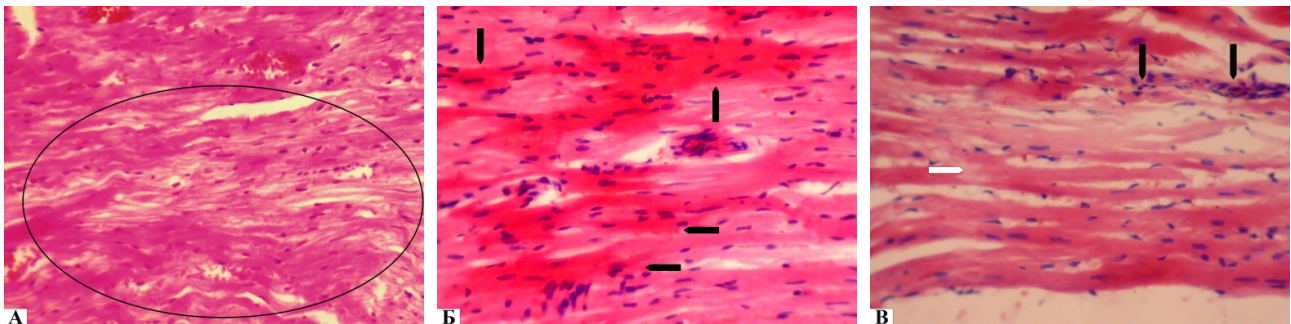


Рис. 4. Міокард тварини з групи негативного контролю: А – звивистий хід, стоншення частини волокон; Б – поля контрактири (чорні стрілки); В – осередок міоцитолізу (біла стрілка) та перифокальна круглоклітинна інфільтрація (чорні стрілки).
Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

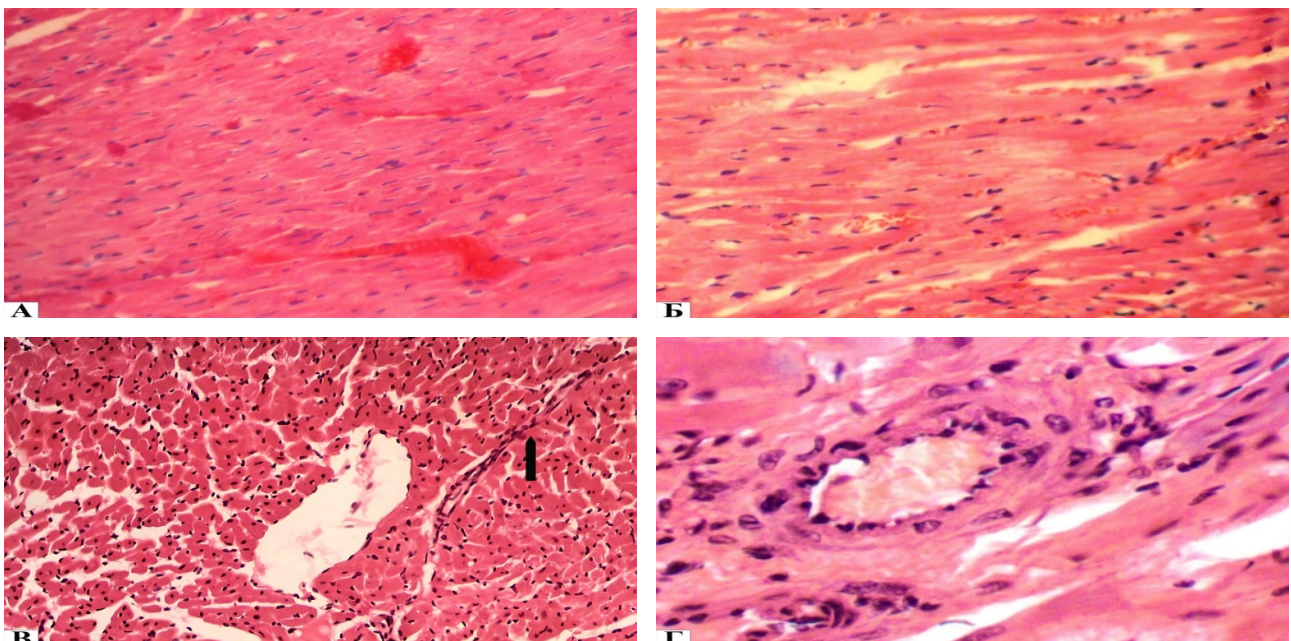


Рис. 5. Міокард самиці, яка отримувала *ФК* на основі лівокарнітину: А – зменшення вираженості венозного повнокрів'я (збільшення x200); Б – зменшення вираженості капілярного повнокрів'я (збільшення x250); В – зменшення гемостазу в артеріолах (збільшення x200); Г – помітне зменшення набрякості судинної стінки та перивазальної тканини (збільшення x400).
Забарвлення гематоксиліном-еозином

ною кардіоміоцитів самиць інтактною групи. Тобто ми встановили, що при поздовжньому зрізі кардіоміоцити розташовувалися у вигляді паралельних пучків, мали переважно довгасті ядра. Тільки поодинокі кардіоміоцити мали ядра неправильно-округлої форми. Поперечна посмугованість міофібрил збережена та виражена. Дистрофічні зміни спостерігаються лише в окремих ділянках невеликого розміру. Ознаки міоцитолізу мали дрібновогнищевий характер. Також лише на поодиноких ділянках зафіксовано картину фрагментації волокон та наявність контрактур. Подколі відмічалось дрібноосередкове розширення просторів між волокнами з незначним розростанням пухких сполучнотканинних прошарків (рис. 6).

У тварин, що отримували препарат порівняння – *триметазидин*, як порівняти з тваринами, які отримували ФК на основі лівокарнітину, ступінь вираженості венозного та капілярного повнокрів'я візуально був майже однаковим. Виявлено відсутність ознак гемостазу в більшості судин мікроциркуляторного русла. Артеріоли в нормальному стані без ознак спазму, а в стінках артерій гістологічних ознак дистрофії не спостерігалось. Перивазальний набряк не простежувався (рис. 7).

Як порівняти з групою негативного контролю, у кардіоміоцитах щурів, яким вводили триметазидин, також є позитивні особливості, що свідчать про зменшення гістоморфологічних ознак гіпоксії, а саме: менші прояви міоцитолізу, фрагментації волокон, зберігалися лише окремі осередки контрактур міокардіоцитів (рис. 8).

Під дією триметазидину простежується зниження окиснення жирних кислот шляхом селективного блокування активності 3-кетואцил-коензим А тіолази, яка інгібує піруватдегідрогеназу. Основним результатом цього є перехід від метаболізму жирних кислот до утилізації глюкози й збереження внутрішньоклітинного співвідношення фосфокреатину та АТФ, що, зрештою, покращує скорочувальну функцію міокарда (Gandoy-Fieiras, 2020, Беленічев, 2022).

Отже, при гістологічних дослідженнях міокарда самиць щурів, які зазнали помірної гемічної гіпоксії,

встановлено такі морфологічні ознаки: порушення гемодинаміки (венозне та капілярне повнокрів'я, спустілість і спазм артеріол), зміна структури судинних стінок (потовщення та білкове просякнення судинної стінки інтрамуральних артерій), периваскулярний набряк. Водночас спостерігалися структурні зміни скоротливого компонента міокарда (звивистість, фрагментація волокон, ознаки міоцитолізу та контракттури, втрата поперечної посмугованості міофібрил). При цьому дилатаційна гіперемія венозних структур і капілярів супроводжувалася стазом крові.

Профілактичне введення ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг здійснює досить виражений позитивний вплив на гістофункціональний стан міокарда, що проявлялося зниженням ознак порушення гемодинаміки міокарда і змін структури судинних стінок, які виникли внаслідок помірної гемічної гіпоксії, індукованої нітритом натрію. Протекторний вплив ФК на основі лівокарнітину на стан міокарда вагітних щурів візуально дещо поступався аналогічному впливу препарату порівняння – триметазидину.

Відомо, що лівокарнітин чинить кардіопротекторну дію через альтернативні механізми: зниження окислювального стресу та запалення, покращення функцій ендотелію, запобігання інтерстиціальному ремоделюванню серця. Також лівокарнітин сприяє транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через мембрану мітохондрій у мітохондріальний матрикс для забезпечення достатньої продукції аденозинтрифосфату в клітинах міокарда (Zhao, 2020).

Можна припустити, що вищенаведені позитивні гістоморфологічні особливості у тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, зумовлені зниженням окислювального стресу завдяки антиоксидантним властивостям досліджуваного об'єкта (Al-Eisa, 2018).

В умовах дії негативних чинників навколишнього середовища, з метою зменшення кардіоваскулярного ризику як у матері, так і в її нащадка, доцільним є використання антиоксидантів і селективних вазодилаторів для обмеження впливу внутрішньоутробної гіпоксії (Hutter, 2010; Rodríguez-Rodríguez, 2018).

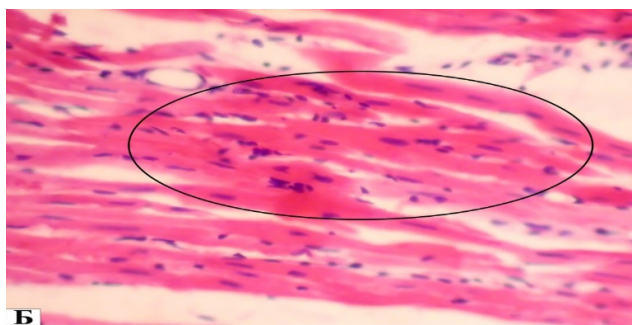
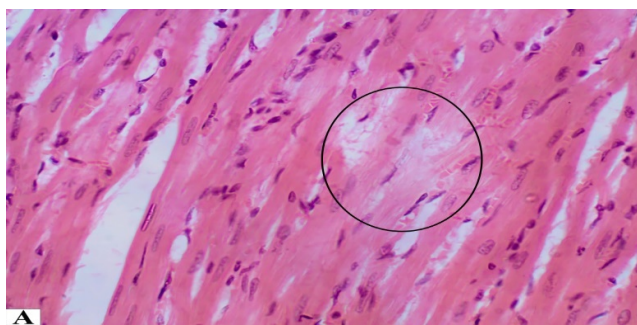


Рис. 6. Міокард самиці, яка отримувала ФК на основі лівокарнітину: А – осередок міоцитолізу; Б – контрактура волокон, дрібна фрагментація. Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення $\times 250$

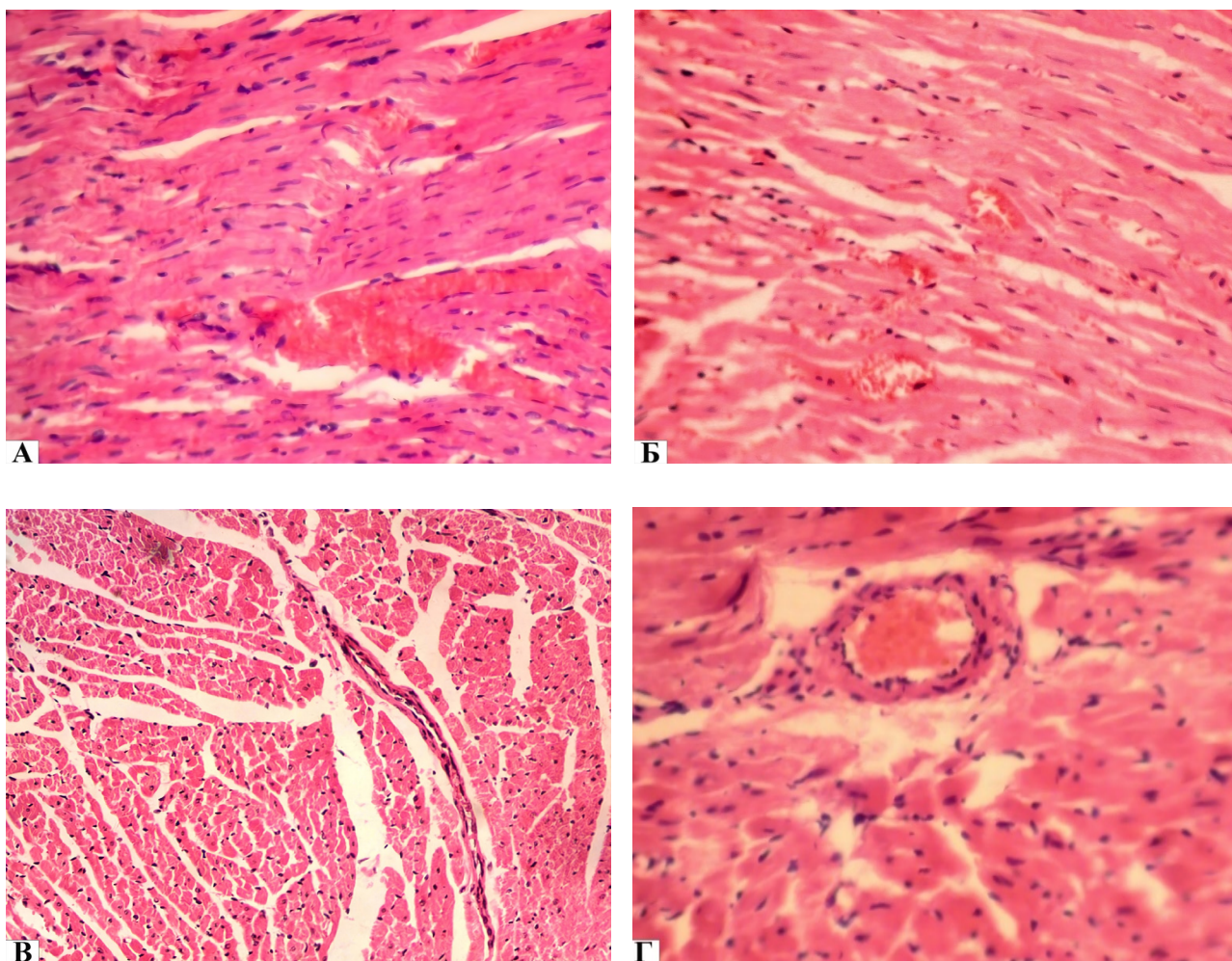


Рис. 7. Міокард тварини, яка отримувала триметазидин: А – зменшення вираженості венозного повнокрів'я (збільшення x200); Б – зменшення вираженості капілярного повнокрів'я (збільшення x250); В – відсутність стази в артеріолах (збільшення x250); Г – відсутність патологічних змін судинної стінки артерій (збільшення x250). Забарвлення гематоксилином-еозином

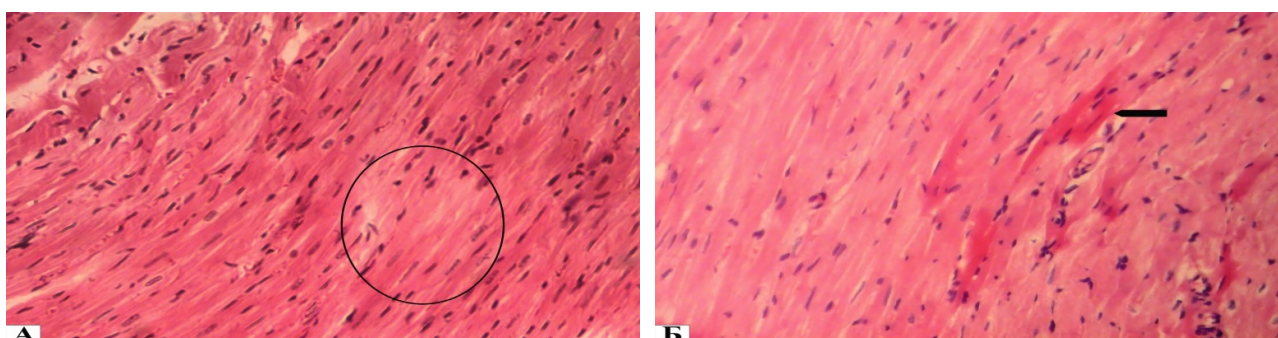


Рис. 8. Міокард тварини, яка отримувала триметазидин: А – зменшення вираженості міоцитолізу, Б – осередки контрактурних змін міокардіоцитів. Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення x250

Отже, встановлено наявність кардіопротекторної дії ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, яка забезпечує протекторний вплив від наслідків помірної гемічної гіпоксії у вагітних щурів та їхніх плодів.

Висновки

1. Встановлено кардіопротекторну дію фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг

у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії.

2. Кардіопротекторна дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда й змін структури стінок інтрамуральних артерій, як порівняти з негативним контролем, та набли-

жалася до стану референс-препарату триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг.

3. Наявність кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчить про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою профілактики та лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності для матері й плода, викликаних гіпоксією під час вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

- Волохов І., Рибак В., Кустова С. Експериментальне визначення ефективної дози (ED_{50}) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 122–130. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-1-122.
- Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments / C. R. Rock et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. V. 22 (14). P. 7555. DOI: 10.3390/ijms22147555.
- Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології: пат. 143851 Україна. № u2020021113 ; заявл. 30.03.2020 ; опубл. 10.08.2020, Бюл. № 15. 6 с.
- Gandoy-Fieiras N., Gonzalez-Juanatey J. R., Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*. 2020. V. 21 (7). P. 2641. DOI: 10.3390/ijms21072641.
- Giussani D. A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *The Journal of Physiology*. 2016. V. 594 (5). P. 1215–1230. DOI: 10.1113/JP271099.
- Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболювальної активності ібупрофену. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 41–48. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934.
- Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015. V. 131 (1). P. 22–29. DOI: 10.1159/000375288.
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals : Eighth Edition. National Research Council. Washington, DC: National Academies Press, 2011. 246 p. DOI: 10.17226/12910.
- Нетяженко В. З., Нетяженко Н. В., Мальчевська Т. Й. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. № 3. С. 40–50. DOI: 10.22141/2224-1485.3.41.2015.80657.
- Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review / F. Yu. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (6). P. 2960. DOI: 10.3390/ijms23062960.
- Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *International journal of pediatrics*. 2010. V. 2010. P. 401323. DOI: 10.1155/2010/401323.
- Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets / J. W. Lee et al. *Experimental & molecular medicine*. 2019. V. 51 (6), 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.
- Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease / P. Rodríguez-Rodríguez et al. *Frontiers in physiology*. 2018. V. 9. P. 602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.
- Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction / O. Popazova et al. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. V. 6, № 3-4. P. 148–160. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.
- Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review / A. R. Jowell et al. *JAMA cardiology*. 2022. V. 7 (3), 346–355. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4391.
- L-Carnitine Reduces Myocardial Oxidative Stress and Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Nuclear Transcription-Related Factor 2 (Nrf2)/Heme Oxygenase-1 (HO-1) Signaling Pathway / T. Zhao et al. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2020. V. 26. P. e923251. DOI: 10.12659/MSM.923251.
- Markers of Cardiovascular Risk Associated with Pregnancy / O. Quesada et al. *Current cardiology reports*. 2023, V. 25 (2). P. 77–87. DOI: 10.1007/s11886-022-01830-1.
- Maternal Physiological Variations Induced by Chronic Gestational Hypoxia: ¹H NMR-Based Metabolomics Study / J. X. Xie et al. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022. V. 27 (22). P. 8013. DOI: 10.3390/molecules27228013.
- Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra et al. *Frontiers in endocrinology*. 2019. V. 10. P. 55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.
- Принципи метаболіотропної терапії у педіатричній практиці. Клініко-фармакологічна характеристика сучасних метаболіотропних засобів (частина 1) / І. Беленічев та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2022. № 3. С. 27–48. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-27.
- Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats / R. A. Al-Eisa et al. *PLoS one*. 2018. V. 13 (11). P. e0204913. DOI: 10.1371/journal.pone.0204913.
- Suvarna S. K., Layton C. H., Bancroft J. D. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8th ed. New York; 2019. 557 p. DOI: 10.1016/c2015-0-00143-5.
- The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus / E. A. Herrera et al. *Frontiers in pharmacology*. 2014. V. 5, 149. DOI: 10.3389/fphar.2014.00149.

Trimetazidine as a Performance-enhancing drug in heart failure with preserved ejection fraction (DoPING-HFpEF): rationale and design of a placebo-controlled cross-over intervention study / A. A. van de Bovenkamp et al. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2020. V. 28 (6). P. 312–319. DOI: 10.1007/s12471-020-01407-z.

Trimetazidine Protects against Hypoxia/Reoxygenation Injury in Cardiomyocytes by Modulating *miR-125b-5p/ATG4D* Axis / Y. Chen et al. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2023 V. 37 (8). P. 4427–4442. DOI: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233708.434.

Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux / Y. Zhong et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2017. V. 69 (6). P. 389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487.

REFERENCES

Al-Eisa, R. A., Al-Salmi, F. A., Hamza, R. Z., & El-Shenawy, N. S. (2018). Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats. *PLoS one*, 13(11), e0204913. DOI: 10.1371/journal.pone.0204913.

Belenichev, I., Gorchakova, N., Kuchkovskiy, O., Ryzhenko, V., Varavka, I., Varvanskyi, P., & Gorova, E. (2022). Pryntsyypy metabolitotropnoi terapii u pediatrichnii praktytisi. Kliniko-farmakolohichna kharakterystyka suchasnykh metabolitotropnykh zasobiv (chastyna 1) [Principles of metabolitotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolitotropic agents (part 1)]. *Phytotherapy. Journal*, (3), 27–48. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-27.

Chen, Y., Chen, B., Hou, H., & Xu, S. (2023). Trimetazidine Protects against Hypoxia/Reoxygenation Injury in Cardiomyocytes by Modulating *miR-125b-5p/ATG4D* Axis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 37(8), 4427–4442. DOI: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233708.434.

Gandoy-Fieiras, N., Gonzalez-Juanatey, J. R., & Eiras, S. (2020). Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2641. DOI: 10.3390/ijms21072641.

Giussani, D. A. (2016). The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *The Journal of physiology*, 594(5), 1215–1230. DOI: 10.1113/JP271099.

Grajek, S., & Michalak, M. (2015). The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*, 131(1), 22–29. DOI: 10.1159/000375288.

Herrera, E. A., Krause, B., Ebensperger, G., Reyes, R. V., Casanello, P., Parra-Cordero, M., & Llanos, A. J. (2014). The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Frontiers in pharmacology*, 5, 149. DOI: 10.3389/fphar.2014.00149.

Hladkykh, F. V., & Stepaniuk, N. H. (2016). Experimental substantiation of effectively administration of vinboron for analgesic activity increase of ibuprofen. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 22(3). DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934.

Hutter, D., Kingdom, J., & Jaeggi, E. (2010). Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *International journal of pediatrics*, 2010, 401323. DOI: 10.1155/2010/401323.

Jowell, A. R., Sarma, A. A., Gulati, M., Michos, E. D., Vaught, A. J., Natarajan, P., Powe, C. E., & Honigberg, M. C. (2022). Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA cardiology*, 7(3), 346–355. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4391.

Kustova, S. P., Karachentsev, Yu. I., Sergienko L. Yu. et al. (2020) [Pharmaceutical composition in the form of sublingual tablets for the prevention of negative effects on the hormonal status of pregnant women of various etiologies]. Utility model patent 143851, u2020021113; Application 30.03.2020; Publ. 10.08.2020, Bull. (15). 6 p. [in Ukrainian].

Lee, J. W., Ko, J., Ju, C., & Eltzschig, H. K. (2019). Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Experimental & molecular medicine*, 51(6), 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.

Malhotra, A., Allison, B. J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G. R., & Miller, S. L. (2019). Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Frontiers in endocrinology*, 10, 55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.

National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. (8th ed.). National Academies Press (US). DOI: 10.17226/12910.

Netiazhenko, V. Z., Netiazhenko, N. V., & Malchevska, T. I. (2015). Myocardial Citoprotection in Treatment of Ischemic Heart Disease. *Hypertension*, 3, 40–50. DOI: 10.22141/2224-1485.3.41.2015.80657.

Popazova, O., Belenichev, I., Abramov, A., Bukhtiyarova, N., Cheresniuk, I., & Skoryna, D. (2023). Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 6(3-4), 148–160. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.

Quesada, O., Scantlebury, D. C., Briller, J. E., Michos, E. D., & Aggarwal, N. R. (2023). Markers of Cardiovascular Risk Associated with Pregnancy. *Current cardiology reports*, 25(2), 77–87. DOI: 10.1007/s11886-022-01830-1.

Rock, C. R., White, T. A., Piscopo, B. R., Sutherland, A. E., Miller, S. L., Camm, E. J., & Allison, B. J. (2021). Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7555. DOI: 10.3390/ijms22147555.

Rodríguez-Rodríguez, P., Ramiro-Cortijo, D., Reyes-Hernández, C. G., López de Pablo, A. L., González, M. C., & Arribas, S. M. (2018). Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Frontiers in physiology*, 9, 602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.

Suvarna, S. K., Layton, C. H., & Bancroft, J. D. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8th ed. New York; 2019. 557 p. DOI: 10.1016/c2015-0-00143-5.

van de Bovenkamp, A. A., Bakermans, A. J., Allaart, C. P., Nederveen, A. J., Kok, W. E. M., van Rossum, A. C., & Handoko, M. L. (2020). Trimetazidine as a Performance-enhancing drug in heart failure with preserved ejection fraction (DoPING-HFpEF): rationale and design of a placebo-controlled cross-over intervention study. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 28(6), 312–319. DOI: 10.1007/s12471-020-01407-z.

Volokhov, I., Rybak, V. & Kustova, S. (2024). Eksperymentalne vyznachennia efektyvnoi dozy (ED₅₀) farmatsevychnoi kompozytsii na osnovi livokarnitynu z potentsiinymy antyhipoksychnymy vlastyviostiamy [Experimental determination of the effective dose (ED₅₀) of a pharmaceutical composition based on L-carnitine with potential antihypoxic properties]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 122–130. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-1-122.

Xie, J. X., Chen, Q. F., Fan, Y. F., Qin, Y., Zhang, X. Q., & Zhong, H. X. (2022). Maternal Physiological Variations Induced by Chronic Gestational Hypoxia: ¹H NMR-Based Metabolomics Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(22), 8013. DOI: 10.3390/molecules27228013.

Yu, F., McLean, B., Badiwala, M., & Billia, F. (2022). Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 2960. DOI: 10.3390/ijms23062960.

Zhao, T., Chen, S., Wang, B., & Cai, D. (2020). L-Carnitine Reduces Myocardial Oxidative Stress and Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Nuclear Transcription-Related Factor 2 (Nrf2)/Heme Oxygenase-1 (HO-1) Signaling Pathway. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e923251. DOI: 10.12659/MSM.923251.

Zhong, Y., Zhong, P., He, S., Zhang, Y., Tang, L., Ling, Y., ...Wang, X. (2017). Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 69(6), 389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487.

Стаття надійшла до редакції 27.04.2024.

Стаття прийнята до друку 28.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Волохов І.В. – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, написання тексту; оформлення статті;

Рибак В.А. – концепція і дизайн дослідження, редагування;

Соколова С.С. – проведення гістологічних досліджень, написання тексту;

Сергієнко Л.Ю. – редагування та затвердження;

Кустова С.П. – розробка складу та технології об'єкта дослідження.

Електронна адреса для листування з авторами:

chronos2000.org@gmail.com

УДК 615.3:616.12

Тетяна КОНОНЕНКО*аспірантка кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (klinlab@nuph.edu.ua)***Валентина ЧІКІТКІНА***кандидат біологічних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (valentina.chikitkina@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-8277-0388**SCOPUS:** 7801665513

Бібліографічний опис статті: Кононенко Т., Чікіткіна В. (2024). Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 137–146, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ УМОВНОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ГІПОЛІПІДЕМІЧНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ КВЕРЦЕТИНУ ТА МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Мета дослідження – експериментально обґрунтувати вибір носія для кверцетину та визначити умовнотерапевтичну дозу комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментальної гіперліпідемії.

Матеріали і методи. У трьох серіях експерименту на моделі гіперліпідемії, викликаній детергентом твін-80, за гіполіпідемічною дією визначали оптимальний склад твердих дисперсій кверцетину з носіями манітом з мікрокристалічною целюлозою та колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою серед співвідношень 1:1, 1:2, 1:3; умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого; гіполіпідемічний ефект комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину з визначеними носіями в дозах 100 та 200 мг/кг. Ефект досліджуваних засобів оцінювали за вмістом у сироватці крові тригліцеридів, холестерину, холестерину ЛПНЩ та холестерину ЛПВЩ.

Результати дослідження. Установлено, що за здатністю пригнічувати вияви гіперліпідемії оптимальною основою для кверцетину для внесення до складу лікарської форми доцільно вибрати колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою в найменшому співвідношенні з кверцетином 1:1. Виражені гіполіпідемічні властивості екстракту моркви посівної коренеплодів густого на рівні препарату порівняння настоянки «Равісол» достовірно проявилися в дозі 200 мг/кг та були стабільно однаковими при застосуванні найвищої досліджуваної дози – 250 мг/кг, тому для подальшого фармакологічного вивчення вибрано умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг. Найвиразнішу гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію чинять комбіновані таблетки на основі твердої дисперсії кверцетину з колідон-30 та мікрокристалічною целюлозою та екстракту моркви посівної коренеплодів густого в дозі 200 мг/кг.

Висновки. За результатами скринінгового дослідження на моделі гіперліпідемії, викликаній твіном-80, експериментально обґрунтовано склад твердої дисперсії кверцетину на основі колідону з мікрокристалічною целюлозою, який забезпечує підвищення його розчинності й біодоступності та посилення гіполіпідемічних властивостей. Встановлено умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого за гіполіпідемічною дією 200 мг/кг. Завдяки оптимально дібраному складу відбувається адитивна сумація ефектів кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого, за рахунок чого комбінований засіб не поступається відомим гіполіпідемічним препаратам порівняння – таблеткам нікотинової кислоти, настоянці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я» – за гіпотригліцеридемічною та гіпохолестеринемічною дією.

Ключові слова: кверцетин, тверді дисперсії, маніт, колідон, екстракт густий моркви посівної, скринінг, гіполіпідемічна дія.

Tetiana KONONENKO

Graduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Grigory Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (klinlab@nuph.edu.ua)

Valentyna CHIKITKINA

PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Grigory Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (valentina.chikitkina@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8277-0388

SCOPUS: 7801665513

To cite this article: Kononenko T., Chikitkina V. (2024). Eksperymentalne vyznachennia umovnoterapevtychnoi dozy novoho kombinovanoho hipolipidemichnogo zasobu na osnovi kvvertsetynu ta morkvy posivnoi koreneplodiv ekstraktu hustoho na modeli hostroi hiperlipidemii [Experimental determination of the conditionally therapeutic dose of a new combined hypolipidemic agent based on carrot root extract and quercetin on the model of acute hyperlipidemia]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 137–146, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE CONDITIONALLY THERAPEUTIC DOSE OF A NEW COMBINED HYPOLIPIDEMIC AGENT BASED ON CARROT ROOT EXTRACT AND QUERCETIN ON THE MODEL OF ACUTE HYPERLIPIDEMIA

The aim – experimental substantiation of the choice of carrier for quercetin and determination of the conditionally therapeutic dose of a combined hypolipidemic agent based on carrot seed root extract and quercetin on the model of experimental hyperlipidemia.

Materials and methods. In 3 series of experiments on the model of hyperlipidemia caused by the detergent tween-80, the optimal composition of solid dispersions of quercetin with carriers mannitol with microcrystalline cellulose and colidon-30 with microcrystalline cellulose was determined by the hypolipidemic effect in the ratios 1:1, 1:2, 1:3; conditionally therapeutic dose of carrot root extract thick; hypolipidemic effect of combined tablets based on carrot root extract thick and quercetin with certain carriers at doses of 100 and 200 mg/kg. The effect of the studied agents was evaluated by the content of triglycerides, cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol in the blood serum.

Results. It was found that in terms of the ability to suppress the manifestations of hyperlipidemia, it is advisable to choose colidon-30 with microcrystalline cellulose in the smallest ratio to quercetin 1:1 as the optimal base for quercetin for inclusion in the dosage form. The pronounced hypolipidemic properties of the extract of thick carrot root at the level of the comparison preparation "Ravisol" tincture were reliably manifested at a dose of 200 mg/kg and were consistently the same when using the highest tested dose – 250 mg/kg, so a conditionally therapeutic dose of 200 mg/kg was chosen for further pharmacological study. The most pronounced hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects are exerted by combined tablets based on a solid dispersion of quercetin with colidon and microcrystalline cellulose and thick carrot root extract at a dose of 200 mg/kg.

Conclusions. Based on the results of a screening study on a model of hyperlipidemia caused by tween-80, the composition of a solid dispersion of quercetin based on colidone with microcrystalline cellulose was experimentally substantiated, which provides an increase in its solubility and bioavailability and enhanced hypolipidemic properties. The conditionally therapeutic dose of thick carrot extract for hypolipidemic effect was established at 200 mg/kg. Due to the optimally selected composition, the effects of quercetin and thick root carrot extract are additively summed up, due to which the combined product is not inferior to the known hypolipidemic drugs of comparison: nicotinic acid tablets, Ravisol tincture and Vasostat-Zdorovyie tablets in terms of hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects.

Key words: quercetin, solid dispersions, mannitol, colidon, thick carrot seed extract, screening, hypolipidemic effect.

Вступ. Актуальність. Серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ) сьогодні є основною причиною інвалідизації та смертності й становлять третину всіх смертей у світі. За останнє десятиліття смертність від ССЗ у світі зросла на 12,5 % (Roth et al., 2017). Україна посідає одне з перших місць у Європейському регіоні за показниками смертності від захворювань серцево-судинної системи (459,48 на 100 000 населення) та друге у світі за поширеністю патологій серцево-судинної системи в населення (Sirenko, 2022).

Провідне місце серед причин ССЗ посідає атеросклероз, який є мультифакторіальним і зумов-

лює розвиток та клінічні прояви ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних захворювань, хвороб судин нижніх кінцівок (Fedorov, 2022). Головним чинником розвитку атеросклерозу та важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань є дисліпідемія, яка характеризується підвищенням вмісту в крові холестерину (далі – ХС) у складі атерогенних фракцій ліпідів – ліпопротеїдів низької щільності (далі – ЛПНЩ) та зменшенням антиатерогенної фракції – ліпопротеїдів високої щільності (далі – ЛПВЩ). Накопичення в крові окиснених ЛПНЩ з подальшим їх відкладенням на судинній стінці вважається морфологічною основою звуження

судин, що призводить до атеросклерозу (Borghì et al., 2022; Berberich, Hegele, 2022).

Сучасна фармакокорекція дисліпідемії полягає в застосуванні різних груп гіполіпідемічних препаратів: інгібітори синтезу холестерину – статини; інгібітори всмоктування холестерину в кишечнику – езетиміб; інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (інгібітори PCSK9), які націлені на білок, що бере участь у контролі рівню ЛПНЩ – алірокумаб, еволокумаб, бокоцизумаб; посилювачі катаболізму тригліцеридів – фібрати; засоби, що знижують утворення ЛПНЩ і ЛПДНЩ – похідні ніотинової кислоти та препарати на основі омега-3-поліненасичених жирних кислот; секвестранти жовчних кислот (Karantas et al., 2021; Mitchenko, Lutai, 2020).

Слід зазначити, що більшість з указаних препаратів є імпортованими, недоступними значній кількості пацієнтів через їх високу вартість та, окрім ефективності, мають негативні наслідки й побічні ефекти, що свідчить про необхідність і доцільність розробки нових лікарських засобів для нормалізації ліпідного профілю на основі рослинної сировини (Ward, Watts, Eckel, 2019). Терапія дисліпідемії за допомогою фітотерапії відіграє важливу роль, оскільки її можна застосовувати за умови лікувально-профілактичного режиму в комплексному лікуванні атеросклерозу, хронічний перебіг якого потребує довготривалого безпечного лікування. Як порівняти із синтетичними препаратами, лікарські рослини доступні, малотоксичні, чинять м'яку дію, можуть тривалий час застосовуватися без істотних побічних ефектів, добре поєднуються із синтетичними лікарськими засобами, посилюючи їх терапевтичний ефект (Korniiievskiy, Kraidashenko, Krasko, 2017).

У цьому аспекті перспективною є розробка комбінованого гіполіпідемічного лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів (*Daucus carota subsp. sativus L.*) та природного біофлавоноїду кверцетину.

За хімічним складом коренеплоди моркви посівної містять комплекс біологічно активних речовин: фенольні сполуки, флавоноїди, каротиноїди α - і β -каротин, лютеїн, зеаксантин, антоціани, рибофлавін, тіамін, аскорбінову кислоту, ніацин і токоферол та інші, які зумовлюють широкий спектр їх фармакологічної дії (Pavlyuk et al., 2015). Лікувальні властивості плодів моркви науковці вивчають давно, але на фармацевтичному ринку України представлено лише препарати для фармакотерапії захворювань сечовидільної системи, печінки та жовчовивідних шляхів (Уролесан, Урохолум, Холелесан), до складу яких входять рідкі екстракти з плодів моркви дикої.

Кверцетин виявляє виражені антиоксидантні, протизапальні, протиульцерогенні, кардіо-, нефро-, радіопротекторні властивості, а його капіляростабілізувальна дія є основною в ін'єкційній лікарській формі кверцетину «Корвітин®», який застосовується в комплексній терапії гострого порушення коронарного й мозкового кровообігу та інфаркту міокарда (Zupanets et al., 2020).

Проте створення препаратів на основі кверцетину, який погано розчиняється в кислих та основних середовищах, в етанолі та воді очищеній, слабо абсорбується в шлунково-кишковому тракті, досить обмежене. З огляду на це, науковці Національного фармацевтичного університету (НФаУ) розробляють нові лікарські форми на основі кверцетину з підвищеною розчинністю та біодоступністю. Враховуючи попередній досвід створення твердих дисперсій з кверцетином (Ruban et al., 2021), на кафедрі заводської технології ліків НФаУ за допомогою нового технологічного підходу отримано зразки твердих дисперсій кверцетину на основі різних носіїв та комбіновані таблетки на їх основі й екстракту моркви посівної коренеплодів густого.

Мета роботи – експериментально обґрунтувати вибір носія для кверцетину та визначити умовнотерапевтичну дозу комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментальної гіперліпідемії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 220–240 г, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. Проект плану дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 7 від 20.10.2022 р.). Тварин утримували відповідно до чинних правил в умовах віварію за температури повітря в приміщенні 21–24°C, вологості не більш ніж 60–70 %, на стандартному харчуванні та воді – ad libitum. Перед початком експерименту щури проходили акліматизацію впродовж 7 діб в умовах кімнати для проведення випробувань.

Як препарати порівняння (ПП) використовували стандартні гіполіпідемічні препаратами з різними механізмами дії – таблетки «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин, серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) у дозі 5 мг/кг, таблетки ніотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) у дозі 180 мг/кг, настоянку «Равісол» (серія UA/9617/01/01, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна) у дозі 360 мг/кг.

Дози препаратів порівняння розраховували, враховуючи коефіцієнти видової чутливості людини та щурів. Згідно з інструкцією до медичного застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» максимальна добова доза препарату для людини при монотерапії становить 80 мг, для щурів – 5 мг/кг (Yang et al., 2019). Максимальна добова доза таблеток ніотинової кислоти для лікування атеросклерозу становить 3 000 мг, доза для щурів – 180 мг/кг (Lyseng-Williamson, 2010). Дозу настоянки «Равісол» 360 мг/кг обрано за результатами фармакологічного дослідження засобу, що наведено в опису до патенту України на корисну модель «Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини» (Patent of Ukraine for a utility model, 2009).

Гіполіпідемічні властивості зразків засобів досліджували на моделі гіперліпідемії, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення твіну-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла тварини. На тлі уведення детергенту відбувається швидко (через 8–10 год) збільшення рівня ліпідів у крові, особливо тригліцеридів (ТГ), і зниження ЛПВЩ (Dub, Klishch, Vronska, 2018).

Досліджувані субстанції вводили профілактично внутрішньошлунково протягом 2 тижнів до ін'єкції твіну-80. Через 8 год після введення твіну-80 тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним інгаляційним наркозом, проводили забір крові та отримували сироватку крові для біохімічних досліджень.

Для оцінки гіполіпідемічної дії в сироватці крові тварин визначали вміст загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності

(ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою діагностичних наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна.

У дослідженні проведено 3 серії фармакологічного скринінгу.

У I серії визначали оптимальний склад твердих дисперсій (ТД) кверцетину з носіями манітом з мікрокристалічною целюлозою та колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою серед співвідношень 1:1, 1:2, 1:3 за гіполіпідемічною дією (табл. 1).

Експериментальну дозу досліджуваних ТД кверцетину вибрано на підставі раніше отриманих результатів при вивченні антигіперглікемічної дії ТД кверцетину з полівінілпіролідом та гідроксипропілметилцелюлозою, вона становить 50 мг/кг (Ruban et al., 2021).

Тварин розподіли на групи: 1 – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно); 3 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили кверцетин у дозі 50 мг/кг; 4–6 – тварини, яким вводили ТДМ1, ТДМ2, ТДМ3 у дозі 50 мг/кг; 7–9 – тварини, яким вводили ТДК1, ТДК2, ТДК3 у дозі 50 мг/кг; 10 – тварини, яким вводили препарат порівняння таблетки «Вазостат-Здоров'я» у дозі 5 мг/кг.

У II серії визначали умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого (ЕМПКГ) за гіполіпідемічною дією. Діапазон доз ЕМПКГ для скринінгового дослідження – 100, 150, 200 та 250 мг/кг – вибрано на підставі експериментальних даних щодо антиоксидантної, гепато- та нефропротекторної активності насіння й екстрактів коренеплодів моркви посівної (Kong et al., 2021; Sodimbaku et al., 2016).

До експерименту внесли групи тварин: 1 – ІК; 2 – КП; 3–6 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили ЕМПКГ у дозах 100, 150, 200 та 250 мг/кг; 7 – тварини, яким вводили препарат порівняння – настоянку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

У III серії досліджували гіполіпідемічний ефект комбінованих таблеток (КТ) на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та ТД кверцетину (КТ № 1 і КТ № 2) із визначеними носіями в дозах 100 та 200 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 1

Склад досліджуваних зразків твердих дисперсій кверцетину

ТДМ1	ТД кверцетин + маніт з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:1
ТДМ2	ТД кверцетин + маніт з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:2
ТДМ3	ТД кверцетин + маніт з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:3
ТДК1	ТД кверцетин + колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:1
ТДК2	ТД кверцетин + колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:2
ТДК3	ТД кверцетин + колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:3

Тварин розподіли на групи: 1 – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньочеревинно); 3, 4 – тварини, яким вводили КТ № 1 у дозах 100 та 200 мг/кг; 5, 6 – тварини, яким вводили КТ № 2 у дозах 100 та 200 мг/кг; 7–9 – тварини, яким вводили препарати порівняння таблетки «Вазостат-Здоров'я» в дозі 5 мг/кг, настоянку «Равісол» у дозі 360 мг/кг та таблетки нікотинової кислоти в дозі 180 мг/кг.

Таблиця 2

Склад досліджуваних зразків комбінованих таблеток на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого

КТ № 1	ТД кверцетину з манітом та МКЦ-102
	Екстракт моркви посівної коренеплодів густий з МКЦ-102
КТ № 2	ТД кверцетину з колідонум та МКЦ-102
	Екстракт моркви посівної коренеплодів густий з МКЦ-102

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки ($M \pm m$) за t-критерієм Стьюдента з використанням пакету програм «Statistica 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення.

У I серії дослідження експериментальна модель гіперліпідемії, викликана введенням твіну-80, у тварин групи КП характеризувалася достовірною гіпертригліцеридемією – вміст ТГ підвищувався на 97 %

($p < 0,001$) та збільшенням ХС ЛПНЩ на 63,7 % ($p < 0,001$), унаслідок чого відбувалося підвищення вмісту загального ХС на 33 % ($p < 0,001$), що засвідчило відтворюваність модельної патології (табл. 3). Рівень ХС ЛПВЩ, що здійснюють зворотний транспорт холестерину до печінки, залишався майже на рівні ІК, оскільки в експерименті застосовували одноразове введення детергенту, який стимулює синтез ліпідів у печінці та мобілізацію триацилгліцеридів із жирових депо.

Кверцетин за умови профілактичного уведення достовірно знижував рівень ТГ на 13,0 % ($p < 0,05$), як порівняти з групою КП, проте показник був статистично значущо вищим за рівень ІК та ПП таблеток «Вазостат-Здоров'я». Під його дією вміст ХС ЛПНЩ та загального ХС вірогідно знижувався на 17,3 % ($p < 0,05$) та 9,86 % ($p < 0,05$), як порівняти з КП, відповідно, однак показники не досягали фізіологічного рівня й також поступалися таблеткам «Вазостат-Здоров'я».

Отже, за отриманими даними, кверцетин проявляв помірну гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію. Щодо рівня ХС ЛПВЩ, то введення кверцетину показало його незначне підвищення й відсутність статистичної різниці зі значенням КП (табл. 3).

Застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» супроводжувалося суттєвим зниженням ТГ, ХС ЛПНЩ і загального ХС на 41,8 % ($p < 0,001$), 31,4 % ($p < 0,001$) і 20,4 % ($p < 0,001$) відповідно та аналогічним кверцетину недостовірним зростанням рівня ХС ЛПВЩ, що узгоджується з даними літератури щодо гіполіпідемічної дії симвастатину, яка реалізується

Таблиця 3

Гіполіпідемічна дія твердих дисперсій кверцетину за умови гіперліпідемії, викликаної твіном-80, ($M \pm m$), $n=7$

Серія I				
Показник	ТГ, ммоль/л	Загальний ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
ІК	0,74±0,04	2,21±0,09	1,10±0,07	0,34±0,08
КП	1,46±0,05*	2,94±0,08*	1,85±0,09*	0,31±0,05
Кверцетин, 50 мг/кг	1,27±0,06**/**s	2,65±0,08**/**s	1,56±0,06**/**s	0,44±0,06
ТДМ1, 50 мг/кг	1,17±0,06**/**s	2,59±0,07**s	1,47±0,05**/**s	0,46±0,08
ТДМ2, 50 мг/кг	1,20±0,05**/**s	2,64±0,06**s	1,51±0,07**/**s	0,40±0,06
ТДМ3, 50 мг/кг	1,21±0,07**/**s	2,66±0,09**s	1,49±0,05**/**s	0,48±0,08
ТДК1, 50 мг/кг	0,96±0,05**kd	2,37±0,05**kd	1,25±0,05**kd	0,46±0,07
ТДК2, 50 мг/кг	0,99±0,07**kd	2,40±0,04**kd	1,31±0,06**kd	0,48±0,07
ТДК3, 50 мг/кг	0,97±0,06**kd	2,39±0,08**kd	1,29±0,07**kd	0,42±0,05
Таблетки «Вазостат-Здоров'я», 5 мг/кг	0,85±0,05**kd	2,34±0,06**kd	1,27±0,07**kd	0,46±0,07

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно даних ІК; ** – $p < 0,05$ відносно даних КП; k – $p < 0,05$ відносно даних субстанції кверцетину; s – $p < 0,05$ відносно даних таблеток «Вазостат-Здоров'я»; d – $p < 0,05$ відносно даних ТДМ1.

шляхом інгібування печінкового ферменту ГМК-Ко-А-редуктази, завдяки чому обмежується швидкість синтезу холестерину та збільшується рецептор-опосередкований катаболізм ЛПНЩ, відбувається зниження рівня ТГ і помірне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ (Owens, Byrnes, Mackman, 2014) (табл. 3).

Профілактичне застосування ТД кверцетину з манітом та колідоном протягом 2 тижнів показало їх різний вплив на розвиток гіперліпідемії.

ТД кверцетину з манітом в усіх трьох співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:3 пригнічували розвиток тригліцеридемії на 19,9 ($p < 0,01$), 17,8 ($p < 0,01$) та 17,1 % ($p < 0,05$) відповідно на рівні кверцетину. За вираженістю гіпотригліцеридемічного ефекту ТД кверцетину з манітом статистично значущо поступалися ПП таблеткам «Вазостат» (табл. 3). Рівень ХС ЛПНЩ під впливом ТД кверцетину з манітом знижувався, як порівняти з показником групи КП, на 20,5 % ($p < 0,01$), 18,4 % ($p < 0,05$) та 19,5 % ($p < 0,01$) відповідно, а вміст загального ХС – на 11,9 % ($p < 0,01$), 10,2 % ($p < 0,05$), 9,52 % ($p < 0,01$) відповідно.

Наведені зміни статистично не відрізнялися від показників групи кверцетину, однак за ступенем зниження ці атерогенні показники вірогідно поступалися гіполіпідемічному ефекту ПП «Вазостат-Здоров'я» й не нормалізувалися до рівня ІК, подібно до дії кверцетину. Вміст ХС ЛПВЩ під впливом ТД кверцетину з манітом також не набував достовірних відмінностей, як порівняти з ІК та КП (табл. 3).

Отже, за умови застосування ТД кверцетину з манітом у співвідношеннях 1:1, 1:2 та 1:3 показники ліпідного профілю ТГ, ХС ЛПНЩ, загального ХС та ХС ЛПВЩ були зіставними з даними групи тварин, що отримували нативну субстанцію кверцетину. Вищевикладене дає змогу припустити, що використання ТД на основі маніту не впливає на біодоступність кверцетину і, як наслідок, не підвищує його гіполіпідемічну активність.

Профілактичне введення ТД кверцетину з колідоном протягом двох тижнів запобігало розвитку дисліпідемії, спричиненої детергентом твін-80, і супроводжувалось достовірними корегувальними змінами всіх досліджуваних показників. Виражений вплив встановлено щодо ТГ, рівень яких під дією ТД кверцетину з колідоном в усіх співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:3 достовірно знижувався, як порівняти з КП, на 34,3 % ($p < 0,001$), 32,2 % ($p < 0,001$) та 33,6 % ($p < 0,001$) відповідно, що, можливо, опосередковано свідчить про уповільнення ліполізу в жировій тканині внаслідок підвищеного надходження кверцетину зі шлунково-кишкового тракту в кров. За виявленою гіпотригліцеридемічною дією ТД кверцетину

з колідоном не відрізнялися від таблеток «Вазостат-Здоров'я» й достовірно перевищували ефективність кверцетину та ТД з манітом (табл. 3).

На фоні введення ТД кверцетину з колідоном реєстрували достовірне зниження вмісту ХС ЛПНЩ на 32,4 % ($p < 0,001$), 29,2 % ($p < 0,001$), 30,3 % ($p < 0,001$), що відповідало значенню ПП таблеткам «Вазостат-Здоров'я» і було статистично виразнішим, як порівняти з кверцетином, та ТД кверцетину з колідоном. Крім того, у крові щурів, які отримували ТД кверцетину з колідоном, зменшувалася концентрація загального ХС на 19,4 % ($p < 0,001$), 18,4 % ($p < 0,001$) та 18,7 % ($p < 0,001$) до рівня ПП й інтактних тварин. Встановлені зміни можуть свідчити про посилення гіпохолестеринемічної дії кверцетину за умови застосування вказаної основи.

Слід зазначити, що гіполіпідемічний ефект ТД кверцетину з колідоном був приблизно однаковим за виразністю в усіх досліджуваних співвідношеннях та достовірно перевершував дію кверцетину та ТД кверцетину з манітом. За умови застосування ТД кверцетину з колідоном вміст ХС-ЛПВЩ у сироватці крові відповідав такому ПП (табл. 3).

Аналіз отриманих даних свідчить про збільшення біодоступності та можливу пролонгацію дії кверцетину за умови застосування його ТД з колідоном, що підтверджується більш вираженими гіполіпідемічними та антиатерогенними властивостями, які, за даними літератури, пов'язують зі здатністю не тільки запобігати окисному пошкодженню ендотеліальних клітин унаслідок гальмування утворення окисних модифікацій ЛПНЩ, а й зменшувати утворення пінистих клітин і сприяти видаленню холестерину з них, що потенційно зупиняє прогресування атеросклерозу. Цей ефект кверцетину, зокрема, опосередкований посиленням регуляції переносника холестерину ABCA1 та фактору транскрипції PPAR γ (Papakriakopoulou et al., 2022; Huwait et al., 2021).

Отже, враховуючи приблизно однаковий ступінь нівелювання проявів гіперліпідемії за умови застосування всіх співвідношень ТД кверцетину з колідоном, оптимальною основою для кверцетину для внесення до складу лікарської форми доцільно вибрати колідон-30 у найменшому співвідношенні з кверцетином 1:1.

Визначення найбільш ефективної дози ЕМПКГ також проводили на моделі твінової гіперліпідемії. У крові тварин, яким вводили твін-80, встановлено вірогідні зміни показників ліпідного профілю, як порівняти з ІК, що за спрямуванням були аналогічними значенням групи КП І серії дослідження (табл. 4). Зокрема, рівень ТГ збільшувався на 82,4 % ($p < 0,001$),

загального ХС – на 24 % ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – на 70,3 % ($p < 0,001$), водночас концентрація ХС ЛПВЩ дещо знижувалася, однак не достовірно (табл. 4).

У групах тварин, які отримували ЕМПКГ, виявлено дозозалежну позитивну динаміку зниження вмісту ТГ в усіх досліджуваних дозах, проте достовірні відмінності, як порівняти з групою КП, спостерігали лише за умови застосування фітоекстракту в дозах 200 (зниження на 22,6 % ($p < 0,05$)) та 250 (зниження на 20,1 % ($p < 0,05$)) мг/кг. За виразністю гіпотригліцеридемічної дії ЕМПКГ у вказаних дозах не поступався ПП настоянці «Равісол» (зниження ТГ на 37,9 % ($p < 0,001$)), тоді як ефект ЕМПКГ у дозах 100 і 150 мг/кг (12,9 ($p < 0,001$) та 15,3 % ($p < 0,05$) зниження) був суттєво нижчим за показник ПП (табл. 4).

Слід зазначити, що ЕМПКГ також продемонстрував дозозалежний гіпохолестеринемічний ефект за здатністю знижувати вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ. Профілактичне уведення ЕМПКГ у дозах 150, 200 та 250 мг/кг приводило до достовірного зниження вмісту загального ХС у сироватці крові, як порівняти з КП, на 13,7 % ($p < 0,05$), 16,7 % ($p < 0,05$) та 19 % ($p < 0,01$) відповідно, наведені зміни статистично не відрізнялися від настоянки «Равісол», тільки показник зниження ХС під дією найменшої дози ЕМПКГ 100 мг/кг був недостовірним та статистично поступався ПП (табл. 4).

Під впливом ЕМПКГ у дозах 200 та 250 мг/кг встановлено суттєве зниження проатерогенного ХС ЛПНЩ на 19,4 % ($p < 0,05$) та 21,3 % ($p < 0,05$), що збігалось з показником настоянки «Равісол» – 25,2 % ($p < 0,05$). Зміни концентрації ХС ЛПНЩ у групах, що отримували ЕМПКГ у дозах 100 та 150 мг/кг, були позитив-

ними, але не досягали статистичної значущості, як порівняти з показниками тварин з модельною патологією. Вміст антиатерогенного ХС ЛПВЩ під впливом ЕМПКГ в усіх досліджуваних дозах не набував достовірних відмінностей, як порівняти з ІК та КП (табл. 4).

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про гіполіпідемічні властивості ЕМПКГ на рівні ПП настоянки «Равісол». Результати експерименту узгоджуються з даними літератури, згідно з якими екстракти з коренеплодів моркви сприяють зниженню вмісту атерогенних холестерину та тригліцеридів у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу (Shakheel et al., 2017). Оскільки гіполіпідемічний ефект ЕМПКГ починає достовірно проявлятися в дозі 200 мг/кг та залишається стабільно однаковим при застосуванні найвищої досліджуваної дози – 250 мг/кг, для подальшого фармакологічного вивчення вибрано умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг.

Ураховуючи отримані результати, розроблено комбіновані таблетки (КТ) на основі ЕМПКГ та ТД кверцетину. На III етапі дослідження з метою більш точного визначення носіїв для покращення біодоступності кверцетину вивчали гіполіпідемічні властивості КТ на основі ЕМПКГ та ТД кверцетину як з колідомом, так і з манітом (табл. 2).

Як видно з табл. 5, у групі тварин КП на тлі одноразового уведення твіну-80 спостерігали вірогідні зміни показників ліпідного обміну, які свідчили про розвиток гіперліпідемії. Зокрема, рівень ТГ збільшувався відносно групи ІК на 53,8 %, рівень ХС – на 24,9 %, ХС ЛПНЩ – на 43,1 %, ХС ЛПВЩ залишався незмінним.

Таблиця 4

Гіполіпідемічна дія екстракту моркви посівної коренеплодів густого за умови гіперліпідемії, викликаної твіном-80, ($M \pm m$), $n = 7$

Серія II				
Показник	ТГ, ммоль/л	Загальний ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
ІК	0,68±0,06	2,04±0,11	0,91±0,08	0,57±0,06
КП	1,24±0,07*	2,63±0,10*	1,55±0,08*	0,49±0,05
ЕМПКГ, 100 мг/кг	1,08±0,05 ^R	2,33±0,12 ^R	1,36±0,09*	0,54±0,06
ЕМПКГ, 150 мг/кг	1,05±0,08 ^R	2,27±0,11**	1,31±0,08*	0,59±0,07
ЕМПКГ, 200 мг/кг	0,96±0,07**	2,19±0,12**	1,25±0,09 ^R **	0,64±0,07
ЕМПКГ, 250 мг/кг	0,98±0,06**	2,13±0,10**	1,22±0,08 ^R **	0,61±0,06
Настоянка «Равісол», 360 мг/кг	0,77±0,05**	1,95±0,11**	1,16±0,07 ^R **	0,54±0,07

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно даних ІК; ** – $p < 0,05$ відносно даних КП; R – $p < 0,05$ відносно даних настоянки «Равісол».

Гіполіпідемічна дія комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та твердих дисперсій кверцетину на моделі гіперліпідемії, викликаній твіном-80, (M t) n = 7

Серія III				
Показник	ТГ, ммоль/л	Загальний ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
ІК	1,17±0,08	2,29±0,10	1,16±0,13	0,49±0,07
КП	1,80±0,12*	2,86±0,15*	1,66±0,18*	0,38±0,05
КТ №1, 100 мг/кг	1,56±0,24	2,52±0,18	1,44±0,21	0,37±0,05
КТ №1, 200 мг/кг	1,33±0,20	2,43±0,20	1,31±0,20	0,38±0,03
КТ №2, 100 мг/кг	1,41±0,17	2,41±0,15	1,28±0,14	0,36±0,02
КТ №2, 200 мг/кг	1,15±0,11**	1,85±0,17**	1,22±0,11	0,41±0,03
Таблетки нікотинової кислоти, 180 мг/кг	1,04±0,12**	1,71±0,10**	1,38±0,15	0,44±0,04
Таблетки «Вазостат-Здоров'я», 5 мг/кг	0,92±0,10**/R	2,28±0,10**	0,94±0,14**	0,39±0,06
Настоянка «Равісол», 360 мг/кг	1,24±0,10**	1,91±0,13**	1,19±0,05**	0,31±0,02

Примітки: * – p<0,05 відносно даних ІК (p<0,05); ** – p<0,05 відносно даних КП; R – p<0,05 відносно даних настоянки «Равісол».

За умови профілактичного уведення комбінованих таблеток найбільш виражений нормалізувальний вплив встановлено в групі тварин, що отримували КТ № 2 у дозі 200 мг/кг, складовими компонентами якої є ТД кверцетину з колідомом. Цей вплив проявився достовірним зниженням показників ліпідного спектра крові ТГ на 36,1 % (p<0,01) і загального ХС на 35,3 % (p<0,001) та позитивну тенденцію до зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 26,5 % (t = 2,1).

Суттєвих змін за умови застосування КТ № 2 у дозі 100 мг/кг та КТ № 1 у дозах 100 та 200 мг/кг виявлено не було (табл. 5).

Серед ПП найвиразніший гіпотригліцеридемічний вплив встановлено при застосуванні таблеток «Вазостат-Здоров'я» (зниження на 48,9 % (p<0,001)), який був зіставним з таким КТ № 2 у дозі 200 мг/кг та достовірно перевершував зазначений ефект настоянки «Равісол».

За здатністю пригнічувати розвиток гіперліпідемії КТ № 2 у дозі 200 мг/кг не поступалися ПП таблеткам нікотинової кислоти, настоянці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я». Крім того, за застосування таблеток нікотинової кислоти, на відміну від КТ № 2 та інших ПП, зменшення рівня ХС ЛПНЩ не було достовірним, що пояснюється механізмом дії нікотинової кислоти, у якому переважає вплив на вміст ТГ (табл. 5).

Отже, за результатами цієї серії дослідження найвиразнішу гіполіпідемічну дію чинять КТ у складі ТД кверцетину з колідомом та екстракту моркви

посівної коренеплодів густого в дозі 200 мг/кг, що дає змогу обрати дозу 200 мг/кг як умовнотерапевтичну для подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу.

Аналізуючи результати всіх експериментів, можна підсумувати, що виражена гіпотригліцеридемічна та гіпохолестеринемічна дія комбінованих таблеток з ЕМПКГ і кверцетином на основі колідону зумовлена адитивною сумацією ефектів обох компонентів.

Висновки.

1. За результатами скринінгового дослідження на моделі гіперліпідемії, викликаній твіном-80, експериментально обґрунтовано склад твердої дисперсії кверцетину на основі колідону з мікрокристалічною целюлозою, який забезпечує підвищення його розчинності й біодоступності та посилення гіполіпідемічних властивостей.

2. Встановлено умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого за гіполіпідемічною дією 200 мг/кг.

3. Завдяки оптимально дібраному складу відбувається адитивна сумація ефектів кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого, завдяки чому комбінований засіб у дозі 200 мг/кг не поступається відомим гіполіпідемічним препаратам таблеткам нікотинової кислоти, настоянці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я» за гіпотригліцеридемічною та гіпохолестеринемічною дією.

ЛІТЕРАТУРА

- Berberich A.J., Hegele R.A. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*. 2022. 43(4). P. 611–653. doi: 10.1210/edrv/bnab037.
 Borghi C., Fogacci F., Agnoletti D., Cicero A.F.G. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022. 29(3). P. 221–230. doi: 10.1007/s40292-022-00507-8.

Huwait E.A., Saddeek S.Y., Al-Massabi R.F., Almowallad S.J., Pushparaj P.N., Kalamegam G. Antiatherogenic Effects of Quercetin in the THP-1 Macrophage Model In Vitro, With Insights Into Its Signaling Mechanisms Using In Silico Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.698138/full> doi: 10.3389/fphar.2021.698138.

Karantas I. D., Okur M. E., Okur N. Ü., Siafaka P. I. Dyslipidemia Management in 2020: An Update on Diagnosis and Therapeutic Perspectives. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2021. 21(5). P. 815–834. doi: 10.2174/1871530320666200810144004.

Kong X., Liang W., Li X., Qiu M., Xu W., Chen H. Characterization of an Acidic Polysaccharides from Carrot and Its Hepatoprotective Effect on Alcoholic Liver Injury in Mice. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. 18(8). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.202100359> doi: 10.1002/cbdv.202100359.

Lyseng-Williamson K. A. Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*. 2010. 10(4). P. 253–260. doi: 10.2165/11202560-000000000-00000.

Owens A. P., Byrnes J. R., Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2014. 24(3). P. 95–98. doi: 10.1016/j.tcm.2013.07.003.

Papakyriakopoulou P., Velidakis N., Khattab E., Valsami G., Korakianitis I., Kadoglou N.P. Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. 15(8). 1019 https://www.researchgate.net/publication/362791415_Potential_Pharmaceutical_Applications_of_Quercetin_in_Cardiovascular_Diseases doi: 10.3390/ph15081019.

Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I., Gorka B., Wiczorek P.P., Novikov V. A Study of the Chemical composition and biologic al activity of extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) seeds waste. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. 6 (2). P. 603–611.

Roth G.A., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 70. P. 1–25.

Ruban O., Kononenko N., Kovalevska I., Chikitkina V. Screening study of the antihyperglycemic action of new solid quercetin dispersions. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. 6(34). P. 37–42.

Shakheel M.B., Saliyan T., Satish S., Hedge K. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. 3(2). P. 138–143.

Sodimbaku V., Pujari L., Mullangi R., Marri S. Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. (2016). 48(2). P. 122–127. doi: 10.4103/0253-7613.178822

Ward N.C., Watts G.F., Eckel R.H. Statin Toxicity. *Circulation Research*. 2019. 124(2). P. 328–350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782

Yang G., Han D., Ma J., Zhang X. Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin (10/10 mg) versus High Dose Statin in Dyslipidemia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iranian Journal of Public Health*. 2019. 48(8). P. 1405–1417.

Дуб А. І., Клішч І. М., Вронська Л. В., Стечишин І. П. Вплив нової фітокомпозиції на спектр ліпідів крові на моделі гіперліпідемії в щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. 4–5(60). С. 32–37.

Зупанець І. А., Голубовська О. А., Шкурба А. В., Шебеко С. К., Шаламай А. С. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. *Український Медичний Часопис*. 2020. 2 (136), Т. 1 – III/IV. С. 75–78. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.177136

Фітоterapia в кардіології : навчальний посібник / Ю. І. Корнієвський та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2017. 470 с.

Мітченко О. І., Лутай М. І. Рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій. Київ, 2020. 48 с.

Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. 2 (258). С. 11–14.

Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини : пат. 44193 України на корисну модель : МПК А 61 К 36/00, А 61 Р 35/00. № u 200903174 ; заявл. 03.04.2009 ; опубл. 25.09.09, Бюл. № 18. 4 с.

Федоров С. В. Ішемічна хвороба серця – основна причина смертності хворих на серцево-судинні захворювання. *Ліки України*. 2022. 2(258). С. 15–17.

REFERENCES

Berberich, A.J., & Hegele, R.A. (2022). A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, 43(4), 611–653. doi: 10.1210/edrv/bnab037.

Borghini, C., Fogacci, F., Agnoletti, D., & Cicero, A.F.G. (2022). Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 29(3), 221–230. doi: 10.1007/s40292-022-00507-8.

Dub, A. I., Klishch, I. M., Vronska, L. V., & Stechyshyn, I. P. (2018). Vplyv novoi fitokompozitsii na spektr lipidiv krovi na modeli hiperlipidemii v shchuriv [Effect of a new phytocomposition on the blood lipid spectrum in a model of hyperlipidemia in rats]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 4–5(60), 32–37. [in Ukrainian].

Farmatsevtichna likuvalno-profilaktychna kompozitsiia na osnovi roslynnoi syrovyny : pat. 44193 Ukrainy na korysnu model [Pharmaceutical therapeutic and prophylactic composition based on plant material : pat. 44193 of Ukraine for utility model]: МПК А 61 К 36/00, А 61 Р 35/00. № u 200903174 [in Ukrainian].

Fedorov, S. V. (2022). Ishemichna khvoroba sertsia – osnovna prychna smertnosti khvorykh na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia [Coronary heart disease is the main cause of death in patients with cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy*, 2(258), 15–17. [in Ukrainian].

Huwait, E.A., Saddeek, S.Y., Al-Massabi, R.F., Almowallad, S.J., Pushparaj, P.N., & Kalamegam, G. (2021). Antiatherogenic Effects of Quercetin in the THP-1 Macrophage Model In Vitro, With Insights Into Its Signaling Mechanisms Using In Silico Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.698138/full> doi: 10.3389/fphar.2021.698138.

- Karantas, I.D., Okur, M.E., Okur, N.Ü., & Sifaka, P.I. (2021). Dyslipidemia Management in 2020: An Update on Diagnosis and Therapeutic Perspectives. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 21(5), 815–834. doi: 10.2174/1871530320666200810144004.
- Kong, X., Liang, W., Li, X., Qiu, M., Xu, W., & Chen, H. (2021). Characterization of an Acidic Polysaccharides from Carrot and Its Hepatoprotective Effect on Alcoholic Liver Injury in Mice. *Chemistry & Biodiversity*, 18(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202100359> doi: 10.1002/cbdv.202100359.
- Korniievskiy, Yu.I., Kraidashenko, O.V., Krasko, M.P., Bohuslavskaya, N. Yu.V., & Korniievskaya, H. (2017). Fitoterapiia v kardiologii: navch. posibnyk. [Phytotherapy in cardiology : a textbook]. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 470 p. [in Ukrainian]
- Lyseng-Williamson, K.A. (2010). Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*, 10(4), 253–260. doi: 10.2165/11202560-000000000-00000.
- Mitchenko, O.I., Lutai, M.I. (2020) *Rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannia dyslipidemii [Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemias]*. Kyiv [in Ukrainian].
- Owens, A.P., Byrnes, J.R., & Mackman, N. (2014). Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 24(3), 95–98. doi: 10.1016/j.tcm.2013.07.003.
- Papakyriakopoulou, P., Velidakis, N., Khattab, E., Valsami, G., Korakianitis, I., & Kadoglou, N.P. (2022). Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15(8), 1019. https://www.researchgate.net/publication/362791415_Potential_Pharmaceutical_Applications_of_Quercetin_in_Cardiovascular_Diseases doi: 10.3390/ph15081019.
- Pavlyuk, I., Stadnytska, N., Jasicka-Misiak, I., Goraka, B., Wiecezorek, P.P., & Novikov, V. (2015). A Study of the Chemical composition and biological activity of extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) seeds waste. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6 (2), 603–611.
- Roth, G.A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S.F., Abyu, G. et al. (2017) Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 1–25.
- Ruban, O., Kononenko, N., Kovalevska, I., & Chikitkina, V. (2021). Screening study of the antihyperglycemic action of new solid quercetin dispersions. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6(34), 37–42.
- Shakheel, M.B., Saliyan, T., Satish, S., & Hedge, K. (2017). Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 3(2), 138–143.
- Sirenko, Yu. M. (2022) Stan problemy sertsevo-sudynnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v Ukraini. [The state of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrainy*, 2 (258), 11–14 [in Ukrainian]
- Sodimbaku, V., Pujari, L., Mullangi, R., & Marri, S. (2016). Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(2), 122–127. doi: 10.4103/0253-7613.178822.
- Ward, N.C., Watts, G.F., & Eckel, R.H. (2019). Statin Toxicity. *Circulation Research*, 124(2), 328–350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
- Yang, G., Han, D., Ma, J., Zhang, X. (2019). Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin (10/10 mg) versus High Dose Statin in Dyslipidemia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iranian Journal of Public Health*, 48(8), 1405–1417.
- Zupanets, I.A., Perspektyvy vyvchennia zastosuvannia preparativ kvartsetynu v likuvanni COVID-19. [Prospects for studying the use of quercetin drugs in the treatment of COVID-19]. *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*, 2 (136), T. 1 – III/IV, 75–78. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.177136 [in Ukrainian] Holubovska, O.A., Shkurba, A.V., Shebeko, S.K., & Shalamai, A.S. (2020).

Стаття надійшла до редакції 23.04.2024.

Стаття прийнята до друку 27.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Кононенко Т.Р. – науковий пошук інформації, аналіз інформаційних джерел літератури, проведення експерименту, написання статті, резюме, висновки;

Чікіткіна В.В. – дизайн дослідження, проведення експерименту, коректування статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

valentina.chikitkina@gmail.com

UDK 615.014:615.322.451.1:582.683.2:581.43/.45

Svitlana MARCHYSHYN

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9585-1251**SCOPUS:** 6507637943**Liliia BUDNIAK**

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344**SCOPUS:** 57211323941**Liudmyla SLOBODIANIUK**

PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305**SCOPUS:** 57211311669**Olha SKRYNCHUK**

PhD (philosophiae doctor), Assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Teatralnaya Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (vasylsynchuk@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6498-3497**SCOPUS:** 57208184460**Roksolana BASARABA**

PhD (Pharmacy), Senior Lecturer Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Teatralnaya Square 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (roksishka1@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0799-7718**SCOPUS:** 57219297035**Mariana VASENDA**

PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (vasenda@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1548-0145**SCOPUS:** 57221110498

To cite this article: Marchyshyn S., Budniak L., Slobodianiuk L., Skrynychuk O., Basaraba R., Vasenda M. (2024). Vybir optymalnoho ekstahenta dlia vyluchennia biolohichno aktyvnykh spoluk iz katranu koktebel'skoho lystkiv ta koreniv [Selection of an optimal extractant for the extraction of biologically active compounds from koktebel katran leaves and roots]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 147–153, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-147>

SELECTION OF AN OPTIMAL EXTRACTANT FOR THE EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS FROM KOKTEBEL KATRAN LEAVES AND ROOTS

Actuality. In order to develop new, effective medicines, substances of natural origin are attracting attention. An important stage in the extraction of plant substances is extraction, which is determined by the general laws of mass transfer, plant cell properties, physicochemical affinity of the extractant and biologically active substances to be extracted.

Koktebel katran (*Crambe Koktebelica* (Junge) N. Busch), belonging to the genus *Crambe* L. of the cabbage family (Brassicaceae), is a promising but insufficiently studied plant. According to scientific literature, this plant has antimicrobial properties and is a source of natural antioxidants.

In Ukraine, Koktebel katran was introduced into culture by scientists from the Department of Cultural Flora of the M.M. Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv).

The aim of the study was to experimentally investigate the effect of the studied extractants on the extraction of a complex of biologically active substances: the sum of hydroxycinnamic acids, the sum of flavonoids and the sum of phenolic compounds from Koktebel katran leaves and roots.

Material and methods. *The raw materials of Koktebel katran were harvested at the experimental plots of the Department of Cultural Flora of the M. M. Gryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine in Kyiv. The material for the study was extracts obtained from the leaves and roots of Koktebel katran by extracting with the following extractants: purified water; 40 %, 50 %, 60 % and 70 % ethanol.*

When determining the optimal extractant for obtaining extracts from Koktebel katran leaves and roots, the yield of the sum of phenolic compounds, the sum of hydroxycinnamic acids and the sum of flavonoids, which were determined by the spectrophotometric method, was considered as the evaluation criterion. The extracts were obtained by maceration with periodic stirring.

Results and discussion. *The influence of the nature of the extractant on the extraction of a certain group of BAS (sum of hydroxycinnamic acids, sum of flavonoids, sum of phenolic compounds) from the leaves and roots of Koktebel katran was determined. It has been established that the highest content of the studied groups of biologically active substances (BAS) in Koktebel katran leaves and roots belongs to the sum of phenolic compounds, and the best extractant that extracts the maximum amount of BAS is 70 % and 60 % ethanol solution, respectively.*

Conclusion. *The regularity of the yield of the sum of hydroxycinnamic acids, the sum of flavonoids and the sum of phenolic compounds depending on the nature of the extractant in the preparation of extracts from Koktebel katran leaves and roots was studied. The optimal extractant for the extraction of the total complex of bioactive substances from Koktebel katran leaves and roots was selected, which is a 70 % and 60 % ethanol solution, respectively. It was found that the content of the studied bioactive substances in the extract from Koktebel katran leaves is significantly higher than in the extract from Koktebel katran roots.*

Key words: *Koktebel katran, leaves, roots, hydroxycinnamic acids, flavonoids, phenolic compounds.*

Світлана МАРЧИШИН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9585-1251

SCOPUS: 57410602600

Лілія БУДНЯК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Людмила СЛОБОДЯНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: 57211311669

Ольга СКРИНЧУК

доктор філософії, асистент кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (vasylunchuk@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6498-3497

SCOPUS: 57208184460

Роксолана БАСАРАБА

кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (roksishka1@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0799-7718

SCOPUS: 57219297035

Мар'яна ВАСЕНДА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, вул. Глибока, 19а, м. Тернопіль, Україна, 46001 (vasenda@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1548-0145

SCOPUS: 57221110498

Бібліографічний опис статті: Марчишин С., Будняк Л., Слободянюк Л., Скринчук О., Басараба Р., Васенда М. (2024). Вибір оптимального екстрагента для вилучення біологічно активних сполук із катрану коктебельського листків та коренів. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 147–153, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-147>

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ЕКСТРАГЕНТА ДЛЯ ВИЛУЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК ІЗ КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО ЛИСТКІВ ТА КОРЕНІВ

Актуальність. З метою розробки нових, ефективних лікарських засобів увагу до себе привертають субстанції природного походження. Важливою стадією отримання рослинних субстанцій є екстрагування, яке зумовлене загальними законами масообміну, властивостями рослинної клітини, фізико-хімічною спорідненістю екстрагенту та біологічно активних речовин, які вилучаються.

Катран коктебельський (*Crambe Koktebelica* (Junge) N. Busch), який належить до роду Катран (*Crambe* L.) родини капустяні (*Brassicaceae*), є перспективною, але недостатньо вивченою рослиною. За даними джерел наукової літератури, ця рослина проявляє антимікробні властивості та є джерелом природних антиоксидантів.

В Україні катран коктебельський введено в культуру науковцями відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ).

Мета дослідження – експериментальним шляхом вивчити вплив досліджуваних екстрагентів на вилучення комплексу біологічно активних речовин: суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів і суми фенольних сполук із катрану коктебельського листків та коренів.

Матеріали та методи дослідження. Сировину катрану коктебельського заготовляли на дослідних ділянках відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України в Києві. Матеріалом для досліджень були витяжки, одержані з листків і з коренів катрану коктебельського шляхом екстрагування такими екстрагентами, як вода очищена, 40 %, 50 %, 60 % та 70 % етанол.

Під час встановлення оптимального екстрагента для отримання витяжок з катрану коктебельського листків і коренів критерієм оцінювання вважали вихід суми фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів, які визначали спектрофотометричним методом. Витяжки отримували мацерацією з періодичним перемішуванням.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначено вплив природи екстрагента на вилучення певної групи БАР (суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів, суми фенольних сполук) із листків та з коренів катрану коктебельського. Встановлено, що найбільший вміст із досліджуваних груп біологічно активних речовин (БАР) у катрану коктебельського листках і коренях належить сумі фенольних сполук, а найкращим екстрагентом, який вилучає максимальну кількість БАР, є 70 % і 60 % розчин етанолу відповідно.

Висновок. Досліджено закономірність виходу суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів і суми фенольних сполук залежно від природи екстрагента при одержанні витяжок з катрану коктебельського листків та коренів. Дібрано оптимальний екстрагент для вилучення сумарного комплексу БАР із катрану коктебельського листків та коренів, яким є 70 % і 60 % розчин етанолу відповідно. Встановлено, що у витяжці з катрану коктебельського листків вміст досліджуваних БАР значно вищий, ніж у витяжці з катрану коктебельського коренів.

Ключові слова: катран коктебельський, листки, корені, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, фенольні сполуки.

Introduction. Actuality. In order to develop new, effective medicines, substances of natural origin are attracting attention. This is due to the fact that with the correct dosage, herbal remedies are affordable, characterized by low toxicity, easy absorption by the human body, the possibility of long-term use without the risk of side effects, mildness and reliability of action (Vyshnevskaya, 2008; Shostak, 2014; Budniak, 2021 a, b).

An important stage in the production of plant substances is extraction, which is determined by the general laws of mass transfer, plant cell properties, physicochemical affinity of the extractant and biologically active substances to be extracted (Shostak, 2014; Krvavych, 2016; Degtyareva, 2016).

An insufficiently studied but promising plant is the Koktebel khatran (*Crambe Koktebelica* (Junge) N. Busch) belonging to the genus *Crambe* L., family *Brassicaceae* (Prina, 2009). It is an annual or biennial herbaceous semi-rossette plant, a narrow-range endemic found in the

Karadzh mountain range near the village of Koktebel and on the coast of Koktebel Bay. Plants grow either singly or in small groups. However, studies by A. A. Ena refute the endemicity of this species (Prina, 2009; Ilyinska, 2007).

In Ukraine, Koktebel khatran was introduced into culture by scientists from the Department of Cultural Flora of the M. M. Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv) (Catalogue, 2015; Vergun, 2018).

According to scientific literature, this plant has antimicrobial properties and is a source of natural antioxidants (Pushkarova, 2016; Skrynychuk, 2019; Marchyshyn, 2020; Slobodianiuk, 2021).

The aim of the study. To study experimentally the effect of the studied extractants on the extraction of a complex of biologically active substances (BAS): the sum of hydroxycinnamic acids, the sum of flavonoids and the sum of phenolic compounds from Koktebel khatran leaves and roots.

Materials and methods. The leaves and roots of Koktebel katran were used for the study, which were harvested in the experimental plots of the Department of Cultural Flora of the M. M. Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine in Kyiv, and the following extractants: purified water, 40 %, 50 %, 60 % and 70 % water-ethanol solutions. The plant material was air-dried at room temperature (25°C) and stored in paper bags in a dry place (Slobodianiuk, 2022).

Water-ethanol and aqueous extracts were obtained by maceration with periodic stirring. The ratio of raw material: extractant was 1:10. When extracting biologically active substances (BAS) from Koktebel katran, the roots were left to infuse with the extractant for seven days; when extracting BAS from Koktebel katran leaves, the extraction time was reduced to three days.

The obtained extracts were filtered through a paper filter and condensed in a rotary evaporator at a temperature of 50–60 °C.

In determining the optimal extractant, the evaluation criterion was the yield of the sum of phenolic compounds, the sum of hydroxycinnamic acids and the sum of flavonoids, the quantitative content of which was determined by the spectrophotometric method using a UV-1800 Shimadzu spectrophotometer (Japan).

The quantitative content of the total flavonoids was determined in terms of rutin at a wavelength of 415 nm in a cuvette with a layer thickness of 10 mm; the total hydroxycinnamic acids – at a wavelength of 327 nm in terms of chlorogenic acid; the total phenolic compounds – at a wavelength of 270 nm

in terms of gallic acid (DFU, 2015; Fedosov, 2018; Savich, 2020).

Results and discussion. According to the data obtained, the highest content of the studied BAS in the leaves of Koktebel katran belongs to phenolic compounds, which were on average 4.84 and 6.75 times higher compared to hydroxycinnamic acids and flavonoids, respectively.

Fig. 1 shows the dependence of the extraction of the sum of phenolic compounds on the nature of the extractant from the leaves of Koktebel katran. It was found that the maximum yield of the sum of phenolic compounds is provided by a 60 % ethanol solution – 24.98 %.

When extracted with 70 % and 50 % ethanol solutions, 23.02 % and 22.46 % of the total phenolic compounds, respectively, are transferred to the extract. The smallest amount of the studied compounds was extracted using 40 % ethanol (21.52 %) and purified water (19.49 %).

Analyzing the effect of different extractants on the extraction of hydroxycinnamic acids from Koktebel katran (fig. 2), the following results were observed: extraction with 70 % ethanol solution allowed to extract the largest amount of these substances – 6.31 %. A significant amount of the sum of hydroxycinnamic acids (5.42 %) was also extracted with 40 % ethanol solution. When extracted with 50 % and 60 % ethanol, the amount of the studied substances was 4.97 % and 4.84 %, respectively. The lowest yield of hydroxycinnamic acids, which amounted to 1.5 %, was obtained by extraction with purified water.

Fig. 3 shows the results of the effect of the nature of the extractant on the extraction of the total flavonoids from

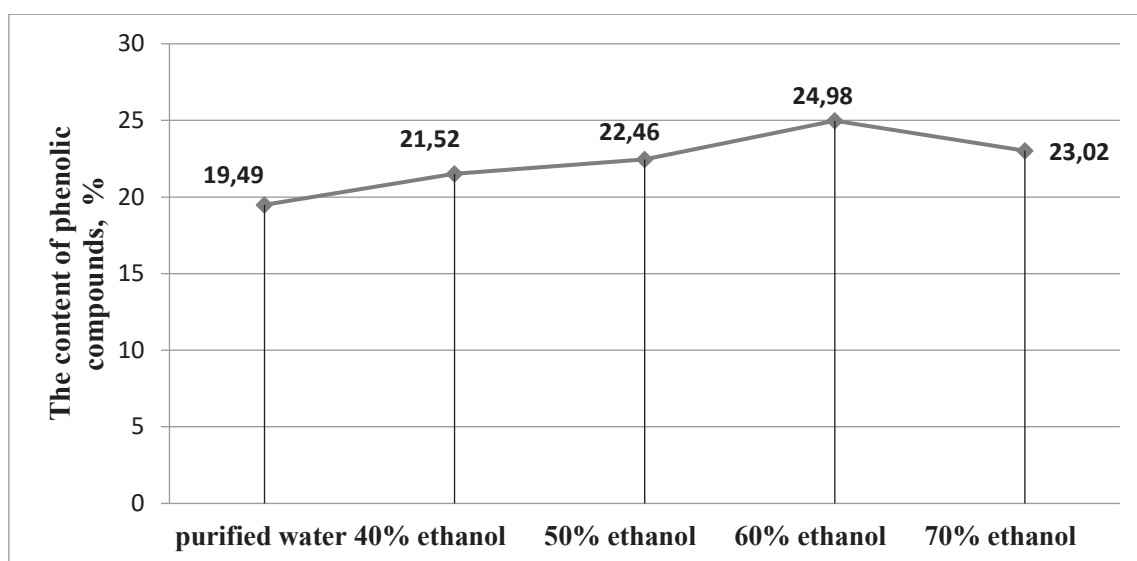


Fig. 1. Influence of the nature of the extractant on the extraction of total phenolic compounds from Koktebel katran leaves

Koktebel katan. Thus, the highest yield of total flavonoids (4.60 %) from Koktebel katan was observed in extracts obtained using 70 % ethanol solution. A good result was also obtained when using 50 % (3.99 %) and 60 % (3.39 %) ethanol. When extracted with a 40 % ethanol solution, 3.23 % of the total flavonoids were transferred to the extract. Purified water extracted the least amount of these substances (1.3 %).

We also studied the effect of the nature of the extractant on the extraction of the complex of bioactive substances from the roots of this medicinal plant. The analysis of the data obtained showed that the quantitative content of the studied bioactive substances in the roots of Koktebel katan was lower than in the leaves. Thus, the content of the sum of phenolic compounds in

the leaves of Koktebel katan was 3.5 times higher than in the roots, the sum of hydroxycinnamic acids – 5.7 times, the sum of flavonoids – 13.1 times. The results of the quantitative content of extracted BAS from Koktebel katan roots depending on the nature of the extractant are shown in fig. 4.

According to the results shown in fig. 4, we state that the highest content of extracted BAS in Koktebel katan roots belongs to the sum of phenolic compounds, the highest yield of which is provided by the use of 40 % (6.6 %) and 60 % (6.51 %) ethanol. A good result is also obtained when using 70 % and 50 % ethanol. The least amount of the studied substances was extracted with purified water (6.06 %).

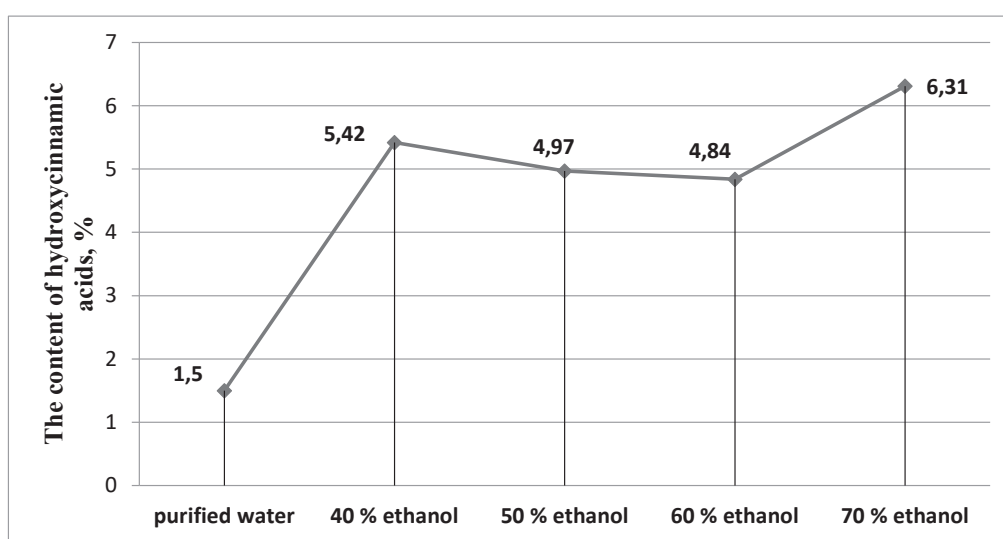


Fig. 2. Influence of the nature of the extractant on the extraction of hydroxycinnamic acids from Koktebel katan leaves

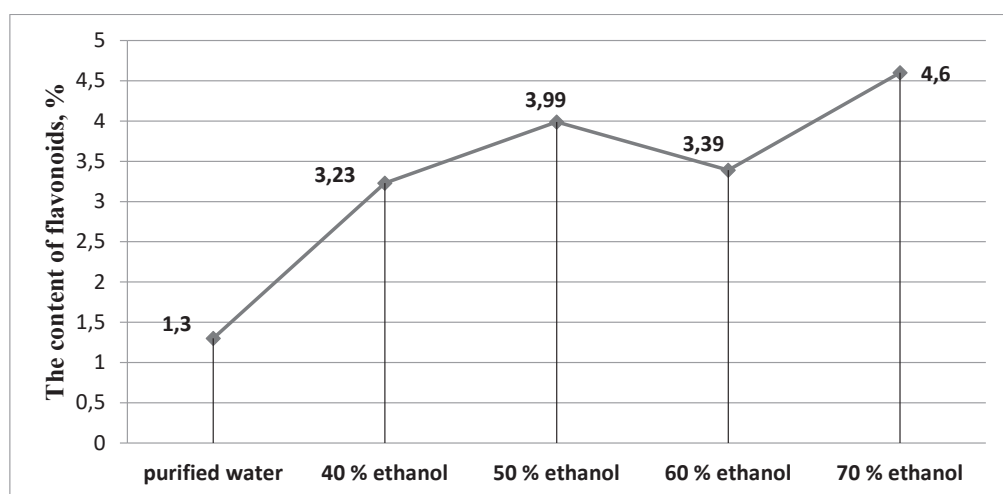


Fig. 3. Influence of the nature of the extractant on the extraction of total flavonoids from Koktebel katan leaves

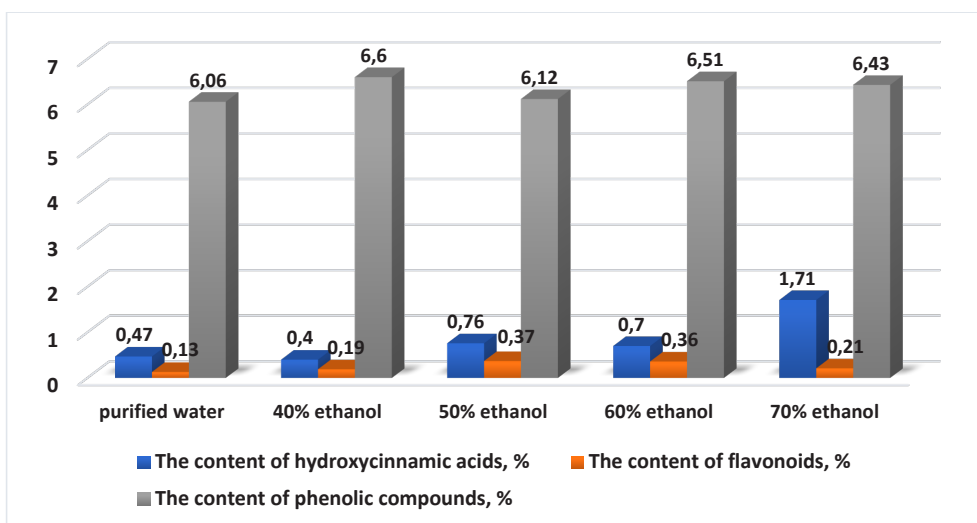


Fig. 4. The effect of the nature of the extractant on the extraction of bioactive substances (sum of hydroxycinnamic acids, sum of flavonoids and sum of phenolic compounds) from kатran of Koktebel roots

When extracting the total hydroxycinnamic acids, the best extractant was a 70 % ethanol solution, which extracted 1.71 % of these substances from the roots. The use of 50 % and 60 % ethanol extracted 0.76 % and 0.7 % of the total hydroxycinnamic acids, respectively. The least amount of hydroxycinnamic acids was transferred to the extract when using purified water and 40 % ethanol.

The highest total amount of flavonoids was extracted from Koktebel kатran roots with 50 % (0.37 %) and 60 % (0.36 %) ethanol. When using 70 % and 40 % ethanol, 0.21 % and 0.19 % of the flavonoids, respectively, were transferred to the extract. The smallest amount of the studied substances was extracted when using purified water.

Conclusion

1. The yield of the sum of hydroxycinnamic acids, the sum of flavonoids and the sum of phenolic compounds from Koktebel kатran leaves and roots was determined depending on the nature of the extractant (purified water, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % ethanol).

2. It has been proved that the content of the sum of the studied substances in Koktebel kатran leaves is much higher than in the roots.

3. The optimal extractant for the extraction of a complex of biologically active substances from Koktebel kатran leaves and roots was selected, which is 70 % and 60 % ethanol, respectively.

BIBLIOGRAPHY

- Вишневецька Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів. *Вісник фармації*. 2008. № 4. С. 33–38.
- Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77–82.
- Determination of polysaccharides in *Gentiana cruciata* L. herb / L. Budniak, L. Slobodianiuk, S. Marchyshyn, P. Ilashchuk. *Pharmacologyonline*. 2021a. № 2. P. 1473-1479.
- Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.) / L. Budniak, L. Slobodianiuk, S. Marchyshyn, E. Parashchuk *Pharmacologyonline*. 2021b. № 2. P. 1374-1382.
- Кривавич А. С. Екстрагування біологічно активних речовин з біомаси *Gladiolus Imbricatus*, культивованої в умовах *in vitro* : дис. ... канд. тех. наук : 05.17.08. Національний університет «Львівська політехніка». Львів. 2016. С. 159.
- Дегтярєва К. О., Горлачова В. І. Експериментальні дослідження з вибору оптимального екстрагенту для визначення вмісту біологічно активних речовин в ЛРС. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика, 2016. С. 332–336.
- Prina A. O. Taxonomic review of the genus *Crambe* sect. *Crambe* (*Brassicaceae*, *Brassicaceae*). *Anales del Jardín Botánico de Madrid*. 2009. Vol. 66, № 1. P. 7–24.
- Львівська А. П., Дідух Я. П., Бровдій В. М. *Crambe koktebelica* – катран коктебельський. *Екофлора України*. Київ : Фітосоціоцентр, 2007. Т. 5. С. 148–149.
- Каталог рослин відділу нових культур / Відп. ред. Д. Б. Рахметов. Київ : Фітосоціоцентр, 2015. 112 с.
- The accumulation of nutrients in under-ground parts of plants of the genus *Crambe* L. spp. / O. M. Vergun, D. B. Rakhmetov, O. V. Shymanska, V. V. Fishchenko. *Інтродукція рослин*. 2018. № 2. С. 3–11.
- Pushkarova N. O., Kalista M. S., Kharkhota M. A. Biotechnological approaches for conservation of the endangered species *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch and effect of aseptic *in vitro* cultivation on its biochemical properties. *Biotechnologia Acta*. 2016. № 4. P. 19–27.
- Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського листків. *Медицина та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2 С. 79–84.

Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. / S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9 (1). P. 14–17

HPLC analysis of amino acids content in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves original article / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, V. Kudria. *Int J App Pharm*. Vol 13, Issue 4. 2021. P. 111–116

Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method / L. Slobodianiuk, L. Budniak, H. Feshchenko, A. Sverstiuk, Y. Palaniza. *Pharmacia*. 2022. № 69 (1). P. 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>

Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., Т. 1. Харків : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.

Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук в артишоку суцвіттях, часнику листі та цибулинах. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20. № 1. С. 100–104.

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 219–224.

REFERENCES

Vyshnevskaya, L.I. (2008). Tekhnologichni doslidzhennia likarskoi roslynnoi syrovyny ta yii kompozitsii u stvorenni novykh preparativ [Technological research of medicinal plants raw materials and their compositions in the creation of new drugs]. *Herald of pharmacy*, 4, 33–38 [in Ukrainian].

Shostak, T.A., Kalynyuk, T.G., & Gudzyk, N.I. (2014). Osoblyvosti farmatsevtichnoyi rozrobky roslynnykh preparativ [Peculiarities of pharmaceutical development of herbal preparations]. *Phytotherapy. Journal*, 4, 77–82 [in Ukrainian].

Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Ilashchuk, P. (2021a) Determination of polysaccharides in *Gentiana cruciata* L. herb. *Pharmacologyonline*, 2, 1473–1479.

Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Parashchuk, E. (2021b) Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). *Pharmacologyonline*, 2, 1374–1382.

Krvavych, A.S. (2016). Extraction of biologically active substances from the biomass of *Gladiolus imbricatus* cultivated in vitro: candidate's thesis: 05.17.08. Lviv: Lviv Polytechnic National University.

Degtiareva, K.O., & Horlachova, V.I. (2016). Eksperymentalni doslidzhennia z vyboru optymalnoho ekstrakentu dlia vyznachennia vmistu biolohichno aktyvnykh rehovyn v LRS [Experimental studies on the selection of the optimal extractant for determining the content of biologically active substances in LRS]. *Coll. of science works of cooperation NMAPO named after P. L. Shupyk*, 332–336 [in Ukrainian].

Prina, A.O. (2009). Taxonomic review of the genus *Crambe* sect. *Crambe* (Brassicaceae, Brassicaceae). *Anales del Jardín Botánico de Madrid*, 66 (1), 7–24.

Ilyinska, A.P., Didukh, Y.P., Brovdiy, V.M. (2007). *Crambe koktebelica* – katan koktebel'skyi [Crambe koktebelica – Koktebelian katan]. *Ecoflora of Ukraine*. Kyiv: Fitosociotsentr, 5, 148–149 [in Ukrainian].

Rakhmetov, D.B. (ed.) (2015). *Kataloh roslyn viddilu novykh kultur* [Catalog of plants of the Department of New Crops]. Kyiv: Fitosociotsentr, 112 [in Ukrainian].

Vergun, O.M., Rakhmetov, D.B., Shymanska, O.V., & Fishchenko, V.V. (2018). The accumulation of nutrients in under-ground parts of plants of the genus *Crambe* L. *Introduction of plants*, 2, 3–11.

Pushkarova, N.O., Kalista, M.S., & Kharkhota, M.A. (2016). Biotechnological approaches for conservation of the endangered species *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch and effect of aseptic *in vitro* cultivation on its biochemical properties. *Biotechnologia Acta*, 4, 19–27.

Skrynchuk, O.Ya., Marchyshyn, S.M., & Budniak, L.I. (2019). Porivnialnyi analiz letkykh spolk katranu sertselystoho i katranu koktebel'skoho lystkiv [Comparative analysis of volatile compounds of heart-leaved tar and koktebel leaf tar]. *Medical and clinical chemistry*, 21 (2), 79–84 [in Ukrainian].

Marchyshyn, S., Skrynchuk, O., Budniak, L., & Mosula, L. (2020). Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. *The Pharma Innovation Journal*, 9 (1), 14–17.

Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Skrynchuk, O., & Kudria, V. (2021). HPLC analysis of amino acids content in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves original article. *Int. J. App. Pharm.*, 13 (4), 111–116.

Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method / L. Slobodianiuk, L. Budniak, H. Feshchenko, A. Sverstiuk, Y. Palaniza. *Pharmacia*. 2022. № 69 (1). P. 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>

(2015). State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. SE «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products». 2nd ed., T. 1. Kh.: Derzh. Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products, 1128.

Fedosov, A.I., Kyslychenko, V.S., Novosel, O.M. (2018). Vyznachennia kil'kisnoho vmistu sumy fenolnykh spolk v artyshoku sutsvittia, chasnyku lysti ta tsybulynakh [Determination of the quantitative content of the sum of phenolic compounds in artichoke inflorescences, garlic leaves and bulbs]. *Medical and clinical chemistry*, 20 (1), 100–104 (in Ukrainian).

Savych, A.O., Marchyshyn, S.M., Kravchuk, L.O. (2020). Doslidzhennia yakisnoho skladu ta kil'kisnoho vmistu flavonoidiv u zborkakh antydiabetychnykh № 3 i № 4 metodom VERKh [Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in collections of antidiabetic No. 3 and No. 4 by HPLC]. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 13 (2(33)), 219–224 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 29.03.2024.

Стаття прийнята до друку 06.05.2024.

Contribution of the authors: none.

Contribution of the authors:

Marchyshyn S. – idea, study design, revision of the article;

Budnyak L. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Slobodianiuk L. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Vasenda M. – participation in writing the article, conclusions;

Skrynchuk O. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Basaraba R. – participation in writing the article, abstracts.

E-mail address for correspondence with the authors:

marchyshyn@tdmu.edu.ua

UDC 615.15:378.22

Mariya ZARICHKOVA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Department of Organization, Economics and Pharmacy Management, The Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) is a structural unit of the National University of Pharmacy, Zahysnynykiv Ukrainy sq., 17, Kharkiv, Ukraine, 61001 (zarichkova@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7980-5669

Iryna MISHYNA

Postgraduate Student at the Department of Organization, Economics and Pharmacy Management, The Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) is a structural unit of the National University of Pharmacy, Zahysnynykiv Ukrainy sq., 17, Kharkiv, Ukraine, 61001 (irenkabest@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-3014-4506

To cite this article: Zarichkova M., Mishyna I. (2024). Doslidzhennia profesiinykh kompetentnosti fakhivtsiv farmatsii ta analiz mozhlyvosti yikh rozvytku v systemi pislidyplomnoi osvity farmatsevtiv [Research on professional competences of pharmacy specialists and analysis of the possibility of their development in the system of postgraduate education of pharmacists]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 154–164, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-154>

RESEARCH ON PROFESSIONAL COMPETENCES OF PHARMACY SPECIALISTS AND ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF THEIR DEVELOPMENT IN THE SYSTEM OF POSTGRADUATE EDUCATION OF PHARMACISTS

Actuality. In the conditions of the socio-economic crisis and martial law in Ukraine, reviewing the professional competencies of pharmacists is an important and relevant direction of research for the sustainable development of the pharmaceutical sector of the healthcare industry. The main place in this direction is occupied by professional development in the system of postgraduate education of pharmacists or lifelong learning. A modern pharmacist must meet professional competencies and take into account today's requirements for the acquisition of hard skills and soft skills for work in wartime and emergency situations, must be adaptable, flexible and able to adjust to rapidly changing population needs. This provides an opportunity to update the professional skills and practical knowledge of pharmacists regarding the use of modern technologies and the development of contemporary professional competencies, making them more in demand by employers in practical pharmacy. The updating of professional competences will allow pharmacists to respond more effectively to the needs of consumers, to improve the skills of managing stocks of drugs and medical preparations in modern conditions. Taking into account the specificity of the state of war in the educational programs for the professional development of pharmacists will help them adapt their practice to emergency situations and ensure effective pharmaceutical care for the population.

The purpose of the work. Research of professional competencies of pharmacy specialists with further analysis of the possibility of their development in the system of postgraduate education of pharmacists.

Materials and methods. The research employed general theoretical research methods including information search, analysis of literary sources, method of generalization, semantic analysis, analytical and graphical methods, as well as the sociological method of questionnaire survey (Mishra, P. et al, 2021). Google Forms (Google Inc., USA) was used for creating the questionnaire and collecting survey results.

Descriptive statistical methods and statistical inference were employed in the processing and analysis of survey data. Epitools (Ausvet Ltd., Australia) and the statistical package STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA) were used for calculations and data analysis. Additionally, auxiliary calculations and most of the graphs were created using MS Excel 2021 spreadsheet software (Microsoft Corporation, USA).

Research results. The questionnaire was aimed at researching 14 professional qualities of pharmacy specialists in three directions: the importance of qualities (characteristics) for distinguishing highly efficient performance from performance at a sufficient level; the possibility of developing a certain quality with the help of educational programs; the expediency of including a certain characteristic in the qualification requirements when recruiting personnel for the position of pharmacist.

The research demonstrates a high level of consistency among the three obtained rankings and identifies professional characteristics that were evaluated as the most significant across all research directions. These include: professional awareness, responsibility and the ability to improve qualifications. It was found that respondents tend to rate the possibility of developing the professional qualities and abilities of pharmacy workers with the help of educational programs lower than the importance of these qualities for the highly efficient performance of professional duties and the feasibility of their inclusion in the requirements for the position of a pharmacist.

Conclusion. According to the research findings, in terms of informativeness for the inclusion in the qualification requirements for the position of pharmacist, the most important professional qualities are responsibility, ability to improve qualifications, professional awareness, carefulness and accuracy, while the least important ones are purposefulness, ability to persuade and tolerance.

According to the results of the questionnaire, the ability to improve qualifications was put forward by the respondents in the first place among all professional characteristics that can be developed with the help of educational programs in the system of postgraduate education of pharmacists. The need for monitoring and updating educational programs in the system of professional development of pharmacists and other measures of continuous professional development, based on the requests of practical pharmacy, has been established.

The results of the study can be useful for developing and implementing new educational programs and professionally-oriented CPD activities in the system of continuous professional training for pharmacists. They can also be used for managing human resources in pharmaceutical organizations, enhancing personnel selection, developing effective employee development strategies and ultimately improving the level of pharmaceutical services and customer satisfaction.

Key words: continuous professional development, educational programs, hard skills, lifelong learning, pharmacist, pharmacy, pharmacy professionals, postgraduate education, professional competencies, qualification enhancement, soft skills.

Марія ЗАРІЧКОВА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри організації, економіки та управління фармацією, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, Майдан Захисників України, 17, м. Харків, Україна, 61001 (zarichkova@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7980-5669

Ірина МІШИНА

аспірантка кафедри організації, економіки та управління фармацією, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, Майдан Захисників України, 17, м. Харків, Україна, 61001 (irenkabest@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-3014-4506

Бібліографічний опис статті: Зарічкова М., Мішина І., (2024). Дослідження професійних компетентностей фахівців фармації та аналіз можливості їх розвитку в системі післядипломної освіти фармацевтів. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 154–164, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-154>

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦІЇ ТА АНАЛІЗ МОЖЛИВОСТІ ЇХ РОЗВИТКУ В СИСТЕМІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ФАРМАЦЕВТІВ

Актуальність. В умовах соціально-економічної кризи та воєнного стану в Україні перегляд професійних компетенцій фармацевтів є важливим й актуальним напрямом досліджень для сталого розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я. Головне місце в цьому напрямі посідає підвищення кваліфікації в системі післядипломної освіти фармацевтів або навчання впродовж життя. Сучасний фармацевт має відповідати професійним компетенціям та враховувати вимоги сьогодення щодо набуття *hard skills* і *soft skills* для роботи в умовах воєнного стану та надзвичайних ситуацій, повинен бути адаптивним, гнучким та адаптуватися до потреб населення, що швидко змінюються. Це дає змогу оновити професійні навички та практичні знання фармацевтів щодо використання новітніх технологій і розвитку сучасних професійних компетенцій та бути більш затребуваними серед роботодавців у практичній фармації. Актуалізація професійних компетенцій дасть змогу фармацевтам ефективніше реагувати на потреби споживачів, покращити вміння управляти запасами ліків та медичних препаратів у сучасних умовах. Врахування специфіки воєнного стану в освітніх програмах підвищення кваліфікації фармацевтів допоможе фармацевтам адаптувати свою практику до умов надзвичайної ситуації та забезпечити ефективну фармацевтичну опіку для населення.

Мета дослідження – дослідити професійні компетентності фахівців фармації з подальшим аналізом можливості їх розвитку в системі післядипломної освіти фармацевтів.

Матеріали та методи. У роботі використано загальнотеоретичні методи дослідження: інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, метод узагальнення, семантичний, аналітичний, графічний методи та соціологічний метод – анкетного опитування. Для створення опитувальника й збору результатів анкетування використано засоби сервісу Google Forms (Google Inc., USA).

При обробці та аналізі даних анкетування застосовувалися методи описової статистики та статистичного висновку. Для обчислень й аналізу даних користувалися засобами сервісу EpiTools (Ausvet Ltd., Australia), статистичного пакету STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA), частину допоміжних обчислень і більшість графіків здійснено засобами табличного процесора MS Excel 2021 (Microsoft Corporation, USA).

Результати дослідження. Анкетування спрямоване на дослідження 14 професійних якостей фахівців фармації у трьох напрямках: важливість якостей (характеристик) для розрізнення високоєфективного виконання роботи від виконання на достатньому рівні; можливість розвитку певної якості за допомогою освітніх програм професійних якостей та здібностей працівників фармації респонденти схильні оцінювати нижче, ніж важливість цих якостей для високоєфективного виконання професійних обов'язків і доцільність їх внесення до вимог на посаду фармацевта.

Показано високу узгодженість трьох отриманих ранжувань та виокремлено професійні характеристики, які оцінювалися як найвагоміші за всіма напрямками дослідження. До них належать: професійна обізнаність, відповідальність і здатність до вдосконалення кваліфікації. Виявлено, що можливість розвитку за допомогою освітніх програм професійних якостей та здібностей працівників фармації респонденти схильні оцінювати нижче, ніж важливість цих якостей для високоєфективного виконання професійних обов'язків і доцільність їх внесення до вимог на посаду фармацевта.

Висновки. За результатами дослідження встановлено, що з погляду інформативності для доцільності внесення до кваліфікаційних вимог на посаду фармацевта найважливішими є такі професійні якості, як відповідальність, здатність до вдосконалення кваліфікації, професійна обізнаність, уважність та акуратність, найменш важливими виявились цілеспрямованість, вміння переконувати, толерантність.

За результатами анкетування здатність до вдосконалення кваліфікації висунуто респондентами на перше місце серед усіх професійних характеристик, які можуть бути розвинені за допомогою освітніх програм у системі післядипломної освіти

фармацевтів. Установлено необхідність у моніторингу та оновленні освітніх програм у системі підвищення кваліфікації фармацевтів та інших заходів безперервного професійного розвитку, базуючись на запитах практичної фармації.

Результати дослідження можуть бути корисними для розробки і впровадження в систему безперервного професійного навчання фармацевтів нових освітніх програм і професійно орієнтованих заходів БПР та використанні для управління кадровими ресурсами фармацевтичних організацій, сприяючи вдосконаленню добору персоналу, розробці ефективних стратегій розвитку працівників, що сприятиме підвищенню рівня надання фармацевтичних послуг і задоволеності клієнтів.

Ключові слова: аптечний заклад, безперервний професійний розвиток, навчання впродовж життя, освітні програми, підвищення кваліфікації, післядипломна освіта, професійні компетентності, фармацевт, фахівці фармації, hard skills, soft skills.

Introduction. Actuality. Over the past decades, there have been global reforms in healthcare professional education aimed at implementing competency-based education and training (CBET). This approach enhances the workforce potential in the pharmaceutical sector (Arakawa N. et al, 2020; Udoh A. et al, 2021; Bates I. et al, 2023). Competency-based education emphasizes students' progress in line with contemporary societal demands (Bajis D. et al, 2020; Chen A.M.H. et al, 2024). Continuous professional development, including lifelong learning, is crucial for maintaining pharmacists' professional competence and improving the quality of pharmaceutical care provided to the population (Ballaram, S. et al, 2024). This requires pharmacists to possess a diverse range of skills and knowledge to remain competitive and respond to labor market challenges.

Analyzing the literature, we found that the concept of competency was introduced in the 1960s (Ross S. et al, 2018; Arakawa N. et al, 2020). The importance and usefulness of competencies in the pharmacy profession are determined by the International Pharmaceutical Federation (FIP), including the development of the Global Competency Framework (GbCF) in 2012 (Pharmacy Education Taskforce. A global competency framework: version 1, FIP, 2012) and the publication of the Pharmaceutical Workforce Development Goals (FIP, 2016).

Competency is defined as “a core characteristic of an individual that is related to effective performance”. Competencies encompass knowledge, skills, attitudes and behaviors required for a pharmacy professional to maintain effective performance (A global competency framework: version 1, FIP, 2012). The Competency Framework (CF) represents a comprehensive set of required competencies and related behavioral descriptions, identified as key to successful performance in a specific field or practice (FIP Global Competency Framework (GbCFv2) handbook, FIP, 2023). Understanding the skills and competencies necessary for healthcare professionals is crucial to ensure that educational experiences and programs are structured to prepare future pharmacy professionals for contemporary healthcare challenges. Additionally, identifying the desired skills in specific healthcare disciplines will facilitate efforts to optimize the roles and responsibilities

of professionals within the healthcare system (Batt A.M. et al, 2019; Mills J.A. et al, 2020).

One of the three key objectives of the WHO Global Strategy is “to optimize the performance, quality, and impact of the health workforce through evidence-informed policies on human resources for health”. In alignment with the United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) for 2030, pharmacists must be adaptive, flexible and capable of advancing their practice (Global strategy on human resources for health: workforce 2030, World Health Organization, 2016).

Analysis of the literature indicates that significant attention is given to the competency-based approach in pharmaceutical education in Ukraine. Researchers such as Kotvitska A. and Volkova A. note that the implementation of national strategies to improve population well-being is a key approach to reforming public policy in various countries. They emphasize that socio-economic factors determine living conditions and people's health (Kotvitska A. et al, 2021). The essence and structure of the professional competence of future pharmacy specialists have been studied by Kovalchuk I. (Kovalchuk I.S. et al, 2021). Researchers such as Tolochko V., Zarichkova M., Artyukh T., and Adonkina V. have studied the professional activities of pharmacy specialists in modern conditions and the development of educational program components (Zarichkova M.V. et al, 2024). The scientific and applied foundations for the implementation of innovative educational technologies in the training of pharmacy specialists have been examined by Goryacha L. (Goryacha L.O., 2021). Additionally, researchers like Kozyreva O., Posilkina O., and Bratishko Y. have conducted studies dedicated to the development of principles for managing the socially responsible activities of pharmaceutical companies, which is a crucial condition for improving the quality, efficiency, and accessibility of pharmaceutical services for the population (Kozyreva O. et al, 2021).

Updating professional competencies will enable pharmacists to respond more effectively to consumer needs and improve skills in managing drug and medical supply inventories under current conditions. Considering the specifics of martial law in continuing education programs for pharmacists will help them adapt their practice to emergency situations and provide

effective pharmaceutical care to the population, making our research particularly relevant in today's context.

The purpose of the work. Research of professional competencies of pharmacy specialists with further analysis of the possibility of their development in the system of postgraduate education of pharmacists.

Materials and methods. The research employed general theoretical research methods including information search, analysis of literary sources, method of generalization, semantic analysis, analytical and graphical methods, as well as the sociological method of questionnaire survey (Mishra, P. et al, 2021). Google Forms (Google Inc., USA) was used for creating the questionnaire and collecting survey results.

Descriptive statistical methods and statistical inference were employed in the processing and analysis of survey data. Epitools (Ausvet Ltd., Australia) and the statistical package STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA) were used for calculations and data analysis. Additionally, auxiliary calculations and most of the graphs were created using MS Excel 2021 spreadsheet software (Microsoft Corporation, USA).

Research results and discussion. The questionnaire was aimed at researching 14 professional qualities of pharmacy specialists in three directions: the importance of qualities (characteristics) for distinguishing highly efficient performance from performance at a sufficient level; the possibility of developing a certain quality with the help of educational programs; the expediency of including a certain characteristic in the qualification requirements when recruiting personnel for the position of pharmacist.

The research design consisted of 5 stages:

1. Selection and coverage of respondents for the study.

2. Ranking the professional qualities of a pharmacist by importance for distinguishing highly efficient work performance from performance at a sufficient level.

3. Ranking of the professional qualities of a pharmacist according to the possibility of development within the framework of educational programs.

4. Ranking of professional characteristics according to the expediency of inclusion in the qualification requirements for the position of a pharmacist.

5. Comparison of rankings of professional qualities, characteristics and abilities of pharmacists in three areas of research.

To carry out the first stage of the research, we selected certain characteristics: carefulness and accuracy, communication skills, tolerance, physical and mental endurance, responsibility, organizedness, purposefulness, customer focus, the ability to persuade,

the ability to work in a team, industriousness, analytical thinking, professional awareness, as well as ability for professional improvement.

For each of the three directions, all investigated characteristics of the professional competence of a pharmacy specialist were evaluated by respondents on a scale from 1 to 5 points, where 5 points corresponded to the highest importance of a certain professional quality, 1 point to the lowest.

A total of 172 respondents, employees of pharmaceutical institutions from 17 regions, mainly from the eastern, northern, and central regions of Ukraine, participated in the study ($\chi^2=18.698$, $p=0.0009010381<0.05$). The majority of institutions where the respondents worked were located in large cities ($\chi^2=240.151$, $p<0.000001$) (fig. 1).

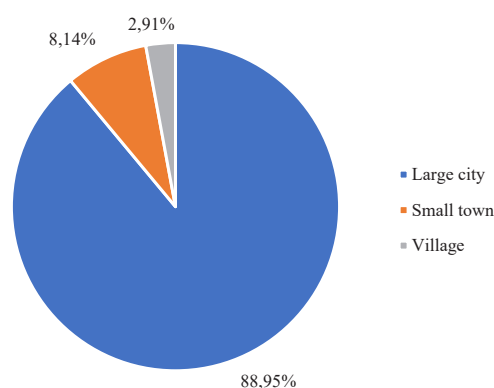


Fig. 1. Distribution of respondents based on the location of the organization where they work

Most of the respondents worked in pharmacies that were separate or part of chains (95.35% vs 4.65%: $Z=16.8$, $p<0.000001$). The vast majority of pharmaceutical institutions belonged to private ownership ($\chi^2=259.895$, $p<0.000001$) (fig. 2).

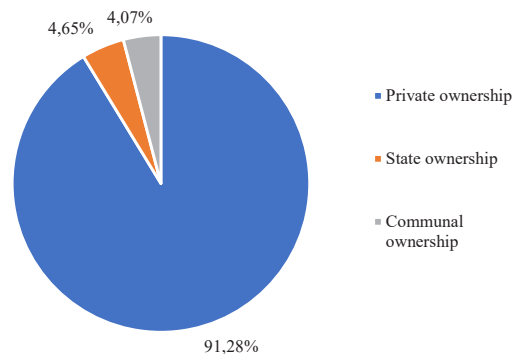


Fig. 2. Distribution of the number of respondents depending on the form of ownership of the organization where they work

Respondents aged 30 to 40 predominated in terms of age distribution ($\chi^2=137.884$, $p=6.861 \times 10^{-7}$); other age categories were evenly represented among the respondents ($\chi^2=4.606$, $p=0.09995549$). The study covered a wide range of positions in the field of pharmacy, from directors and heads to pharmacists and their assistants (table 1), maintaining an equal ratio between managerial staff and specialists (52.91% vs 47.09%: $Z=1.1$, $p=0.2809$).

Table 1

Distribution of respondents working in pharmaceutical institutions by positions held

Position	Respondent count	
	Abs.	% (95%-ДІ)
Pharmacy manager	76	44.19 (36.97; 51.65)
Assistant pharmacy manager	5	2.91 (1.25; 6.62)
Pharmacy outpost manager	2	1.16 (0.32; 4.14)
Warehouse manager	3	1.74 (0.59; 5.00)
Assistant warehouse manager	2	1.16 (0.32; 4.14)
Director	3	1.74 (0.59; 5.00)
Managerial staff in general	91	52.91 (45.45; 60.37)
Pharmacist	65	37.79 (30.89; 45.23)
Pharmacy assistant	16	9.30 (5.81; 14.58)
Specialists in general	81	47.09 (39.63; 54.55)

Thus, the research sample covered an equal proportion of specialists and managers of predominantly privately owned pharmacies located in cities across various regions of Ukraine.

At the second stage of the research, we ranked the professional qualities of the pharmacist in order of importance for distinguishing highly efficient performance from performance at a sufficient level. The importance of the studied fourteen professional characteristics, qualities and abilities for the highly effective performance of duties by pharmacy employees was assessed based on the results of the respondents' answers to the question "Estimate in points (from 1 to 5) to what extent the specified characteristics will allow you to distinguish highly effective performance of a pharmacist's work from performance at a sufficient level?". Generalizing these responses allowed us to establish the presence of a statistically significant difference between the ratings of the fourteen professional qualities (Friedman $\chi^2=366.2087$, $p<0.000001$) and to identify, based on pairwise comparisons of the obtained scores, three groups of qualities by their degree of importance (table 2).

2. The table presents the results of comparing the rating of a certain characteristic with the rating of the characteristic that has the next higher average rank.

Thus, according to the interviewees, the most important characteristics that distinguish highly effective

Table 2

Point assessments of the importance of the professional qualities of a pharmacy specialist to distinguish highly effective performance of duties from performance of duties at a sufficient level

Characteristic	Rating		Statistical significance of differences between the scores of characteristics*			Importance level of the characteristic
	Scores (Me [LQ;UQ])	Average rank	Z	p	P _{adj}	
Responsibility	5.0 [5.0;5.0]	9.37	—	—	—	1
Professional awareness	5.0 [5.0;5.0]	9.02	1.344	0.17911	0.20631	
Ability to improve qualifications	5.0 [5.0;5.0]	9.00	0.536	0.59218	0.63398	
Industriousness	5.0 [4.0;5.0]	8.59	2.120	0.03404	0.04693	2
Carefulness and accuracy	5.0 [4.0;5.0]	8.21	1.261	0.20724	0.22999	
Organizedness	5.0 [4.0;5.0]	8.01	0.516	0.60563	0.64084	
Physical and mental endurance	5.0 [4.0;5.0]	7.32	1.734	0.08286	0.09921	
Communication skills	5.0 [4.0;5.0]	7.31	0.564	0.57249	0.62020	
Purposefulness	5.0 [4.0;5.0]	7.24	0.047	0.96263	0.96263	
Ability to work in a team	5.0 [3.0;5.0]	6.86	1.597	0.11020	0.12856	
Customer focus	4.0 [4.0;5.0]	6.66	0.283	0.77747	0.79494	
Analytical thinking	4.0 [4.0;5.0]	6.38	0.510	0.60987	0.63791	
Tolerance	4.0 [3.0;5.0]	5.90	1.937	0.05278	0.06861	
Ability to persuade	4.0 [3.0;5.0]	5.14	3.237	0.00121	0.00207	3

*Notes: 1. Paired Wilcoxon signed-rank test was used (Z – test statistic, p – “raw” level of statistical significance, padj – level of statistical significance adjusted with Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons).

performance of professional duties by a pharmacist from performance at a sufficient level are responsibility, professional awareness and the ability to improve qualifications and continuous professional development. According to the results of the questionnaire, these qualities were evaluated at the same highest points, which are statistically significantly higher than the point estimates of the rest of the pharmacist's professional qualities.

According to the results of the survey, ten professional characteristics had an average degree of importance for distinguishing the highly effective performance of a pharmacist's duties from the performance of duties at a sufficient level (Table 2). These include industriousness, carefulness and accuracy, organizedness, physical and mental endurance, communication skills, purposefulness, ability to work in a team, customer focus, analytical thinking and tolerance. In this group of characteristics, no statistically significant differences were found between the scores of each pair of two characteristics with close average ranks, so they were assigned the same degree of importance.

Thus, the analysis of the survey results allowed us to establish that in terms of informativeness for distinguishing high-performance work of a pharmacist

from performing duties at a sufficient level, the most important professional qualities are responsibility, professional awareness, and the ability to improve qualifications, while the least important is ability to persuade.

At the third stage, we ranked the professional qualities of the pharmacist according to the possibility of development within the framework of educational programs, which were evaluated by the respondents from the point of view of the possibility of their development with the help of educational programs (fig. 3).

Based on the results of the analysis, it was found that the most promising from the point of view of the possibility of development with the help of educational programs is the ability to improve qualifications and professional development. The second most promising characteristic in this sense is professional awareness and the rest of the qualities and abilities received significantly lower scores and were assigned to the third group.

On the fourth stage, we conducted ranking of professional characteristics based on their suitability for inclusion in the qualification requirements for the position of pharmacist. Respondents were asked to rate, on a scale of 1 to 5, the appropriateness of including specified characteristics, qualities, and abilities in the

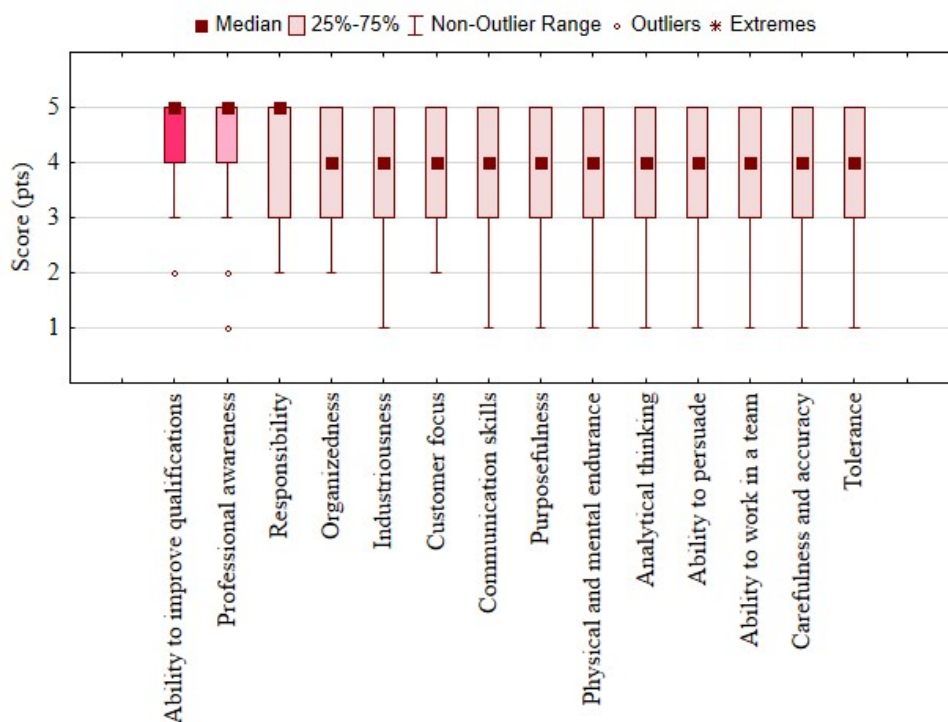


Fig. 3. Ranking of the professional characteristics, qualities and abilities of a pharmacy worker according to the degree of opportunity for development with the help of training programs (survey results)

requirements for applicants during the recruitment process for the position of pharmacist. Significant differences were found between the ratings of the investigated characteristics (Friedman $\chi^2=145.6675$, $p<0.000001$). However, further analysis revealed that these differences did not manifest for pairs of characteristics with similar average ranks, preventing us from distinguishing clear groups of professional qualities of the pharmacist with characteristics of equal suitability within each group that significantly differed from each other. Therefore, the investigated characteristics were ranked in descending order of the average rank of their suitability for inclusion in the job requirements (fig. 4).

Qualities such as responsibility, ability to improve qualifications, professional awareness, carefulness and accuracy were rated equally high compared to the rest of the professional qualities of pharmacists. Organizedness, ability to work in a team, customer focus, industriousness, communication skills, physical and mental endurance, and analytical thinking had a moderate level of importance for inclusion in the qualification requirements for applicants for the position of pharmacist. The analysis of the research results allowed us to establish that in terms of informativeness

for the suitability of inclusion in the qualification requirements for the position of pharmacist, the most important professional qualities are responsibility, ability to improve qualifications, professional awareness, carefulness and accuracy, while the least important are purposefulness, ability to persuade and tolerance.

At the fifth stage of our research, we compared the rankings of the pharmacist's professional qualities, characteristics and abilities according to three areas of research on the professional qualities of a pharmacy worker (on the importance for distinguishing highly effective performance of duties from mediocre, on the possibility of development with the help of educational programs and on the expediency of including to the qualification requirements for the position of pharmacist). After mathematical processing of the data of stages 1–4, we found similarities between them, namely such characteristics as: professional awareness, responsibility and the ability to improve qualifications.

On the basis of the conducted research, it can be stated that professional skills, which are understood as the generalized hard skills of a pharmaceutical industry worker, are important in all three directions. Therefore, professional competence should be key in

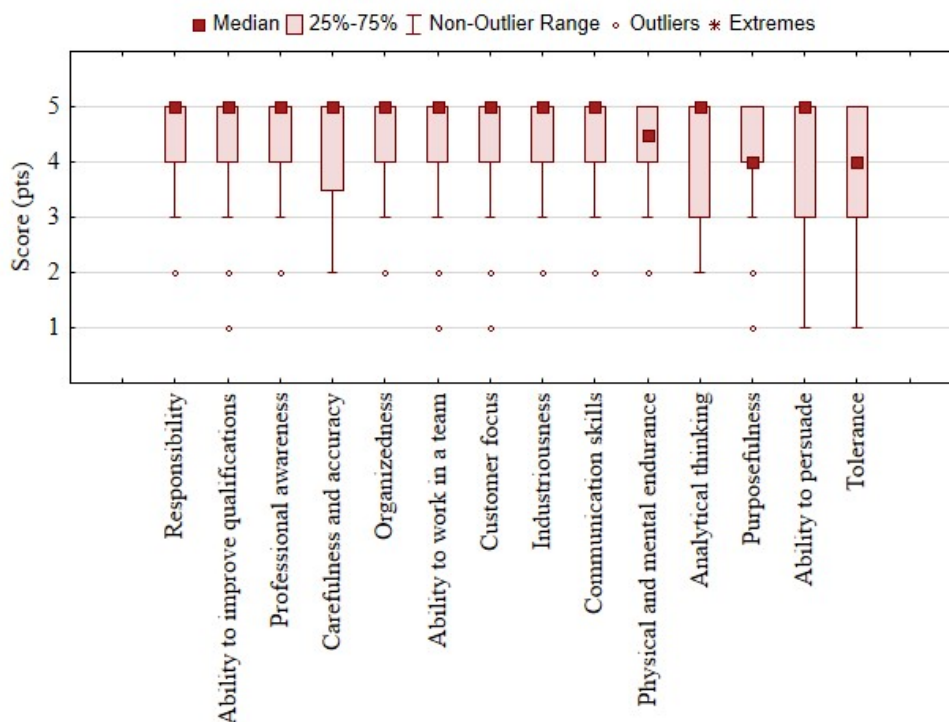


Fig. 4. Ranking of the professional characteristics, qualities and abilities of a pharmacy worker according to the degree of expediency of inclusion in the qualification requirements put forward to applicants for the position of a pharmacist (survey results)

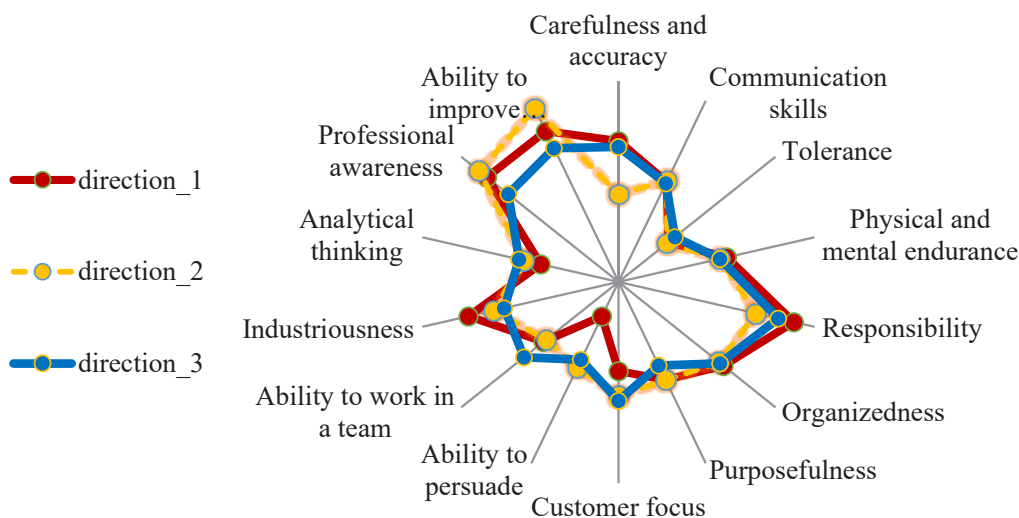


Fig. 5. Average ranks of professional characteristics, qualities, and abilities across three research directions*

*Notes:

Direction 1 – the importance of the characteristic for distinguishing highly effective performance of professional duties from performance at a sufficient level.

Direction 2 – possibility of developing the professional characteristic through educational programs.

Direction 3 – appropriateness of including the characteristic in the requirements for applicants during the selection process for the pharmacist position.

the requirements for the corresponding position, and educational programs, first of all, should be aimed at the development of professional competences, which determines the effectiveness of the performance of professional duties.

It should be noted that the most rated qualities, such soft skills as responsibility and the ability to improve qualifications are also important. Responsibility is identified as one of the most necessary qualities in job requirements and as one of the most important for distinguishing highly effective performance of duties from performance at a sufficient level, however, the possibility of developing this skill with the help of training programs was rated somewhat lower by respondents.

There are also some discrepancies in the ranks of the “carefulness and accuracy” and “ability to persuade” characteristics (Figure 5). Thus, the possibility of developing carefulness and accuracy through educational programs was considered by the respondents to be relatively lower than the expediency of including this characteristic in the list of professional requirements for the position of a pharmacist and its importance for distinguishing highly effective performance of professional duties from performance at a sufficient level. At the same time, the importance of the ability to persuade to distinguish highly effective performance

of professional duties from performance at a sufficient level was rated relatively lower than the expediency of including this skill in the requirements for applicants when recruiting staff for the position of pharmacist, and the possibility of its development with the help of educational programs.

Taking the above into account, it can be concluded that the rankings of professional characteristics obtained through the three research directions appear to be consistent, as confirmed by the high value of the Kendall’s concordance coefficient ($W=0.82418$, $p=0.0029$).

Conclusions

Based on the results of the questionnaire analysis, the ranking of the professional characteristics, qualities and abilities of the pharmacy worker was carried out in three areas: the importance of qualities (characteristics) for distinguishing highly efficient performance from performance at a sufficient level; the possibility of developing a certain quality with the help of educational programs; the expediency of including a certain characteristic in the qualification requirements when recruiting personnel for the position of pharmacist.

The high consistency of the three obtained rankings is shown and the professional characteristics that were evaluated as the most important in all areas of

research are highlighted. These include: professional awareness, responsibility and the ability to improve qualifications. This allows us to conclude that these three qualities, according to the interviewed pharmacy specialists, are the most necessary in the qualification requirements for the position of a pharmacist and the most important for ensuring the highly efficient performance of their professional duties, and can also be developed in the best way with the help of educational programs. According to the research results, it was found that in terms of informativeness for the appropriateness of inclusion in the qualification requirements for the position of a pharmacist, the most important professional qualities are responsibility, ability to improve qualifications, professional awareness, carefulness and accuracy, while the least important are purposefulness, ability to persuade and tolerance. Responsibility is defined as one of the most necessary qualities in job requirements and as one of the most important for distinguishing highly effective performance of duties from performance at a sufficient level, however, the possibility of developing this skill with the help of educational programs was rated somewhat lower by respondents. This can be explained by the perspective

of pharmacy practitioners who see the necessity of practical work experience in the field alongside professional development through continuous professional development (CPD) activities.

According to the results of the questionnaire, the ability to improve qualifications was put forward by the respondents in the first place among all professional characteristics that can be developed with the help of educational programs in the system of postgraduate education of pharmacists. The necessity for monitoring and updating educational programs within the system of pharmacist qualification improvement and other continuous professional development (CPD) activities has been established, based on the demands of practical pharmacy.

The results of the study can be useful for developing and implementing new educational programs and professionally-oriented CPD activities in the system of continuous professional training for pharmacists. They can also be used for managing human resources in pharmaceutical organizations, enhancing personnel selection, developing effective employee development strategies and ultimately improving the level of pharmaceutical services and customer satisfaction.

BIBLIOGRAPHY

- Arakawa N., Yamamura S., Duggan C., Bates I. The development of a foundation-level pharmacy competency framework: An analysis of country-level applicability of the Global Competency Framework. *Res Social Adm Pharm.* 2020. Vol. 16, no. 3. P. 396–404. URL: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.06.007>
- Ballaram S., Perumal-Pillay V., Suleman, F. A scoping review of continuing education models and statutory requirements for pharmacists globally. *BMC medical education.* 2024. Vol. 24, no. 1. 343. URL: <https://doi.org/10.1186/s12909-024-05322-4>
- Bates I., Patel D., Chan A.H.Y., Rutter V., Bader L., Meilanti S., & Udoh A. A comparative analysis of pharmaceutical workforce development needs across the commonwealth. *Res Social Adm Pharm.* 2023. Vol. 19, no. 1. P. 167–179. URL: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.07.010>
- Batt A.M., Tavares W., Williams B. The development of competency frameworks in healthcare professions: a scoping review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2020. Vol. 25, no. 4. P. 913–987. URL: <https://doi.org/10.1007/s10459-019-09946-w>
- Chen A.M.H., Kleppinger E.L., Churchwell M.D., Rhoney D.H. Examining Competency-Based Education Through the Lens of Implementation Science: A Scoping Review. *Am J Pharm Educ.* 2024. Vol. 88, no. 2. 100633. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajpe.2023.100633>
- FIP Global Competency Framework (GbCFv2) handbook. *International Pharmaceutical Federation.* 2023 URL: <https://www.fip.org/file/5546> (date of access: 20.02.2024)
- Global strategy on human resources for health: workforce 2030. *World Health Organization.* 2016 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511131> (date of access: 05.03.2024)
- Горяча Л.О. Науково-прикладні засади до впровадження інноваційних освітніх технологій у підготовці фахівців-фармацевтів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01. Харків, 2021. 22 с.
- Kotvitska A., Volkova A., Korzh I., & Surikova I. Comparative analysis of indicators that determine the effectiveness of the implementation of socio-economic determinants of health in Europe and Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2021. Vol. 3, no. 31. P. 34–41. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235787>
- Ковальчук І.С. Сутність, структура професійної компетентності майбутніх фахівців галузі фармація. *Science and Education a New Dimension. Pedagogy and Psychology.* 2021. IX (100). Issue: 256. С. 15–19. URL: <https://doi.org/10.31174/SEND-PP2021-256IX100-03>
- Козирева О., Посилкіна О., Коваленко С., Братішко У., Літвінова О. Сучасні підходи до управління системою соціальної відповідальності у фармації. *Economic Synergy.* 2021. 2. С. 56–67. URL: <https://doi.org/10.53920/ES-2021-2-6>
- Кричковська А. М., Заярнюк Н. Л., Губицька І. І., Лопатинська О. І. Аналіз компонент освітніх програм закладів вищої освіти спеціальності «фармація, промислова фармація». *Фармацевтичний часопис.* 2022. 2. С. 27–39. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.12877>

Mills J.A., Middleton J.W., Schafer A., Fitzpatrick S., Short S., Cieza A. Proposing a re-conceptualisation of competency framework terminology for health: a scoping review. *Hum Resour Health*. 2020. Vol. 18, no. 1. 15. URL: <https://doi.org/10.1186/s12960-019-0443-8>

Mishra, P., Pandey, C. M., Singh, U., Keshri, A., & Sabaretnam, M. (2019). Selection of appropriate statistical methods for data analysis. *Annals of cardiac anaesthesia*, 22(3), 297–301. URL: https://doi.org/10.4103/aca.ACA_248_18

Pharmaceutical Workforce Development Goals. *International Pharmaceutical Federation*. 2016 URL: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/2016_report/2016-11-Education-workforce-development-goals.pdf (date of access: 26.02.2024)

Pharmacy Education Taskforce. A Global Competency Framework. Version 1. *International Pharmaceutical Federation*. 2012. URL: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/GbCF_v1.pdf (date of access: 25.02.2024)

Ross S., Hauer K.E., Melle E. Outcomes are what matter: Competency-based medical education gets us to our goal [version 1]. *MedEdPublish*. 2018. 7:85. (URL: <https://doi.org/10.15694/mep.2018.0000085.1>) URL: <https://mededpublish.org/articles/7-85#> (date of access: 02.01.2024)

Udoh A., Bruno-Tomé A., Ernawati D.K., Galbraith K., Bates I. The effectiveness and impact on performance of pharmacy-related competency development frameworks: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2021. Vol. 17, no. 10. P. 1685–1696. URL: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.02.008>

Зарічкова М. В., Толочко В. М., Артюх Т. О., Адонкіна В. Ю., Зоїдзе Д. Р. Дослідження професійної діяльності фахівців фармації в сучасних умовах. *Вісник фармації*. 2024. 107. 1. С. 80–88. URL: <https://doi.org/10.24959/nphj.24.132>

REFERENCES

Arakawa, N., Yamamura, S., Duggan, C., & Bates, I. (2020). The development of a foundation-level pharmacy competency framework: An analysis of country-level applicability of the Global Competency Framework. *Research in social & administrative pharmacy*, 16(3), 396–404. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.06.007>

Ballaram, S., Perumal-Pillay, V., & Suleman, F. (2024). A scoping review of continuing education models and statutory requirements for pharmacists globally. *BMC medical education*, 24(1), 343. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12909-024-05322-4>

Bates, I., Patel, D., Chan, A. H. Y., Rutter, V., Bader, L., Meilanti, S., & Udoh, A. (2023). A comparative analysis of pharmaceutical workforce development needs across the commonwealth. *Research in social & administrative pharmacy*, 19(1), 167–179. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.07.010>

Batt, A. M., Tavares, W., & Williams, B. (2020). The development of competency frameworks in healthcare professions: a scoping review. *Advances in health sciences education : theory and practice*, 25(4), 913–987. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s10459-019-09946-w>

Chen, A. M. H., Kleppinger, E. L., Churchwell, M. D., & Rhoney, D. H. (2024). Examining Competency-Based Education Through the Lens of Implementation Science: A Scoping Review. *American journal of pharmaceutical education*, 88(2), 100633. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.ajpe.2023.100633>

FIP Global Competency Framework (GbCFv2) handbook. *International Pharmaceutical Federation*. 2023. Retrieved from: <https://www.fip.org/file/5546> (date of access: 26.02.2024)

Global strategy on human resources for health: workforce 2030. *World Health Organization*. 2016. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511131> (date of access: 05.03.2024)

Goryacha, L. O. (2021). Naukovo-prykladni zasady do vprovadzhennya innovatsiynykh osvithnikh tekhnolohiy u pidhotovtsi fakhivtsiv-farmatsevtiv

[Scientific and applied principles for the implementation of innovative educational technologies in the training of pharmacists] : author's abstract, thesis ... candidate pharmacy sciences : 15.00.01. Kharkiv, 22 p [in Ukrainian].

Kotvitska, A., Volkova, A., Korzh, I., & Surikova, I. (2021). Comparative analysis of indicators that determine the effectiveness of the implementation of socio-economic determinants of health in Europe and Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3(31), 34–41. Retrieved from: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235787> [in Ukrainian].

Kovalchuk, I. S. (2021). Sutnist, struktura profesiynoyi kompetentnosti maybutnikh fakhivtsiv haluzi farmatsiya [The essence and structure of professional competence of future specialists in the field of pharmacy]. *Science and Education a New Dimension. Pedagogy and Psychology*, IX (100), Issue: 256, 34–41. Retrieved from: <https://doi.org/10.31174/SEND-PP2021-256IX100-03> [in Ukrainian].

Kozyreva, O., Posylkina, O., Kovalenko, S., Bratishko, Y., & Litvinova, O. (2021). Suchasni pidkhody do upravlinnya systemoyu sotsial'noyi vidpovidal'nosti u farmatsiyi [Modern approaches to the management of the system of social responsibility in pharmacy]. *Economic Synergy*, (2), 56–67. Retrieved from: <https://doi.org/10.53920/ES-2021-2-6> [in Ukrainian].

Krychkovska, A. M., Zayarnyuk, N. L., Hubytska, I. I., & Lopatynska, O. I. (2022). Analiz komponent osvithnikh prohram zakladiv vyshchoyi osvity spetsial'nosti «farmatsiya, promyslova farmatsiya» [Analysis of the components of educational programs of higher education institutions in the specialty “pharmacy, industrial pharmacy”]. *Pharmaceutical Review*, (2), 27–39. Retrieved from: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.12877> [in Ukrainian].

Mills, J. A., Middleton, J. W., Schafer, A., Fitzpatrick, S., Short, S., & Cieza, A. (2020). Proposing a re-conceptualisation of competency framework terminology for health: a scoping review. *Human resources for health*, 18(1), 15.

Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s12960-019-0443-8>

Mishra, P., Pandey, C. M., Singh, U., Keshri, A., & Sabaretnam, M. (2019). Selection of appropriate statistical methods for data analysis. *Annals of cardiac anaesthesia*, 22(3), 297–301. Retrieved from: https://doi.org/10.4103/aca.ACA_248_18

Pharmaceutical Workforce Development Goals. *International Pharmaceutical Federation*. 2016. Retrieved from: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/2016_report/2016-11-Education-workforce-development-goals.pdf (date of access: 26.02.2024)

Pharmacy Education Taskforce. A Global Competency Framework. Version 1. *International Pharmaceutical Federation*. 2012. Retrieved from: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/GbCF_v1.pdf (date of access: 25.02.2024)

Ross, S., Hauer, K.E., Melle E. (2018). Outcomes are what matter: Competency-based medical education gets us to our goal [version 1]. *MedEdPublish*. 7:85. (Retrieved from: <https://doi.org/10.15694/mep.2018.0000085.1>) Retrieved from: <https://mededpublish.org/articles/7-85#> (date of access: 02.01.2024)

Udoh, A., Bruno-Tomé, A., Ernawati, D. K., Galbraith, K., & Bates, I. (2021). The effectiveness and impact on performance of pharmacy-related competency development frameworks: A systematic review and meta-analysis. *Research in social & administrative pharmacy*, 17(10), 1685–1696.

Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.02.008>

Zarichkova, M. V., Tolochko, V. M., Artiukh, T. O., Adonkina, V. Yu., Zoidze, D. R. (2024). Doslidzhennya profesynoyi diyal'nosti fakhivtsiv farmatsiyi v suchasnykh umovakh [The study of the professional activity of pharmacy specialists in modern conditions]. *News of Pharmacy*, 107(1), 80–88. Retrieved from: <https://doi.org/10.24959/nphj.24.132> [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 03.04.2024.

Стаття прийнята до друку 24.05.2024.

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Zarichkova M. – concept, study design, manuscript revision;

Mishyna I. – collection and analysis of literature, annotations, conclusions, summaries, participation in writing the article.

The email address for correspondence with the authors:

zarichkova@ukr.net

irenkabest@gmail.com

UDC 635.923+634.6:351.777.8

Volodymyr KRASOVSKIY*Candidate of the Biological Sciences, Senior Research Associate, Director, Khorol Botanical Garden, Kremenchutska str., 1/79, office 46, Khorol, Poltava region, Ukraine, 37800 (horolbotsad@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-8302-6593**Taisiia CHERNIAK***Head of the Sector of Dendrology, Plant Propagation and Ecological and Educational Activities, Khorol Botanical Garden, Kremenchutska str., 1/79, office 46, Khorol, Poltava region, Ukraine, 37800 (horolbotsad@gmail.com)***ORCID:** 0000-0001-5463-2642**Svitlana HAPON***Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Geomatics, Land Management and Territorial Planning, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (gapovsv58@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-4902-6055**Maryna ANTONETS***Candidate of Psychological Sciences, Docent, Associate Professor at the Department of Plant Breeding, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (antmarina63@yahoo.com)***ORCID:** 0000-0002-2046-713X**Oleksandr ANTONETS***Candidate of Agricultural Sciences, Docent, Associate Professor at the Department of Plant Breeding, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (oleksandr.antonets@pdau.edu.ua)***ORCID:** 0000-0001-6741-9023

To cite this article: Krasovskiy V., Cherniak T., Hapon S., Antonets M., Antonets O. (2024). Dekoratyvni yakosti subtropichnykh plodovykh roslyn v ozelenenni naselenykh punktiv Lisostepu Ukrainy [Decorative qualities of subtropical fruit plants in landscaping of populated settlements of the Forest-Steppe of Ukraine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 165–171, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-165>

DECORATIVE QUALITIES OF SUBTROPICAL FRUIT PLANTS IN LANDSCAPEING OF POPULATED SETTLEMENTS OF THE FOREST-STEPPE OF UKRAINE

Actuality. The positive results of the introduction of certain subtropical species in the forest-steppe zone of Ukraine are becoming very relevant in terms of their distribution in populated settlements as fruit-bearing polycarpic plants. At the same time, subtropical plants amaze with the unusual shape of leaves, flowers, fruits, etc. Such their unusualness should be properly appreciated as a source of positive emotions, and the plants themselves should be used in decorative gardening.

The purpose of the work is evaluation of the decorative qualities of subtropical fruit plants of the collection of the Khorolskyi Botanical Garden, suitable for landscaping the settlements of the forest-steppe of Ukraine.

Research materials and methods. The research material was subtropical species of polycarpic fruit plants such as *A. triloba*, *M. germanica*, *P. dulcis*, *F. carica*, *P. granatum*, *D. virginiana* introduced in the Khorolskyi Botanical Garden. The subject of research is decorative qualities of plants. The point integral scale of the comprehensive assessment of woody decorative exotic plants based on the main morphological features has been used.

Research results and their discussion. On the basis of the biomorphological characteristics of the studied subtropical species, the corresponding indicators of the general decorativeness of plants, decorativeness of the bark, leaves, and generative organs have been calculated on a 5-point scale, and the total score of decorativeness has been calculated from the sum of the indicators. The group of decorativeness has been determined by the total number of points.

Priority is given to the biomorphological characteristics of plants, winter resistance, fruiting, biochemical composition of raw materials, and their processing in scientific publications. At the same time, there are no studies on the decorativeness of the species.

Conclusions. *D. virginiana* has the highest rate of decorativeness, *M. germanica*, *A. triloba*, *F. carica*, *P. dulcis*, *P. granatum* have a slightly lower rate of decorativeness. The conducted research allows us to popularize and use these species not only as fruit and medicinal plants, but also as decorative ones, that is, they can perform another, quite important function – to evoke positive emotions.

Key words: subtropical fruit plants, the Forest-Steppe of Ukraine, decorative qualities.

Володимир КРАСОВСЬКИЙ

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, директор, Хорольський ботанічний сад, вул. Кременчуцька, 1/79, офіс 46, м. Хорол, Полтавська обл., Україна, 37800 (horolbotsad@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-8302-6593

Тайсія ЧЕРНЯК

завідувач сектору дендрології, розмноження рослин та еколого-освітньої діяльності, Хорольський ботанічний сад, вул. Кременчуцька, 1/79, офіс 46, м. Хорол, Полтавська обл., Україна, 37800 (horolbotsad@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-5463-2642

Світлана ГАПОН

доктор біологічних наук, професор, професор кафедри геоматики, землеустрою та планування територій, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (garonsv58@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-4902-6055

Марина АНТОНЕЦЬ

кандидат психологічних наук, доцент, доцент кафедри рослинництва, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (antmarina63@yahoo.com)
ORCID: 0000-0002-2046-713X

Олександр АНТОНЕЦЬ

кандидат сільськогосподарських наук, доцент, доцент кафедри рослинництва, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (oleksandr.antonets@pda.u.edu.ua)
ORCID: 0000-0001-6741-9023

Бібліографічний опис статті: Красовський В., Черняк Т., Гапон С., Антонєць М., Антонєць О. (2024). Декоративні якості субтропічних плодкових рослин в озелененні населених пунктів Лісостепу України. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 165–171, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-165>

ДЕКОРАТИВНІ ЯКОСТІ СУБТРОПІЧНИХ ПЛОДОВИХ РОСЛИН В ОЗЕЛЕНЕННІ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ ЛІСОСТЕПУ УКРАЇНИ

Актуальність. Позитивні результати інтродукції окремих субтропічних видів у лісостеповій зоні України набувають неабиякої актуальності щодо поширення в населених пунктах як плодкових полікарпічних рослин. Водночас субтропічні рослини викликають подив незвичайною формою листків, квіток, плодів тощо. Така їх незвичайність має бути належно оцінена як джерело позитивних емоцій, а самі рослини – використовуватись у декоративному садівництві.

Мета роботи – оцінити декоративні якості субтропічних плодкових рослин колекції Хорольського ботанічного саду, придатних для озеленення населених пунктів лісостепу України.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для досліджень були інтродуковані в Хорольському ботанічному саду субтропічні види полікарпічних плодкових рослин: *A. triloba*, *M. germanica*, *P. dulcis*, *F. carica*, *P. granatum*, *D. virginiana*. Предметом дослідження є декоративні якості рослин. Використано бальну інтегральну шкалу комплексної оцінки деревних декоративних екзотичних рослин за основними морфологічними ознаками.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі біоморфологічної характеристики досліджуваних субтропічних видів обраховано за 5-бальною оцінкою відповідні показники загальної декоративності рослин, декоративності кори, листків, генеративних органів, вираховано за сумою показників загальний бал декоративності. Групу декоративності визначали за загальною кількістю балів.

У наукових публікаціях віддається перевага біоморфологічній характеристиці рослин, зимостійкості, плодоношенню, біохімічному складу сировини, її переробці. Водночас відсутні дослідження щодо декоративності видів.

Висновки. Найвищий показник декоративності має *D. virginiana*, децю менший – *M. germanica*, *A. triloba*, *F. carica*, *P. dulcis*, *P. granatum*. Проведене дослідження дає змогу популяризувати та використовувати ці види не лише як плодів та лікарські рослини, а і як декоративні, тобто вони можуть виконувати й іншу, досить важливу функцію – викликати позитивні емоції.

Ключові слова: субтропічні плодкові рослини, лісостеп України, декоративні якості.

Introduction. Actuality. In Ukraine, as in other countries, the functional zoning of settlements has been closely related to tree plantations for many centuries. And this is justified by time because tree plantations have a direct

impact on the thermal regime, wind speed, humidity and air composition, regulation of rain flows. In addition, woody plants protect people from the heat and improve physical and mental health, and are a habitat for birds and insects.

In gardens and parks, alleys and other plantings, woody and shrubby plants perform the function of three-dimensional compositions. Their decorativeness is manifested in the external features of plants, namely, the shape and size of the crown, the color of leaves, flowers, fruits, etc.

The decorative qualities of various groups of plants have long attracted people, and taking into account that such features are characteristic of many tree and fruit species, they are also used in landscaping. Among them, the most common genera are the following: *Prunus* L., *Cerasus* Juss., *Malus* Mill., *Pyrus* L., *Crataegus* L., *Amygdalus* L., *Juglans* L., *Sorbus* L., *Viburnum* L.

Due to the modern anthropogenic impact on the environment, the problem of optimizing the existing green areas of settlements and creating new ones becomes especially relevant. The most effective means in this case is introduction of introduced woody ornamental plants with valuable economic and biological characteristics into landscaping because among them there is a great variety of shapes, colors and textures that creates unlimited opportunities for improving architectural and artistic appearance of the landscape.

Due to climate changes, it is worth paying more attention to the introduction of introduced species into the landscaping of the forest-steppe zone of Ukraine as fruit crops, subtropical woody fruit plants. They are durable, drought-resistant, heat-resistant, resistant to pests and diseases and have decorative qualities peculiar only to them that have not been described so far.

The purpose of the work – evaluation of the decorative qualities of subtropical fruit plants of the collection of the Khorolskyi Botanical Garden, suitable for landscaping settlements of the forest-steppe of Ukraine.

Research materials and methods. The study was carried out in the framework of the search for complex economic use of subtropical fruit plants introduced in the forest-steppe zone of Ukraine (*Asimina triloba* (L.) Dunal, *Mespilus germanica* L., *Prunus dulcis* (Mill.) D.A.Webb, *Ficus carica* L., *Punica granatum* L., *Diospyros virginiana* L.), which are cultivated in the Khorolskyi Botanical Garden (hereinafter KhBG) and form the basis of the collection area of the “Garden of Subtropical Fruit Crops” of the scientific zone of the institution.

An integral scale for the comprehensive assessment of species of decorative exotic woody plants based on the main morphological features (on a 5-point scale) that is also optimized for deciduous trees and shrubs is used in the research. The evaluation of decorative features is proposed to be carried out according to four main blocks. The first block is an assessment of general decorativeness of plants that includes the period of decorativeness, decorative features of the crown (shape, density, texture), duration of flowering and foliage. The second block is an assessment of decorativeness of the bark, its texture and color. The third one is an assessment of decorativeness of leaves in terms of shape, size, color and seasonality of its changes. The fourth one is an assessment of decorativeness of generative organs of the plant that is based on size, color, abundance of flowers, inflorescences, as well as shape, size, color, and abundance of fruits. Indicators of plant winter resistance, frost resistance, drought resistance, and heat resistance are deliberately not included in the scale because this is an internal eco-typical ability of plants to resist a complex of adverse environmental influences (Vlasenko, 2016, pp. 27–35).

Degrees of assessment of the decorativeness of trees and shrubs are calculated according to table 1.

The study of changes in the phases of plant development, including photofixation of leaves, flowers and fruits, was carried out in the KhBG during 2018–2023.

Research results and their discussion. Being valuable in terms of food and medicine, subtropical polycarpic fruit plants, introduced in the forest-steppe zone of Ukraine, play a leading role in healthy human nutrition and phytotherapy (Krasovskiy et al., 2022; Krasovskiy et al., 2023). An important factor in the expediency of the spread of new species is also their decorative and aesthetic characteristics, which affect the emotional perception of people unusual for the forest-steppe plants.

Based on our own visual observations of the development of subtropical species such as *A. triloba*, *M. germanica*, *P. dulcis*, *F. carica*, *P. granatum*, *D. virginiana* in the KhBG, we present their biomorphological characteristics.

A. triloba is a deciduous tree, 3–4 m tall in vitro, up to 10 m in natural conditions. The shape of the crown is

Table 1

Degrees of assessment of decorativeness of trees and shrubs

Degree of decorativeness, points	13–40	41–50	51–64	65–90
		decorativeness is low	decorativeness is middle	decorativeness is high
Decorative group	IV	III	II	I

pyramidal, it is broadly pyramidal at maturity. Perennial branches are thin, fragile, branching is sympodial. The most common form of the leaf blades is obovate, less often oblong. The leaves are simple without stipules, entire, leaf veins are pinnate, the petiole is short – up to 1 cm. The length of leaf blades is up to 35 cm, the width is up to 10 cm. The color of leaves is dark green. Flowers develop from generative buds that are laid in the axils of the leaves. The peduncle is 1–3 cm long, covered with brown hairs, three lobes of the calyx are ovate, sharp, pale green outside, pubescent. Six dark burgundy, broad-ovate, bluntly pointed petals with mesh veins are arranged in two circles with bent petals. Flowers have several carpels each, which explains the property of one flower to form several fruits. The fruit is light green, cylindrical (fig. 1).



Fig. 1. *A. triloba*

1 – leaves, 2 – flower, 3 – fruits

M. germanica is a tree or bush up to 5 m tall, has a thick crown, branches have thorns, but they are absent in some cultivated forms and varieties. The leaves are alternate, elliptical or lanceolate, up to 12 cm long, up to 5 cm wide. The flowers are regular, bisexual, five-petaled, white, large, 3–5 cm in diameter, numerous, placed 1–2 pieces on the tops of shortened shoots. Bracts are pale green, large, falling. Sepals are longer than petals, lanceolate. The fruit is a spherical apple, brownish in color, up to 4 cm in diameter, with a wide-open sepal depression surrounded by long sepals. The fruits remain on the branches until February–March of the following year (fig. 2).



Fig. 2. *M. germanica*

1 – leaves, 2 – flowering, 3 – fruit

P. dulcis is a deciduous tree up to 6 m tall or a branchy bush up to 3 m tall. The bark of the branches of young trees is smooth, gray in color, covered with lenticels. Annual shoots have smooth, gray-green bark, often with an anthocyanin tint on the light side. The leaves are

oblong-lanceolate, whole with falling stipules, the edges of the leaves are serrated. The leaves are light to dark green in color. Flowers have five pubescent sepals and a bell-shaped calyx. Five petals are mostly white, rarely pink. The fruit is a drupe with a dry carpel that splits into two leaflets after maturity. The kernel is smooth, mesh-grooved, or perforated, separated from the pericarp, with a thick hard or fragile cover (shell) (fig. 3).



Fig. 3. *P. dulcis*

1 – leaves, 2 – flowering, 3 – fruits

F. carica is dioecious subtropical deciduous fruit plant, grows as a tree with a spreading crown up to 12 m in height, but under unfavorable conditions it can take the form of a multi-stemmed tree or bush. In the conditions of KhBG, it is cultivated as a covering bush for the winter up to 1.5 m high. The bark of the branches is light gray, smooth. The leaves are alternate, long-stalked, leaf blades up to 25 cm long and up to 30 cm wide, three- and five-lobed. Fruits of *F. carica* are achenes, which are in the cotyledon. The shape of the fruit is mostly pear-shaped (fig. 4).

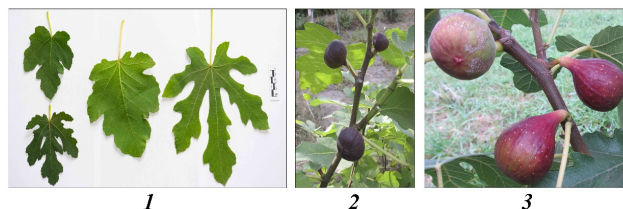


Fig. 4. *F. carica*

1 – leaves, 2–3 – fruits

P. granatum is a branched tree or bush 3–5 m tall. The branches are angular with thorns. In the conditions of KhBG, it is cultivated as a covering bush for the winter up to 1.3 m high. One-year shortened shoots end with a sharp spike. At the beginning of their development, the branches are green, with time they turn gray. The bark of the branches cracks as it ages and acquires a darker color. The leaves are simple, opposite or collected in bunches, oblong-lanceolate, bare on top, dark green, shiny, light green on the bottom. The bright red flowers are up to 4 cm large, single or in bunches at the ends of the shoots, bisexual, with columns of different lengths: flowers with short columns function as male, flowers with long columns function as female, fruit-bearing. The calyx is thick, 5–6-lobed, dark red, leathery, and remains

on the top of the fruit (fig. 5). The fruit is a pomegranate with a dark red leathery fruit, a long, drooping peduncle and a calyx that does not fall off. It bears fruit in 2022 in KhBG, at the moment the fruits have not yet acquired full size and ripeness.



Fig. 5. *P. granatum*

1 – leaves, 2 – budding, 3 – flower

D. virginiana is a tree up to 20 m tall, in vitro up to 4 m. The plant is dioecious. The shape of the crown is from rounded to sprawling, the trunk is thick, the branches are sometimes drooping. Young shoots have smooth light gray, sometimes pubescent bark. Perennial branches are gray with cracking bark. The leaves are simple, petiolate, solid, lanceolate, elongated, oval. The leaf blade is dark green on top, shiny, light green on the bottom, slightly pubescent. The color of the flowers is from yellow-green to white. Male and female flowers of the plant are located on the shoots of the current year's growth. Female flowers are large, single, male flowers are small, contained in three- to five-flowered inflorescences. The corolla of stamen flowers has grown more than half, bell-shaped, the corolla of pistillate flowers has grown to half its length. The free ends of the petals of pistillate flowers are bent, straight, thick, waxy, barely pubescent, there are four of them. The fruit is a conical or spherical berry up to 5 cm in diameter (fig. 6).

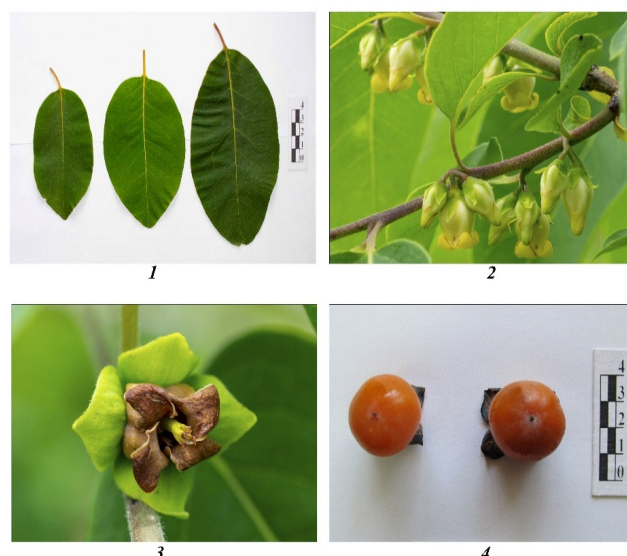


Fig. 6. *D. virginiana*

1 – leaves, 2 – flowers ♂, 3 – flower ♀, 4 – fruits

Based on the biomorphological characteristics of the studied subtropical species, the corresponding indicators of the overall decorativeness of plants, decorativeness of the bark, leaves, and generative organs have been calculated on a 5-point scale, the total score of decorativeness has been calculated from the sum of the indicators, and the decorativeness group of plants has been calculated based on the degree of decorativeness of trees and shrubs (table 2).

Currently, landscape compositions are created in Poltava (Bairak et al., 2007; Derevianko et al., 2017) as in other settlements of the forest-steppe zone of Ukraine, and they represent dendroflora of different geographical

Table 2

Evaluation of decorativeness of subtropical species

Species	General decorativeness of the plant, (points)						Decorativeness of the bark, (points)		Decorativeness leaves, (points)				Decorativeness of generative organs, (points)						Total score	Decorativeness group
	time of decorativeness		crown		duration		texture	color	dimensions	form	color	color change	flowers / inflorescences			fruits (cones)				
	form	density	texture	flowering (pollination)	Foliage	dimensions							color	abundance	form	dimensions	color	abundance		
A. triloba	3	5	3	3	5	1	3	3	5	5	3	3	5	0	5	5	3	0	65	I
M. germanica	3	5	5	3	3	5	3	3	3	3	3	1	5	5	5	3	5	5	71	I
P. dulcis	3	3	1	3	3	3	3	3	3	1	3	1	5	3	1	3	1	1	45	III
F. carica	3	3	5	3		5	5	3	5	5	3	1			5	3	5	5	59	II
P. granatum	3	3	5	3	5	3	3	1	1	1	3	3	1	5	3				43	III
D. virginiana	3	5	5	3	5	1	5	5	3	5	3	3	1	5	5	5	3	5	75	I

zones, excluding introduced subtropical fruit species such as *A. triloba*, *M. germanica*, *P. dulcis*, *F. carica*, *P. granatum*, *D. virginiana*. This is most likely due to their comprehensive research on winter hardiness and fruiting (Klymenko et al., 2012), changes in the life form of plants (*F. carica*, *P. granatum*) and cultivation under conditions of introduction as cover crops (Krasovskyi et al., 2022; Krasovskyi, 2014). Considering the fact that the fruits of *A. triloba* have a short shelf life, the potential of their preservation by freezing has been studied (Adainoo et al., 2022). The biochemical composition of *M. germanica* fruits (Voaides et al., 2021), the change in their quality indicators after heat treatment (Mikulic-Petkovsek et al., 2023), and nutritional composition of fruits (Nistor et al., 2024) have been studied. The chemical composition of the core of *P. dulcis* (Massantini et al., 2022) and health-enhancing compounds (Barreca et al., 2020) have been studied, beneficial properties of the shell (Garcia-Perez et al., 2021), and economic evaluation and innovativeness of almond orchards (Sottile et al., 2020) have been studied. The leaves of *F. carica* have been studied as a source of bioactive compounds (Shiraishi et al., 2023), bud differentiation and flower morphology of various varieties of *P. granatum* (Ferrara et al., 2023) have been studied.

Research on the decorative qualities of subtropical fruit plants was not conducted primarily due to their low distribution in the Forest-Steppe of Ukraine, insufficient popularization as fruit, medicinal and decorative plants. At the same time, they deserve complex use because they are drought-resistant, in the conditions of introduction they are not affected by pests and diseases, and they do not belong to invasive species. Fruits, flowers, and leaves are significantly different from woody fruit plants that are traditionally used in the landscaping of settlements in the Forest-Steppe of Ukraine.

Conclusions. Based on information about the morphological structure of subtropical species such as *A. triloba*, *M. germanica*, *P. dulcis*, *F. carica*, *P. granatum*, *D. virginiana*, growing in the conditions of the Khorolskyi Botanical Garden, the decorative qualities of the plants have been determined. *D. virginiana* has the highest rate of decorativeness, the following in descending order of decorativeness are: *M. germanica*, *A. triloba*, *F. carica*, *P. dulcis*, *P. granatum*. The conducted research allows us to popularize and use these species not only as fruit and medicinal plants, but also as decorative ones, that is, they can perform another, quite important function - to evoke positive emotions, affecting psychological state of people.

BIBLIOGRAPHY

Власенко А.С. Оцінка декоративності дендрозоекзотів *ex situ* Степу України. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету ім. Лесі Українки*. 2016. № 7 (332). С. 27–35.

Красовський В. В., Федько Р. М., Черняк Т. В., Орловський О. В. Лікарські властивості і використання субтропічних рослин колекції Хорольського ботанічного саду (Повідомлення 1). *Фітотерапія. Часопис*. Київ : Видавничий дім Гельветика, 2022. № 4. С. 91–96. doi: 10.33617/2522-9680-2022-4-91.

Красовський В. В., Федько Р. М., Черняк Т. В., Орловський О. В. Лікарські властивості і використання субтропічних рослин колекції Хорольського ботанічного саду (повідомлення 2). *Фітотерапія. Часопис*. Київ : Видавничий дім Гельветика, 2023. № 3. С. 138–145. DOI 10.32782/2522-9680-2023-3-138.

Байрак О. М., Самородов В. М., Панасенко Т. В. Парки Полтавщини : історія створення, сучасний стан дендрофлори, шляхи збереження і розвитку. Наукове видання. Полтава : Верстка, 2007. С. 7–15.

Дерев'яно Т. В., Гомля Л. Н. Декоративна і ландшафтно-естетична оцінка деревних насаджень Полтавського міського парку. *Біологія та екологія*. Полтава, 2017. Т. 3. № 1–2. С. 20–27.

Клименко С. В., Григор'єва О. В., Грабовецька О. А., Колісник Л. М. Збереження та поповнення колекцій, формування генофондів видів родів : *Asimina* Adans., *Diospyros* L., *Sambucus* L. *Збереження та збагачення рослинних ресурсів шляхом інтродукції, селекції та біотехнології : монографія / відп. ред. Т. М. Черевченко*. Київ : Фітосоціоцентр, 2012. С. 234–293.

Красовський В. В., Федько Р. М., Черняк Т. В., Життєві форми субтропічних рослин та їх модифікація за умови інтродукції в Лісостеп України. *Агроекологічний журнал*. Київ, 2022. № 1. С. 23–31. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.1.2022.257120>.

Спосіб формування крони інжиру *Ficus carica* (L.) для зимового укриття при інтродукції у Лісостеп України : пат. 105542 Україна : МПК (2014.01), A01G 11/00. № 201206434 ; заявл. 28.05.2012 ; опубл. 26.05.2014, Бюл. № 10. 4 с.

Adainoo B., Crowell B., Thomas AL., Lin C-H., Cai Z., Byers P., Gold M., Krishnaswamy K. Physical characterization of frozen fruits from eight cultivars of the North American pawpaw (*Asimina triloba*). *Front. Nutr.* 2022, 16 p. doi: 10.3389/fnut.2022.936192.

Voaides C., Radu N., Birza E., Babeanu N. Medlar – A Comprehensive and Integrative Review. *Plants*. 2021, № 10, 2344. 30 p. <https://doi.org/10.3390/plants10112344>.

Mikulic-Petkovsek M., Jakljevic K., Veberic R., Hudina M., Rusjan D. Changes in the Fruit Quality Parameters of Medlar Fruit (*Mespilus germanica* L.) after Heat Treatment, Storage, Freezing or Hoarfrost. *Foods*. 2023, № 12, 3077. 14 p. <https://doi.org/10.3390/foods12163077>.

Nistor D.I., Marc R.A., Muresan, C.C. Phytochemistry, nutritional composition, health benefits and future prospects of *Mespilus germanica* L. (Medlar): A review. *Food Chemistry: X*. 2024. № 22. 101334. 18 p. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101334>.

Massantini R., Frangipane M.T. Progress in Almond Quality and Sensory Assessment: An Overview. *Agriculture*. 2022, № 12, 710. 19 p. <https://doi.org/10.3390/agriculture12050710>.

Barreca D., Nabavi S.M., Sureda A., Rasekhian M., Raciti R., Silva A.S., Annunziata G., Arnone A., Tenore G.C., Santar I., Mandalari G. Almonds (*Prunus Dulcis* Mill. D. A. Webb) : A Source of Nutrients and Health-Promoting Compounds. *Nutrients*. 2020, № 12, 672. 22 p.; doi:10.3390/nu12030672.

Garcia-Perez P., Xiao J., Munekata P.E.S., Lorenzo J.M., Barba F.J., Rajoka M.S.R., Barros L., Mascoloti Sprea R., Amaral J.S., Prieto M.A., Simal-Gandara J. Revalorization of Almond By-Products for the Design of Novel Functional Foods: An Updated Review. *Foods*. 2021, № 10, 1823. 20 p. <https://doi.org/10.3390/foods100818231>.

Sottile F., Massaglia S., Peano C. Ecological and Economic Indicators for the Evaluation of Almond (*Prunus dulcis* L.) Orchard Renewal in Sicily. *Agriculture*. 2020, № 10, 301. 14 p. <http://dx.doi.org/10.3390/agriculture10070301>.

Shiraishi C.S.H., Zbiss Y., Roriz C.L., Dias M.I., Prieto M.A., Calhela R.C., Alves M.J., Heleno S.A., da Cunha Mendes V., Carochi M., Abreu Rui M. V., Barros L. Fig Leaves (*Ficus carica* L.) : Source of Bioactive Ingredients for Industrial Valorization. *Processes*. 2023, № 11, 1179. 18 p. <https://doi.org/10.3390/pr11041179>.

Ferrara G., Porfido C., Terzano R., Sarkhosh A., Mazzeo A. A Study on the Characteristics of Buds and Flowers in Pomegranate: Differences among Cultivars. *Horticulturae*. 2023, № 9, 117. 14 p. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9010117>.

REFERENCES

Vlasenko, A. S. (2016). Otsinka dekoratyvnosti dendrosozokozotiv *ex situ* Stepu Ukrainy [Evaluation of decorativeness of *ex situ* dendrozoexotes of the Steppe of Ukraine]. *Naukovyi visnyk Skhidnoevropeiskoho natsionalnoho universytetu im. Lesi Ukrainky – Scientific Bulletin of the East European National University named after Lesya Ukrainka*, 7 (332), 27–35 [in Ukrainian].

Krasovskiy V. V., Fedko R. M., Cherniak T. V., Orlovskiy O. V. (2022). Likarski vlastyivosti i vykorystannia subtropichnykh roslyn kolektsii Khorol'skoho botanichnoho sadu (Povidomlennia 1) [The medicinal properties and the use of the subtropical plants of the Khorol Botanical Garden's collection. (Notice 1)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytoterapy. Journal*, 4, 91–96, doi: 10.33617/2522-9680-2022-4-91 [in Ukrainian].

Krasovskiy V. V., Fedko R. M., Cherniak T. V., Orlovskiy O. V. (2023). Likuvalni vlastyivosti i vykorystannia subtropichnykh roslyn kolektsii Khorolskoho botanichnoho sadu (povidomlennia 2) [The medicinal properties and the use of the subtropical plants of the Khorol Botanical Garden's collection (notice 2)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytoterapy. Journal*, 3, 138–145, doi: 10.32782/2522-9680-2023-3-138 [in Ukrainian].

Bairak, O. M., Samorodov, V. M., Panasenko, T. V. (2007). *Parky Poltavshchyny: istoriia stvorennia, suchasnyi stan dendroflory, shliakhy zberezhenia i rozvytku* [Parks of the Poltava region: history of creation, current state of dendroflora, ways of preservation and development]. Poltava: Verstka [in Ukrainian].

Derevianko, T. V., Homlia, L. N. (2017). Dekoratyvna i landshaftno-estetychna otsinka derevnykh nasadzen Poltavskoho miskoho parku [Decorative and landscape-aesthetic evaluation of tree plantations of the Poltava City Park]. *Biolohiia ta ekolohiia – Biology and ecology*. Poltava, 1–2, 20–27 [in Ukrainian].

Klymenko, S. V., Hryhorieva, O. V., Hrabovetska, O. A., Kolisnyk, L. M. (2012). Zberezhenia ta popovnennia kolektsii, formuvannia henofondiv vydiv rodiv : *Asimina Adans., Diospyros L., Sambucus L.* [Preservation and replenishment of collections, formation of gene pools of species of genera: *Asimina Adans., Diospyros L., Sambucus L.*]. *Zberezhenia ta zbahachennia roslynnykh resursiv shliakhom introduktsii, selektsii ta biotekhnologii – Preservation and enrichment of plant resources through introduction, selection and biotechnology*. Kyiv : Fitosotsiotsentr, 234–293 [in Ukrainian].

Krasovskiy, V. V., Fedko, R. M., Cherniak, T. V. (2022). Zhyttievi formy subtropichnykh roslyn ta yikh modyfikatsiia za umovy introduktsii v Lisostep Ukrainy [Life forms of subtropical plants and their modification under conditions of introduction in the forest steppe of Ukraine]. *Ahroekologichnyi zhurnal – Agroecological journal*. Kyiv, 1. 23–31. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.1.2022.257120> [in Ukrainian].

Krasovskiy, V. V. (2014). Sposib formuvannia krony inzhuru *Ficus carica* (L.) dlia zymovoho ukryttia pry introduktsii u Lisostep Ukrainy : Patent 105542 na vynakhid [The method of forming the crown of *Ficus carica* (L.) figs for winter shelter during introduction into the Forest-Steppe of Ukraine : Patent 105542 for an invention]. *No 20120643. Bull. No 10* [in Ukrainian].

Adainoo, B., Crowell, B., Thomas, A.L., Lin, C.H., Cai, Z., Byers, P. et al. (2022). Physical characterization of frozen fruits from eight cultivars of the North American pawpaw (*Asimina triloba*). *Front. Nutr.*, 9:936192. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.936192>.

Voaides, C., Radu, N., Birza, E. & Babeanu, N. (2021). Medlar – A Comprehensive and Integrative Review. *Plants*, 10, 2344. 30 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants10112344>.

Mikulic-Petkovsek, M., Jakljevic, K., Veberic, R., Hudina, M. & Rusjan, D. (2023). Changes in the Fruit Quality Parameters of Medlar Fruit (*Mespilus germanica* L.) after Heat Treatment, Storage, Freezing or Hoarfrost. *Foods*, 12, 3077. 14 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12163077>.

Nistor, D. I., Marc, R. A. & Muresan, C. C. (2024). Phytochemistry, nutritional composition, health benefits and future prospects of *Mespilus germanica* L. (Medlar): A review. *Food Chemistry: X*, 22. 18 p. DOI: 101334.<https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101334>.
Massantini, R. & Frangipane, M.T. (2022). Progress in Almond Quality and Sensory Assessment: An Overview. *Agriculture*, 12, 710. 19 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/agriculture12050710>.

Barreca, D., Nabavi, S.M., Sureddu, A., Rasekhan, M., Raciti, R., Silva, A.S. et al. (2020). Almonds (*Prunus Dulcis* Mill. D. A. Webb): A Source of Nutrients and Health-Promoting Compounds. *Nutrients*, 12, 672. 22 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030672>.

Garcia-Perez, P., Xiao, J., Munekata, P.E.S., Lorenzo, J.M., Barba, F.J., Rajoka, M.S.R. et al. (2021). Revalorization of Almond By-Products for the Design of Novel Functional Foods: An Updated Review. *Foods*, 10, 1823. 20 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10081823>.

Sottile, F., Massaglia, S. & Peano, C. (2020). Ecological and Economic Indicators for the Evaluation of Almond (*Prunus dulcis* L.) Orchard Renewal in Sicily. *Agriculture*, 10, 301. 14 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/agriculture10070301>.

Shiraishi, C.S.H., Zbiss, Y., Roriz, C.L., Dias, M.I., Prieto, M.A., Calhela, R.C. et al. (2023). Fig Leaves (*Ficus carica* L.) : Source of Bioactive Ingredients for Industrial Valorization. *Processes*, 11, 1179. 18 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr11041179>.

Ferrara, G., Porfido, C., Terzano, R., Sarkhosh, A. & Mazzeo, A. (2023). A Study on the Characteristics of Buds and Flowers in Pomegranate : Differences among Cultivars. *Horticulturae*, 9, 117. 14 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/horticulturae9010117>.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2024.

Стаття прийнята до друку 30.04.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Красовський В.В. – ідея дослідження, побудова алгоритму статті, пошук інформації, складання тексту, коригування статті, висновків;

Черняк Т.В. – пошук інформації, переклад, оформлення статті;

Гапон С.В. – пошук інформації;

Антонець М.О. – пошук інформації, переклад;

Антонець О.А. – пошук інформації.

Електронна адреса для листування з авторами:

horolbotsad@gmail.com

УДК 615.32:634.6+58:069.029

Оксана МИХАЙЛОВА

кандидат біологічних наук, докторантка кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний університет імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056; старший науковий співробітник відділу мікології, Інститут ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України, вул. Терещенківська, 2, м. Київ, Україна, 01601 (mikhajlova.ok@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9212-5094

SCOPUS: 57203947760

Наталія ПОЄДИНОК

доктор біологічних наук, доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний університет імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056 (npoedinok@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6942-2549

SCOPUS: 6505852554

Тетяна ЛУЦЕНКО

кандидат технічних наук, доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний університет імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056 (tanywalytsenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6023-0428

SCOPUS: 57193403285

Олександр ГАЛКІН

доктор біологічних наук, професор, декан факультету біомедичної інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний університет імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056

ORCID: 0000-0002-5309-6099

SCOPUS: 57194474663

Бібліографічний опис статті: Михайлова О., Поєдинок Н., Луценко Т., Галкін О. (2024). Розробка харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на основі їстівних та лікарських грибів. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 172–182, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-172>

РОЗРОБКА ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ДЛЯ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ЦІЛЕЙ НА ОСНОВІ ЇСТІВНИХ ТА ЛІКАРСЬКИХ ГРИБІВ

Актуальність. Їстівні та лікарські макроміцети є джерелом біологічно активних речовин, які містяться в плодових тілах, міцелії та культуральній рідині. Окремі види макроміцетів використовують як дієтичні продукти харчування, харчові добавки, лікарські препарати нового класу – «грибні лікарські препарати», продукти косметики. Створення сучасних мікотехнологій вимагає глибокого вивчення факторів, які регулюють функції грибного організму, що дасть змогу з максимальною ефективністю використовувати їх природний потенціал.

Мета дослідження – розробити методику підвищення біологічної цінності лікарських грибів *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes* з використанням низькоінтенсивного лазерного опромінення *in vitro*; розробити рецептуру харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на основі грибної сировини з підвищеним вмістом біологічно активних сполук.

Матеріали та методи. Під час дослідження використовували традиційні мікологічні методи (культивування макроміцетів *in vitro* та дослідження їх біосинтетичних властивостей) та унікальні фотобіологічні методи (добір енергоефективних джерел штучного світла з контрольованими спектральними, енергетичними характеристиками для активації посівного матеріалу).

Результати дослідження. Установлено ефективні режими опромінення низькоінтенсивного лазерного світла на ростові характеристики та біосинтетичну активність (синтез ендолісахаридів, жирнокислотний склад) біотехнологічно важливих видів макроміцетів за умов глибокого культивування. Підтверджено, що опромінення міцелію досліджених штамів призводить до скорочення лаг-фази та збільшення швидкості росту культур. Найчутливішим до опромінення лазерним світлом у синьому та червоному діапазоні виявився штамі *G. lucidum*, для якого зафіксовано скорочення стаціонарної фази на 4 доби раніше, ніж у контролі. Зелене світло виявилось найменш ефективним для всіх досліджених штамів. За ступенем підвищення ефективності впливу лазерного опромінення на ростові процеси та біосинтетичну активність досліджені культури можна розташувати в ряд: *I. obliquus* < *L. edodes* < *H. erinaceus* < *G. lucidum*. Порівняльний аналіз жирнокислотного

профілю міцелію досліджених видів дав змогу встановити загальну позитивну динаміку змін. За всіх використаних режимів опромінення зафіксовано зменшення вмісту насичених жирних кислот і зростання кількості новоутворених моно- та поліненасичених жирних кислот. На основі культивованої міцеліальної маси розроблено композицію готової форми у вигляді твердих желатинових капсул і напрацьовано дослідну партію. Проведено гігієнічне регламентування показників якості й безпечності та розроблено технічні умови для харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.

Висновок. Розроблено вітчизняний харчовий продукт для спеціальних медичних цілей грибного походження з імуномодулювальними та нейропротекторними властивостями грибної сировини.

Ключові слова: лікувальні властивості, біологічно активні сполуки, полісахариди, міцеліальна маса, лазер, *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*.

Oksana MYKCHAYLOVA

PhD in biology, doctoral at the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteiskiy ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056; Senior Scientist at Department of Mycology, M. G. Kholodny Institute of Botany of the National Academy of Sciences of Ukraine, Tereshchenkivska str., 2, Kyiv, Ukraine, 01601 (mikhajlova.ok@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9212-5094

SCOPUS: 57203947760

Natalia POYEDINOK

D. Sc. in Biology, Associate Professor at the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteiskiy ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (npoyedinok@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6942-2549

SCOPUS: 6505852554

Tetiana LUTSENKO

PhD, Associate Professor at the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteiskiy ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (tanywalytsenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6023-0428

SCOPUS: 57193403285

Oleksandr GALKIN

D. Sc. in Biology, Professor, Dean of the Faculty of Biomedicine Engineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteiskiy ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056

ORCID: 0000-0002-5309-6099

SCOPUS: 57194474663

To cite this article: Mykchaylova O., Poyedinok N., Lutsenko T., Galkin O. (2024). Rozrobka kharchovykh produktiv dlia spetsialnykh medychnykh tsilei na osnovi yistivnykh ta likarskykh hrybiv [Development of products for special medical purposes based on edible and medicinal mushrooms]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 172–182, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-172>

DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES BASED ON EDIBLE AND MEDICINAL MUSHROOMS

Actuality. Edible and medicinal mushrooms are a source of biologically active substances contained in fruiting bodies, mycelium, and culture liquid. Currently, certain types of macromycetes are used as dietary food products, food supplements, and medicinal drugs of a new class – “mushroom medicinal”, cosmeceutical products. The creation of modern mycotechnologies requires an in-depth study of the factors that regulate the functions of the fungal organism, which will allow using their natural potential with maximum efficiency.

The aim of the research. To develop methods of increasing the biological value of medicinal mushrooms *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes* using low-intensity laser irradiation in vitro. Development of the formulation of food products for special medical purposes based on mushroom raw materials, with an increased content of biologically active compounds.

Materials and methods. In the course of the research, traditional mycological methods (cultivation of macromycetes in vitro and study of their biosynthetic properties) and unique photobiological methods (selection of energy-efficient artificial light sources with controlled spectral and energy characteristics for seed activation) were used.

Research results. Effective regimes of low-intensity laser light irradiation on growth characteristics and biosynthetic activity (synthesis of endopolysaccharides, fatty acid composition) of biotechnologically important species of mushrooms under conditions of

submerged cultivation have been established. It has been confirmed that irradiation of the mycelium of the studied strains leads to a shortening of the lag phase and an increase in the growth rate of cultures. The most sensitive to laser light irradiation in the blue and red range was the *G. lucidum* strain, for which a shortening of the stationary phase was recorded 4 days earlier than in the control. The green light was the least effective for all strains tested. According to the degree of improvement of the effectiveness of laser irradiation on growth processes and biosynthetic activity, the investigated cultures can be arranged in the following order: *I. obliquus* < *L. edodes* < *H. erinaceus* < *G. lucidum*. A comparative analysis of the fatty acid profile of the mycelium of the studied species made it possible to establish the general positive dynamics of changes. A decrease in the content of saturated fatty acids and an increase in the amount of newly formed mono- and polyunsaturated fatty acids were recorded for all the irradiation modes used. Based on the cultivated mycelial mass, a composition of the finished form in the form of hard gelatin capsules was developed and an experimental batch was developed. Hygienic regulation of quality and safety indicators was carried out and technical conditions for food products for special medical purposes were developed.

Conclusion. A method of increasing the biological value of cultivated mycelial mass using low-intensity laser irradiation has been developed. A domestic food product for special medical purposes of mushroom origin with immunomodulatory and neuroprotective properties of mushroom raw materials has been developed.

Key words: medicinal properties, biologically active compounds, polysaccharides, mycelial mass, laser, *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*.

Вступ. Актуальність. Їстівні та лікарські гриби на рівні з лікарськими рослинами тисячоліттями використовуються в традиційній медицині для лікування й профілактики різних захворювань, а також сприятливого впливу на здоров'я людини (Chang & Wasser, 2018; Lindequist, 2024). У наш час певні види лікарських рослин та грибів зберегли своє значення як біогенні ліки. У деяких регіонах світу вони досі залишаються важливим джерелом медикаментозного лікування (Stabnikova et al., 2024; Lindequist, 2024; Zhang et al., 2019). У сучасному світі постійно зростає потреба у використанні їстівних та лікарських грибів як функціональних харчових продуктів, дієтичних добавок, нутрицевтиків та дизайнерських продуктів (Chang & Wasser, 2018; Golembiovskaya et al., 2019; Ivanov et al., 2021). Одним із важливих аспектів при розробці грибних препаратів є розуміння фармакологічних властивостей грибних компонентів та їх потенційного застосування для підтримки здоров'я, профілактики й лікування різних захворювань. Особливої уваги заслуговує аналіз мікохімічного складу плодових тіл, культивованої міцеліальної маси грибів, визначення механізмів дії грибних метаболітів та можливості їх застосування як допоміжних засобів у традиційних методах лікування (Badalyan & Zambonelli, 2023; Chang & Wasser, 2018; Krupodorova et al., 2021).

Сучасними методами з плодових тіл, міцелію та культуральної рідини грибів ізольовано та ідентифіковано широку низку цінних метаболітів: алкалоїди, полісахариди, білки та їх комплекси, фенольні сполуки, стероїди, нуклеотиди тощо. Дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено антиоксидантну, протидіабетичну, гепатопротекторну, протипухлинну, імуномодулювальну, протимікробну та противірусну дію певних метаболітів (Chang & Wasser, 2018; Lindequist, 2024).

Попри те що близько 270 видів грибів мають лікувальні властивості, лише деякі з них використовують

у фармакопеї. Найчастіше застосовують такі види грибів з доведеними фармакологічними властивостями: *Ganoderma lucidum* (Curtis) P.Karst., *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilát, *Hericium erinaceus* (Bull.) Pers., *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler.

G. lucidum, відомий також під назвою «рейші», у традиційній східній медицині використовують близько 2000 років з різноманітною лікувальною метою, наприклад, як знеболювальний засіб, для зниження температури, покращення травлення, підтримки гомеостазу (Wang et al., 2020). З *G. lucidum* виділено та ідентифіковано понад 350 біоактивних сполук, включно з полісахаридами (α/β -D-глюкани), алкалоїдами, три-терпенами, білками, стероїдами, нуклеотидами, глікопротеїнами, пептидами, стеролами. Доведено, що полісахариди *G. lucidum* виявляють антиоксидантні, імуномодулювальні, антинейро-дегенеративні, антидіабетичні, протизапальні та антибактеріальні властивості (Lee et al., 2019; Wang et al., 2020).

H. erinaceus відомий під назвами «геріцій», «мав'яча голова», «лев'яча грива», «їжовик гребінчастий». Перші відомості про його використання в традиційній медицині датовані понад 1000 років тому. Грибний порошок та екстракти геріція використовують як імуностимулятор та антисептик при лікуванні хронічного гастриту, раку шлунка, для лікування нервової системи, при нейродегенеративних розладах. Плодові тіла та міцеліальна маса геріція містять білки, есенціальні амінокислоти (аргінін, гістидин, лейцин, ізoleyцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, валін і триптофан) та жирні кислоти, мінерали (Ca, K, Mg, Mn, P, Zn і Se), вітаміни групи B, D, біологічно активні сполуки (полісахариди, поліфеноли, глікопротеїни) (Friedman et al., 2015). Проте найважливішими для фармакологічного застосування є два класи терпеноїдних сполук – геріцинони та еринацини, які входять до складу як плодових тіл, так і культивованої біомаси. Експе-

риментально підтверджено, що геріцинони та ерінацини здатні стимулювати синтез нейротрофічного ростового фактору (NGF – nerve growth factor) та нейротрофічного фактору головного мозку (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), які відповідають за відновлення неврологічних розладів і можуть допомогти в профілактиці та лікуванні нейродегенеративних захворювань (Badalyan & Zambonelli, 2023; Zhang et al., 2022).

L. edodes, відомий у медичній практиці як «шіїтаке», здавна використовувався в країнах Південно-Східної Азії, деяких країнах Європи та Північної Америки не лише для приготування страв, а й із лікувальною метою. Фармакологічні властивості шіїтаке зумовлені наявністю в його складі широкого спектра біологічно активних речовин. Плодові тіла та культивована біомаса гриба містять білки, есенціальні амінокислоти (аргінін, гістидин, лейцин, ізолейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, валін і триптофан), есенціальні жирні кислоти, мінерали (Ca, K, Mg, Mn, P, Zn і Se), вітаміни групи B, D, C, E, полісахариди, полісахаридпептиди, терпеноїди, лектини, поліфеноли, стерини (Reis et al., 2017). Доведено різноманітні активності, які виявляють біологічно активні сполуки гриба, а саме: протизапальні, антиоксидантні, антимікробні властивості (Li et al., 2022; Lindequist, 2024). Дослідження механізму імуномодулювальної дії полісахаридів *L. edodes* дали змогу припустити, що це складна взаємодія імунологічних, метаболічних та епігенетичних змін (Zhang et al., 2019). Підтверджено, що полісахариди можуть модулювати як вроджені, так й адаптивні імунні відповіді, тому їх варто розглядати як модифікатори біологічної відповіді (BRM) (Friedman, 2015). Полісахарид «лентинан», що міститься в *L. edodes*, схвалений як ад'ювантний терапевтичний препарат при лікуванні різних форм раку (Zhang et al., 2019).

Фармакологічні властивості лікарського гриба ***I. obliquus***, відомого в медичній практиці як «чага», зумовлені біологічною активністю комплексу різноманітних сполук, які входять до його складу. З плодових тіл та міцелію *I. obliquus* виокремлено та ідентифіковано понад 250 біоактивних речовин: полісахариди (β-глюкани та гетероглюкани), поліфеноли хромогенного комплексу, меланіни, бетулін, тритерпеноїди ланостанового типу, похідні бензойної кислоти (Chang et al., 2022; Fordjour et al., 2023). Саме завдяки їх комплексній дії грибна сировина та екстракти чаги показали значну імуномодулювальну активність. Водний екстракт чаги є дуже потужним імуномодулятором, який відновлює систему кісткового мозку, пошкоджену хіміотерапією. Лікарська

сировина під назвою «чага» увійшла до державної фармакопеї на початку 60-х років ХХ ст. та використовувалася як тонізувальний та профілактичний засіб, рекомендований при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Пізніше чагу стали вживати як неспецифічний лікарський засіб при лікуванні гастритів, виразки шлунка, поліпозів, передракових захворювань та деяких форм злоякісних пухлин у випадках, коли не показана променева терапія та хірургічне втручання.

Перспективною технологією виробництва грибною сировини й цінних метаболітів з грибів є глибинне культивування. Саме цей спосіб дає змогу отримувати значну кількість міцеліальної маси стандартної якості для виробництва нутрицевтиків, лікарських засобів, харчових добавок. На думку Chang & Buswell (2022), міцеліальні продукти – це «хвиля майбутнього», тому що вони забезпечують стандартизовану якість та безперервне виробництво. Створення таких біотехнологій передбачає глибоке вивчення чинників, які регулюють біосинтетичну активність гриба-продуцента, що дає змогу ефективно використовувати його природний потенціал і забезпечує виробництво продукції необхідної якості в потрібній кількості. Штучне світло є одним з екологічно чистих регуляторів морфогенезу, біосинтетичної та біологічної активності грибів. Розуміння впливу світла та механізмів фоторецепції в грибів є невід'ємним складником фоторегуляції в біотехнологічних процесах, які зосереджені на цілеспрямованому синтезі певних біологічно активних сполук.

Враховуючи унікальний хімічний склад та перспективи використання різноманітних продуктів на основі їстівних та лікарських грибів (нутрицевтиків, дієтичних добавок і фармакологічних препаратів), інтенсифікація процесів глибинного культивування з використанням низькоінтенсивного лазерного світла може мати практичний та науковий інтерес.

Мета дослідження – розробити методику підвищення біологічної цінності їстівних та лікарських грибів *Lentinula edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*, *Inonotus obliquus* з використанням низькоінтенсивного лазерного опромінення; розробити рецептуру харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на основі грибною сировини з підвищеним вмістом біологічно активних сполук (полісахаридів).

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом досліджень були чисті культури біотехнологічно важливих видів їстівних та лікарських макроміцетів *Ganoderma lucidum* ІВК 1904, *Hericium erinaceus* ІВК

977, *Inonotus obliquus* IBK 1877, *Lentinula edodes* IBK 2541. Штами зберігаються в Колекції культур шапинкових грибів Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України (акронім IBK).

Культивування на рідкому живильному середовищі проводили згідно з описаною методикою (Mukchaylova et al., 2023).

Дослідження впливу низькоінтенсивного лазерного опромінення на динаміку росту і біосинтетичну активність культур проводили за розробленою авторами методикою (Poyedinok et al., 2003). Інокулом, вирощений в умовах глибинної культури, опромінювали за різних режимів освітлення. Як джерело когерентного видимого світла використовували газові лазери: гелій-неоновий лазер ЛГН-215 з випромінюванням довжиною хвилі 632,8 нм (червоне світло) та аргонний іонний лазер з випромінюванням з довжиною хвилі 514,5 нм (зелене світло) та 488,0 нм (синє світло). Експозицію вибирали таку, щоб число фотонів, що падають, було майже однаковим при обробці посівного міцелію світлом різної довжини хвилі. Завдяки досить широкій варіації вихідної потужності джерел світла, які ми використовували, експозиція визначалась відповідно до заданої дози і варіювалась у діапазоні від 1 до 5 хв залежно від потужності джерела світла. Неопромінений (контроль) і опромінений міцелій використовували при дослідженні впливу світла на динаміку росту міцеліальної маси, синтезу ендополісахаридів. Після опромінення посівний міцелій у кількості 10 % за об'ємом вносили в колби Ерленмєєра та проводили культивування в умовах глибинної культури. Вміст ендополісахаридів у міцеліальній масі визначали за стандартною методикою (Mukchaylova et al., 2023).

Жирнокислотний профіль міцелію аналізували відповідно до ДСТУ ІСО.5508-2001. Метиллові ефіри жирних кислот аналізували за допомогою газового хроматографу 7890 В (Agilent Technologies, США). Зразки були підготовлені відповідно до вищезазначеного стандарту (Mukchaylova et al., 2024).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що опромінення інокулюму досліджених штамів низькоінтенсивним лазерним світлом за умов глибинного культивування призводить до скорочення лаг-фази та збільшення швидкості росту культур. Процес росту міцелію *L. edodes* і *H. erinaceus* досягав стаціонарної фази на 2 доби раніше, ніж у контролі при опроміненні лазерним світлом у червоному та синьому діапазоні. За тих самих режимів опромінення штам *G. lucidum* досягав стаціонарної фази на 4 доби раніше, ніж у контролі. Ростові процеси в культури *I. obliquus* виявилися більш чутливими до синього лазерного світла, опромінення яким

дало змогу отримати найбільший вихід біомаси (6,8 г/л) вже на 9-ту добу культивування, як порівняти з іншими режимами. Використання зеленого світла ($\lambda=514,5$ нм) виявилось найменш ефективним для всіх досліджених штамів.

Отже, світлова обробка інокулюму в синьому та червоному діапазоні дає змогу значно скоротити термін культивування досліджених видів та отримувати більшу кількість міцеліальної маси.

Експериментально встановлено, що синє світло є ключовим сигнальним компонентом, який регулює експресію генів і глобально перебудовує клітинний метаболізм у грибів (Yu & Fischer, 2019). При вирощуванні їстівних макроміцетів для стимуляції росту плодових тіл і підвищення їх харчової та біологічної цінності використовують синє світло (Huang et al., 2017; Nakano et al., 2010).

Встановлено, що опромінення інокулюму досліджених штамів лазерним світлом у всіх діапазонах довжин хвиль викликало збільшення синтезу ендополісахаридів. Спостерігали кореляцію між накопиченням міцеліальної маси та полісахаридів у *G. lucidum*, *L. edodes*, *H. erinaceus* (табл. 1). Опромінення лазерним синім та червоним світлом інокулюму *G. lucidum* індукувало збільшення синтезу ендополісахаридів на 64,0 % та 61,9 % відповідно. Для культури *L. edodes* опромінення в тих же режимах збільшувало кількість полісахаридів у міцеліальній масі на 41,2 % та 37,5 % відповідно. Для штаму *H. erinaceus* синє та червоне лазерне світло також були найефективнішими для стимуляції синтезу ендополісахаридів (табл. 1). Найменший вплив опромінення був зафіксований для культури *I. obliquus*.

Отримані результати дають змогу стверджувати, що низькоінтенсивне лазерне світло у видимій частині спектра може бути використане в біотехнології глибинного культивування всіх досліджених видів як стимулятор біосинтетичної активності, зокрема міцеліальної маси та полісахаридів (табл. 1).

Біофункціональні властивості грибних полісахаридів останнім часом привертають увагу фармакологів. Установлено, що макромолекули полісахаридів мають широкий спектр терапевтичних властивостей, зокрема антиоксидантну, імуномодульовальну, гіпоглікемічну, протизапальну, протиракову, антидеменційовальну, омолоджувальну та гіполіпідемічну дії (Sheng et al., 2021; Shi, 2016; Yu et al., 2023). Саме тому розробка технології збільшення їх кількості у міцеліальній масі значно покращить біологічну цінність кінцевого продукту.

За даними літератури грибні полісахариди, як-от β -глюкани, активують сигнальні шляхи toll-подіб-

Таблиця 1

Вплив низькоінтенсивного лазерного світла на синтез міцеліальної маси та полісахаридів досліджених видів макроміцетів

Вид, (тривіальна назва)	Випромінювання, довжина хвилі, нм	Біомаса, г/л		Ендополісахариди	
		г/л	% зміни	ендо-, %	% зміни
<i>Ganoderma lucidum</i> , рейші	Контроль, без опромінення	6,9±0,2		7,6±0,2	
	Червоне світло (λ=632,8)	12,6±0,4*	82,6	12,3±0,1*	61,9
	Зелене світло (λ=514,5)	9,0±0,2*	30,4	10,1±0,1*	32,9
	Синє світло (λ=488,0)	12,9±0,1*	86,9	12,3±0,3*	64,1
<i>Hericium erinaceus</i> , лев'яча грива	Контроль, без опромінення	10,2±0,1		5,3±0,2	
	Червоне світло (λ=632,8)	15,7±0,3*	53,9	7,9±0,2*	49,1
	Зелене світло (λ=514,5)	10,8±0,3*	5,9	6,2±0,2*	17,0
	Синє світло (λ=488,0)	14,2±0,3*	39,2	8,1±0,2*	52,8
<i>Inonotus obliquus</i> , чага	Контроль, без опромінення	9,2±0,4		7,0±0,2	
	Червоне світло (λ=632,8)	10,6±0,3*	15,2	8,5±0,2*	21,4
	Зелене світло (λ=514,5)	10,1±0,4	9,8	7,8±0,3*	11,4
	Синє світло (λ=488,0)	11,5±0,2*	25,1	10,1±0,2*	44,3
<i>Lentinula edodes</i> , шіітаке	Контроль, без опромінення	6,3±0,1		7,2±0,1	
	Червоне світло (λ=632,8)	10,8±0,3*	71,4	9,9±0,2*	37,5
	Зелене світло (λ=514,5)	10,4±0,3*	65,1	8,2±0,2*	13,8
	Синє світло (λ=488,0)	11,3±0,4*	79,3	10,2±0,4*	41,2%

Примітка: «*» – позначені статистично достовірні відмінності щодо контролю, (p ≤ 0,05).

них рецепторів на імунних та неімунних клітинах й індукують експресію протизапальних цитокінів та інтерферонів, тим самим усуваючи патогени та модулюючи імунні реакції. На основі полісахаридів з *G. lucidum* та *L. edodes* розроблено комерційні терапевтичні препарати «Ганодеран» та «Лентінан», які застосовують як ад'ювантний терапевтичний препарат при комплексному лікуванні пацієнтів з різними формами раку, які перенесли хіміо- та променеви терапію, з метою покращання якості життя та зменшення побічних ефектів. Крім того, грибні полісахариди здатні змінювати склад кишкової мікобіоти, стимулюючи імунну систему, захищаючи від запалення та підтримуючи здоров'я кишечника. Потрапляючи в кишковий тракт, полісахариди гриба розкладаються й змінюють кислотність середовища та мікробний склад, який сприяє проліферації та росту корисних кишкових бактерій і збільшує концентрацію загальних коротколанцюгових жирних кислот, які відіграють регуляторну роль у кишковому гомеостазі (Wang et al., 2018). Експериментально підтверджено, що полісахариди *G. lucidum* та *L. edodes* здатні позитивно впливати на мікробіоту кишечника, збільшуючи чисельність Bifidobacteriaceae і Lactobacillaceae та зменшуючи кількість Firmicutes, Enterobacteriaceae і Lachnospiraceae (Jin et al., 2017; Xue et al., 2020; Yang et al., 2020).

Отже, проведені дослідження фоточутливості культур грибів до лазерного світла дали змогу вста-

новити загальні закономірності та індивідуальні особливості їх реакцій на світлові впливи й визначити ефективні параметри світлової обробки інкулюму, що дає змогу отримувати найбільшу стимуляцію росту й синтезу ендополісахаридів.

Адаптація мікроорганізмів і грибів до різноманітних екологічних чинників супроводжується відповідними змінами, зокрема й жирнокислотного складу клітинних ліпідів, що зумовлено модифікацією в проникності їхніх мембран, метаболізмі жирних кислот та активності перекисних процесів. Одним із механізмів, який забезпечує здатність грибів до фоторецепції різного типу, є відповідні зміни в їхньому жирнокислотному профілі та ступені ненасиченості клітинних ліпідів. Ненасичені жирні кислоти клітини є одним із важливих компонентів окислювально-відновної системи.

Встановлено вплив лазерного світла на жирнокислотний профіль міцеліальної маси досліджених культур. Порівняльний аналіз ліпідної фракції міцелію дав змогу встановити загальну позитивну динаміку змін у жирнокислотному профілі. За всіх використаних режимів опромінення зафіксовано зменшення вмісту насичених жирних кислот (НЖК) та зростання кількості новоутворених мононенасичених (МНЖК) та поліненасичених (ПНЖК) жирних кислот.

Зміни в кількісному та якісному вмісті НЖК, МНЖК і ПНЖК відбуваються як результат впливу лазерного опромінення, яке індукує ферментативні

реакції. У відповідь на вплив зовнішнього фактору – опромінення – клітини грибів синтезують індукційні ферменти, у цьому разі десатурази, які каталізують перетворення одинарних зв'язків між атомами вуглецю в ацильних ланцюгах (C–C) у подвійні (C=C). Відзначено істотну різницю в якісному складі міцеліальної маси: опромінення червоним світлом індукує коротколанцюгові кислоти C6–C12, а опромінення синім світлом синтез довголанцюгових кислот C20–C24.

За результатами досліджень встановлено ефективні режими опромінення інокулюму для інтенсифікації процесу отримання міцеліальної маси з підвищеним вмістом полісахаридів та ненасичених жирних кислот для кожного виду гриба. Напрацьовано міцеліальну масу лікарських і їстівних грибів (*H. erinaceus*, *L. edodes*, *G. lucidum*, *I. obliquus*) з підвищеною біологічною цінністю для пробної партії харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.

З метою практичного впровадження розроблених методів отримання харчових продуктів для спеціальних медичних цілей з підвищеною біологічною активністю розроблено композицію готової форми у вигляді твердих желатинових капсул на основі грибної сировини (табл. 2, табл. 3).

Проведено гігієнічне регламентування показників якості й безпечності та розроблено технічні

умови для харчових продуктів для спеціальних медичних цілей з імуномодулювальними властивостями на основі грибної сировини у формі капсул твердих. Розроблено дослідну технологію одержання готового продукту у вигляді твердих капсул (рис. 1), виготовлено дослідну партію продукту, проект інструкції із застосування.



Рис. 1. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей на основі грибної сировини

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи, проведеної Львівським національним медичним університетом ім. Данила Галицького, ТУ У 10.8-022070921-001:2023 «Харчові продукти для спеціальних медичних цілей на основі рослинної та грибної сировини» технічні характеристики відповідають вимогам чинного санітарного законо-

Таблиця 2

Рецептура харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на основі грибної сировини

Інгредієнти	Масова частка інгредієнтів в одній капсулі, мг		
	«МікоІмун Комплекс»	«МікоІмун Герицій», капсули	«МікоІмун Інонотус»
Активні інгредієнти:			
Висушений подрібнений міцелій <i>L. edodes</i>	150	–	–
Висушений подрібнений міцелій <i>G. lucidum</i>	150	–	–
Висушений подрібнений міцелій <i>H. erinaceus</i>	150	500	–
Висушений подрібнений міцелій <i>I. obliquus</i>	150	–	500
Допоміжні речовини:			
Кальцію стеарат	–	+	+
Лактоза	–	+	+
Мікрокристалічна целюлоза	–	+	+
Маса вмісту капсули, мг	600	600	600

Таблиця 3

Поживна та енергетична цінність на 100 г сухої маси харчового продукту для спеціальних медичних цілей

Компонент	Одиниці	«МікоІмун Комплекс», капсули	«МікоІмун Герицій», капсули	«МікоІмун Інонотус», капсули
Білки	Г	34,8±0,2	31,4±0,2	29,7±0,2
Вуглеводи	Г	55,2±0,2	57,6±0,2	59,6±0,2
Жири	Г	2,15±0,2	3,9±0,2	2,1±0,2
Клітчатка	Г	3,8±0,1	3,4±0,1	4,2±0,1
Бега-глюкани	Г	4,1±0,1	3,7±0,1	4,4±0,1
Енергія	кДж/ккал	1069/112	1107/343	1104/311

давства України. За результатами основних досліджень видано патент (Патент України на корисну модель № 155038).

Розроблений харчовий продукт для спеціальних медичних цілей на основі грибною сировини може використовуватися з профілактичною метою, а також у комплексі терапевтичних заходів при вторинних імунodefіцитних станах (хронічні герпетичні інфекції, стресові ситуації, одужання після гострих інфекційних захворювань, інтоксикацій тощо). Значна частина згаданих патологічних станів супроводжується ураженням нервової системи легкого та помірного ступеня, що може бути скориговано, зокрема, вживанням харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.

Висновки.

Отримані результати свідчать про можливість використання низькоінтенсивного лазерного світла для спрямованої регуляції біосинтетичної активності біотехнологічно важливих видів їстівних і лікарських грибів з метою покращення їх споживчих характеристик. Розроблено методику підвищення біологічної цінності досліджених видів їстівних та лікарських грибів з використанням низькоінтенсивного лазерного опромінення. Дібрано режими та дози опромінення лазерним світлом інокулюму грибів за умов глибинного культивування.

Розроблено вітчизняний харчовий продукт для спеціальних медичних цілей грибною походження (на основі *Lentinula edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*, *Inonotus obliquus*) з імунomodulatoryними, та нейропротектор-

ними властивостями. Такого роду спеціальний харчовий продукт може використовуватися з профілактичною метою, а також у комплексі терапевтичних заходів при вторинних імунodefіцитних станах. Вживання розробленого вітчизняного харчового продукту для спеціальних медичних цілей може бути актуально під час воєнного стану для військових, для реабілітації поранених і мирного населення, які перебувають в екстремальних умовах.

У контексті глобальних зусиль щодо сталого розвитку їстівні та лікарські гриби стають перспективними продуцентами для створення функціональних харчових продуктів, нутрицевтиків, дієтичних добавок та дизайнерських продуктів харчування. Проте реалізація їх повного потенціалу вимагає розуміння того, як різні фактори, включно зі штучним світлом, впливають на їх характеристики росту та біосинтетичну активність. Продовження досліджень механізмів фотоіндукції в грибах є важливим для відповідального управління ресурсами та захисту навколишнього середовища, сприяння сталим виробничим практикам і забезпеченню довгострокової життєздатності екосистем планети.

Дослідження фінансувалось МОН України в межах виконання державного замовлення на найважливіші науково-технічні (експериментальні) розробки та науково-технічну продукцію у 2022–2023 рр. «Розроблення методів підвищення біологічної активності харчових продуктів для спеціальних медичних цілей», № державної реєстрації 0122U200933.

ЛІТЕРАТУРА

- Badalyan S.M., Zambonelli A. The Potential of Mushrooms in Developing Healthy Food and Biotech Products. *Fungi and Fungal Products in Human Welfare and Biotechnology* / ed. by T. Satyanarayana & S.K. Deshmukh. Singapore, 2023. P. 307–344. Doi 10.1007/978-981-19-885309_11
- Stabnikova O., Viktor Stabnikov V., Paredes-López O. Wild and cultivated mushrooms as food, pharmaceutical and industrial products. *Ukrainian Food Journal*. 2024. Vol. 13. № 1. P. 20–59. Doi 10.24263/2304-974x-2024-13-1-4
- Chang S., Buswell J. Medicinal Mushrooms: Past, Present and Future. *Biochemical Engineering and Biotechnology of Medicinal Mushrooms. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* / ed. by M. Berovic, & J.J Zhong. Singapore, 2022. P. 1–27. Doi 10.1007/10_2021_197
- Chang S.T., Wasser S.P. Current and future research trends in agricultural and biomedical applications of medicinal mushrooms and mushroom products (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2018. Vol. 20. № 12. P. 1121–1133. Doi 10.1615/INTJMEDMUSHROOMS.2018029378
- Chang Y., Bai M., Xue X.B., Zou C.X., Huang X.X., Song S.J. Isolation of chemical compositions as dietary antioxidant supplements and neuroprotectants from Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*). *Food Bioscience*. 2022. Vol. 47. P. 101623. Doi 10.1016/J.FBIO.2022.101623
- Fordjour E., Manful C.F., Javed R., Galagedara L.W., Cuss C. W., Thomas R. Chaga mushroom: a super-fungus with countless facets and untapped potential. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. Vol. 14. P. 1273786. Doi 10.3389/FPHAR.2023.1273786/BIBTEX
- Friedman M. Chemistry, nutrition, and health-promoting properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom fruiting bodies and mycelia and their bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015. Vol. 63. № 32. P. 7108–7123. Doi 10.1021/ACS.JAFC.5B02914

Huang M.Y., Lin K.H., Lu C.C., Chen L.R., Hsiung T. C., Chang W.T. The intensity of blue light-emitting diodes influences the antioxidant properties and sugar content of oyster mushrooms (*Lentinus sajor-caju*). *Scientia Horticulturae*. 2017. Vol. 218. P. 8–13. Doi 10.1016/J.SCIENTA.2017.02.014

Golembiovska O.I., Galkin A.Y., Besarab A.B. Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific Study & Research. Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry*. 2019. Vol. 20. № 3. P. 377–394.

Jin M., Zhu Y., Shao D., Zhao K., Xu C., Shi J. Effects of polysaccharide from mycelia of *Ganoderma lucidum* on intestinal barrier functions of rats. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017. Vol. 94. P. 1–9. Doi 10.1016/j.ijbiomac.2016.09099

Ivanov V.M., Shevchenko O., Marynin A., Stabnikov V., Stabnikova E., Gubenia O., Salyuk A. Trends and expected benefits of the breaking edge food technologies in 2021–2030. *Ukrainian Food Journal*. 2021. Vol. 10. № 1. P. 7–36. DOI 10.24263/2304-974X-2021-10-1-3

Lee W., Fujihashi A., Govindarajulu M., Ramesh S., Deruiter J., Dhanasekaran M. Role of mushrooms in neurodegenerative diseases. *Medicinal Mushrooms* / ed. by D. Agrawal & M. Dhanasekaran. Singapore, 2019. P. 223–249. Doi 10.1007/978-981-13-6382-5_8

Li M., Du X., Yuan Z., Cheng M., Dong P., Bai Y. Lentinan triggers oxidative stress-mediated anti-inflammatory responses in lung cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2022. Vol. 477. № 2. P. 469–477. Doi 10.1007/s11010-021-04293-0

Lindequist U. Medicinal mushrooms as multicomponent mixtures – demonstrated with the example of *Lentinula edodes*. *Journal of Fungi*. 2024. Vol. 10. № 2. P. 153. Doi 10.3390/JOF10020153

Михайлова О.Б., Поєдинок Н.Л., Щетинін В. Скринінг перспективних для біотехнологічного використання штамів лікарського гриба *Fomitopsis officinalis* (Vill.) Bondartsev & Singer. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022. Vol. 6. № 3–4. P. 110–118. Doi 10.20535/ibb.2022.6.3-4.271383

Mykchaylova O., Dubova H., Lomborg M., Negriyko A., Poyedinok N. Influence of low-intensity light on the biosynthetic activity of the edible medicinal mushroom *Herichium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. in vitro. *Archives of Biological Sciences*. Vol. 75. № 4. P. 489–501. Doi 10.2298/ABS230821040M

Mykchaylova O., Dubova H., Negriyko A., Lomborg M., Krasinko V., Gregori A., Poyedinok N. Photoregulation of the biosynthetic activity of the edible medicinal mushroom *Lentinula edodes* in vitro. *Photochemistry & Photobiology Science*. 2024. Vol. 23. 435-449. Doi 10.1007/s43630-023-00529-8

Nakano Y., Fujii H., Kojima M. Identification of blue-light photoresponse genes in oyster mushroom mycelia. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2010. Vol. 74. № 10. P. 2160–2165. Doi 10.1271/BBB.100565

Poyedinok N.L., Buchalo A.S., Negriyko A.M., Potemkina J.V., Mykchaylova O.B. The action of argon and helium-neon laser radiation on growth and fructification of culinary-medicinal mushrooms *Pleurotus ostreatus* (Jacq.:Fr.) Kumm., *Lentinula edodes* (Berk.) Singer, and *Herichium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2003. Vol. 5. № 3. P. 8. Doi 10.1615/INTERJMEDICMUSH.V5.13.70

Reis F.S., Martins A., Vasconcelos M.H., Morales P., Ferreira I.C.F.R. Functional foods based on extracts or compounds derived from mushrooms. *Trends in Food Science and Technology*. 2017. Vol. 66. P. 48–62. Doi 10.1016/J.TIFS.2017.05.010

Sheng K., Wang C., Chen B., Kang M., Wang M., Wang, M. Recent advances in polysaccharides from *Lentinula edodes* (Berk.): Isolation, structures and bioactivities. *Food Chemistry*. 2021. Vol. 358. P. 129883. Doi 10.1016/J.FOODCHEM.2021.129883

Shi L. Bioactivities, isolation and purification methods of polysaccharides from natural products: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. Vol. 92. P. 37–48. Doi 10.1016/J.IJBIOMAC.2016.06.100

Wang L., Li J.-Q., Zhang J., Li Z.-M., Liu H.-G., Wang Y.-Z. Traditional uses, chemical components and pharmacological activities of the genus *Ganoderma* P. Karst.: a review. *RSC Advances*. 2020. Vol. 10. № 69. P. 42084–42097. Doi 10.1039/d0ra07219b

Wang Y., Huang X., Nie S. Novel prospective of wild mushroom polysaccharides as potential prebiotics. *Biology of Macrofungi. Fungal Biology* / ed by B. Singh & P.A. Lallawmsanga. Singapore, 2018. P. 211–226 Doi 10.1007/978-3-030-02622-6_10

Xue Z., Ma Q., Chen Y., Lu Y., Wang Y., Chen H. Structure characterization of soluble dietary fiber fractions from mushroom *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler and the effects on fermentation and human gut microbiota in vitro. *Food Research International*. 2020. Vol. 129. P. 108870. Doi 10.1016/j.foodres.2019.108870

Yang K., Zhang Y., Cai M., Guan R., Neng J., Sun P. In vitro prebiotic activities of oligosaccharides from the by-products in *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide extraction. *RSC Advances*. 2020. Vol. 10. № 25. P. 14794–14802. Doi 10.1039/C9RA10798C

Yu Y., Liu Z., Song K., Li L., Chen M. Medicinal value of edible mushroom polysaccharides: a review. *Journal of Future Foods*, 2023. Vol. 3. № 1. P. 16–23. Doi 10.1016/j.jfutfo.2022.09.003

Yu Z., Fischer R. Light sensing and responses in fungi. *Nature Reviews Microbiology*, 2019. Vol. 17. № 1. P. 25–36. Doi 10.1038/S41579-018-0109-X

Zhang J., Feng N., Liu Y., Zhang H., Yang Y., Liu L., Feng J. Bioactive compounds from medicinal mushrooms. *Biochemical Engineering and Biotechnology of Medicinal Mushrooms. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* / ed. by M. Berovic, & J.J. Zhong. Singapore, 2022. P. 219–268. Doi 10.1007/10_2022_202

Zhang M., Zhang Y., Zhang L., Tian Q. Mushroom polysaccharide lentinan for treating different types of cancers: A review of 12 years clinical studies in China. *Progress in molecular biology and translational science*. 2019. Vol. 163. P. 297-328. Doi 10.1016/BS.PMBTS.2019.02.013

Krupodorova T.A., Barshteyn V.Yu., Sekan A.S. Review of the basic cultivation conditions influence on the growth of basidiomycetes. *Current Research in Environmental & Applied Mycology (Journal of Fungal Biology)*. 2021. Vol. 11. №1. P. 494-531. Doi 10.5943/cream/11/1/34

REFERENCES

Badalyan, S.M., & Zambonelli, A. (2023). The Potential of Mushrooms in Developing Healthy Food and Biotech Products. In: Satyanarayana, T., Deshmukh, S.K. (eds) *Fungi and Fungal Products in Human Welfare and Biotechnology*. Springer, Singapore, P. 307–344. https://doi.org/10.1007/978-981-19-8853-0_11

- Stabnikova, O., Viktor Stabnikov, V., Paredes-López, O. (2024). Wild and cultivated mushrooms as food, pharmaceutical and industrial products. *Ukrainian Food Journal*, 13 (1), 20-59. <https://doi.org/10.24263/2304-974x-2024-13-1-4>
- Chang, S., & Buswell, J. (2022). Medicinal Mushrooms: Past, Present and Future. In: Berovic, M., Zhong, J.J. (eds) *Biochemical Engineering and Biotechnology of Medicinal Mushrooms*. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 184. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/10_2021_197
- Chang, S.T., & Wasser, S.P. (2018). Current and future research trends in agricultural and biomedical applications of medicinal mushrooms and mushroom products (Review). *Int. J. Med. Mushroom*, 20(12), 1121–1133. <https://doi.org/10.1615/INTJMEDMUSHROOMS.2018029378>
- Chang, Y., Bai, M., Xue, X.B., Zou, C.X., Huang, X.X., & Song, S.J. (2022). Isolation of chemical compositions as dietary antioxidant supplements and neuroprotectants from Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*). *Food Bioscience*, 47. <https://doi.org/10.1016/J.FBIO.2022.101623>
- Fordjour, E., Manful, C.F., Javed, R., Galagedara, L.W., Cuss, C. W., & Thomas, R. (2023). Chaga mushroom: a super-fungus with countless facets and untapped potential. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1273786. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1273786/BIBTEX>
- Friedman, M. (2015). Chemistry, nutrition, and health-promoting properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom fruiting bodies and mycelia and their bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(32), 7108–7123. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.5B02914>
- Huang, M.Y., Lin, K.H., Lu, C.C., Chen, L.R., Hsiung, T. C., & Chang, W.T. (2017). The intensity of blue light-emitting diodes influences the antioxidant properties and sugar content of oyster mushrooms (*Lentinus sajor-caju*). *Scientia Horticulturae*, 218, 8–13. <https://doi.org/10.1016/J.SCIENTA.2017.02.014>
- Golembiowska, O. I., Galkin, A. Y., & Besarab, A. B. (2019). Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific Study & Research. Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry*, 20(3), 377–394.
- Jin, M., Zhu, Y., Shao, D., Zhao, K., Xu, C., & Shi, J. (2017). Effects of polysaccharide from mycelia of *Ganoderma lucidum* on intestinal barrier functions of rats. *Int. J. Biol. Macromol.*, 94, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.099>
- Ivanov, V. M., Shevchenko, O., Marynin, A., Stabnikov, V., Stabnikova, E., Gubenia, O., ... & Salyuk, A. (2021). Trends and expected benefits of the breaking edge food technologies in 2021–2030. *Ukrainian Food Journal*. 10(1), 7-36. <https://doi.org/10.24263/2304-974X-2021-10-1-3>
- Lee, W., Fujihashi, A., Govindarajulu, M., Ramesh, S., Deruiter, J., & Dhanasekaran, M. (2019). Role of mushrooms in neurodegenerative diseases. In: Agrawal, D., Dhanasekaran, M. (eds) *Medicinal Mushrooms*. Springer, Singapore. 223–249. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6382-5_8
- Li, M., Du, X., Yuan, Z., Cheng, M., Dong, P., & Bai, Y. (2022). Lentinan triggers oxidative stress-mediated anti-inflammatory responses in lung cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(2), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04293-0>
- Lindequist, U. (2024). Medicinal mushrooms as multicomponent mixtures – demonstrated with the example of *Lentinula edodes*. *Journal of Fungi*, 10(2), 153. <https://doi.org/10.3390/JOF10020153>
- Mykchaylova, O., Poyedinok, N., & Shchetinin, V. (2022). Skrynnih perspektyvnykh dlia biotekhnolohichnoho vykorystannia shtamiv likarskoho hryba *Fomitopsis officinalis* (Vill.) Bondartsev & Singer [Screening of strains of the medicinal mushroom *Fomitopsis officinalis* (Vill.) Bondartsev & Singer promising for biotechnological use]. *Innov Biosyst Bioeng*, 6(3-4), 110–118. <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.3-4.271383> [in Ukrainian]
- Mykchaylova, O., Dubova, H., Lomberg, M., Negriyko, A., & Poyedinok, N. (2023). Influence of low-intensity light on the biosynthetic activity of the edible medicinal mushroom *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. in vitro. *Archives of Biological Sciences*, 75(4), 489–501. <https://doi.org/10.2298/ABS230821040M>
- Mykchaylova, O., Dubova, H., Negriyko, A., Lomberg, M., Krasinko, V., Gregori, A., & Poyedinok, N. (2024). Photoregulation of the biosynthetic activity of the edible medicinal mushroom *Lentinula edodes* in vitro. *Photochem Photobiol Sci.*, 23, 435-449. <https://doi.org/10.1007/s43630-023-00529-8>
- Nakano, Y., Fujii, H., & Kojima, M. (2010). Identification of blue-light photoresponse genes in oyster mushroom mycelia. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 74(10), 2160–2165. <https://doi.org/10.1271/BBB.100565>
- Poyedinok, N.L., Buchalo, A.S., Negriyko, A.M., Potemkina, J.V., & Mykchaylova, O.B. (2003). The action of argon and helium-neon laser radiation on growth and fructification of culinary-medicinal mushrooms *Pleurotus ostreatus* (Jacq.:Fr.) Kumm., *Lentinus edodes* (Berk.) Singer, and *Herichium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. *Inter. J. Med. Mushrooms*, 5(3), 8. <https://doi.org/10.1615/INTERJ-MEDICMUSH.V5.I3.70>
- Reis, F.S., Martins, A., Vasconcelos, M.H., Morales, P., & Ferreira, I.C.F.R. (2017). Functional foods based on extracts or compounds derived from mushrooms. *Trends in Food Science and Technology*, 66, 48–62. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2017.05.010>
- Sheng, K., Wang, C., Chen, B., Kang, M., Wang, M., & Wang, M. (2021). Recent advances in polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.): Isolation, structures and bioactivities. *Food Chemistry*, 358, 29883. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2021.129883>
- Shi, L. (2016). Bioactivities, isolation and purification methods of polysaccharides from natural products: A review. *Int. J. Biol. Macromol.*, 92, 37–48. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2016.06.100>
- Wang, L., Li, J.-Q., Zhang, J., Li, Z.-M., Liu, H.-G., & Wang, Y.-Z. (2020). Traditional uses, chemical components and pharmacological activities of the genus *Ganoderma* P. Karst.: a review. *RSC Advances*, 10(69), 42084–42097. <https://doi.org/10.1039/d0ra07219b>
- Wang, Y., Huang, X., Nie, S. (2018). Novel prospective of wild mushroom polysaccharides as potential prebiotics. In: Singh, B., Lallawmsanga, Passari, A. (eds) *Biology of Macrofungi*. Fungal Biology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02622-6_10

Xue, Z., Ma, Q., Chen, Y., Lu, Y., Wang, Y., & Chen, H. (2020). Structure characterization of soluble dietary fiber fractions from mushroom *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler and the effects on fermentation and human gut microbiota in vitro. *Food Research International*, 129, 108870. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108870>

Yang, K., Zhang, Y., Cai, M., Guan, R., Neng, J., & Sun, P. (2020). In vitro prebiotic activities of oligosaccharides from the by-products in *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide extraction. *RSC Advances*, 10(25):14794–14802. <https://doi.org/10.1039/C9RA10798C>

Yu, Y., Liu, Z., Song, K., Li, L., & Chen, M. (2023). Medicinal value of edible mushroom polysaccharides: a review. *Journal of Future Foods*, 3(1), 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.09.003>

Yu, Z., & Fischer, R. (2019). Light sensing and responses in fungi. *Nature Reviews Microbiology*, 17(1), 25–36. <https://doi.org/10.1038/S41579-018-0109-X>

Zhang, J., Feng, N., Liu, Y., Zhang, H., Yang, Y., Liu, L., & Feng, J. (2022). Bioactive compounds from medicinal mushrooms. 219–268. https://doi.org/10.1007/10_2022_202

Zhang, M., Zhang, Y., Zhang, L., & Tian, Q. (2019). Mushroom polysaccharide lentinan for treating different types of cancers: A review of 12 years clinical studies in China. *Progress in molecular biology and translational science*. 163. 297–328. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2019.02.013>

Krupodorova, T.A., Barshteyn, V.Yu, Sekan, A.S. (2021). Review of the basic cultivation conditions influence on the growth of basidiomycetes. *Current Research in Environmental & Applied Mycology (Journal of Fungal Biology)*. 11(1), 494–531. <https://doi.org/10.5943/cream/11/1/34>

Стаття надійшла до редакції 01.03.2024.

Стаття прийнята до друку 03.04.2024.

Конфлікт інтересів: Олександр Галкін є членом редакційної колегії журналу «Фітотерапія. Часопис», не брав участі у редакційному оцінюванні та ухваленні рішення про публікацію статті. Інші автори не мають конфліктів інтересів, які слід розкрити.

Внесок авторів:

Михайлова О.Б. – розроблення концепції та дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Поєдинок Н.Л. – розроблення концепції, аналіз отриманих даних;

Луценко Т.М. – розроблення готових капсульованих форм харчових продуктів;

Галкін О.Ю. – аналіз закордонної та вітчизняної літератури, редагування.

Електронна адреса для листування з авторами:

mikhajlova.ok@gmail.com

УДК 615.322:582.998.16].074:547.466

Світлана МАРЧИШИН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (marchyshyn@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-9585-1251**SCOPUS:** 57410602600**Ірина ДУЮН**

PhD, старший викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (duyun77@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1134-2543**Лариса БОЙКО**

кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (bojko@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5052-5604**SCOPUS:** 57223365459**Надія ВАСИЛИШИН**

кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної біохімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (vasylshyn@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0138-0044

Бібліографічний опис статті: Марчишин С., Дуюн І., Бойко Л., Васишлин Н. (2024). Аналіз амінокислотного складу трави деревію пагорбового (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb). *Фітотерапія. Часопис*, 2, 183–189, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-183>

АНАЛІЗ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ДЕРЕВІЮ ПАГОРБОВОГО (*ACHILLEA COLLINA* J. BECKER EX REICHENB)

Актуальність. Враховуючи широкий спектр біологічної дії амінокислот та їх вплив на організм людини, пошук нових джерел даних біологічно активних речовин залишається актуальним завданням сучасної фармації.

Перспективним об'єктом отримання амінокислот є лікарські рослини, серед яких деревій пагорбовий, який має достатню сировинну базу на теренах України. Цей вид використовується в традиційній медицині як гемостатичний, протизапальний, ранозагоювальний та гепатопротекторний засіб.

У сучасній фаховій літературі немає даних про проведення амінокислотного аналізу досліджуваного виду.

Мета роботи – вивчити амінокислотний склад трави деревію пагорбового (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb.) та розширити знання про хімічний склад цього виду.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для досліджень була трава деревію пагорбового, яку заготовляли в Запорізькій області впродовж фенологічної фази (червень – жовтень 2017–2018 рр.).

Аналіз амінокислотного складу сировини проводили методом газової хромато-мас-спектрометрії на хроматографі Agilent 6890N/5973inert (Agilent technologies, USA). Кількісний вміст амінокислот визначали додаванням внутрішнього стандарту – норваліну (75 мкг/зразок). Вміст зв'язаних амінокислот визначали відніманням від їх загального вмісту вільних амінокислот.

Результати дослідження. Визначили в траві деревію пагорбового 14 амінокислот, зокрема 7 незамінних (L-валін, L-лейцин, L-треонін, L-ізолейцин, L-метіонін, L-фенілаланін, L-лізин). У досліджуваній траві серед вільних амінокислот домінували L-аспарагінова (5,34 мг/г) і L-глутамінова (2,15 мг/г) кислоти та есенціальні кислоти L-валін (2,02 мг/г) і L-лейцин (1,94 мг/г). Серед зв'язаних амінокислот домінували L-лейцин (13,35 мг/г), L-пролін (12,54 мг/г), L-фенілаланін (12,51 мг/г) і L-валін (8,92 мг/г).

Висновки. Вперше вивчено амінокислотний склад трави *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. Встановлено наявність 14 амінокислот (зокрема, 7 незамінних) та визначено їх кількісний вміст. Есенціальні кислоти L-лейцин та L-валін виявлено як серед вільних, та і серед зв'язаних амінокислот.

Проведений амінокислотний аналіз свідчить про перспективність подальших досліджень трави деревію пагорбового як джерела амінокислот для розробки нових вітчизняних лікарських засобів.

Ключові слова: амінокислоти, деревій пагорбовий, газова хромато-мас-спектрометрія.

Svitlana MARCHYSHYN

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (marchyshyn@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-9585-1251

SCOPUS: 57410602600

Iryna DUYUN

PhD, Senior Lecturer of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (duyun77@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1134-2543

Larysa BOYKO

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (bojko@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5052-5604

SCOPUS: 57223365459

Nadiya VASYLYSHYN

PhD (Chemistry), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Biochemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (vasylyshyn@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0138-0044

To cite this article: Marchyshyn S., Duyun I., Boyko L., Vasylyshyn N. (2024). Analysis of the amino acid composition of the yarrow grass (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb) [Analysis of the amino acid composition of the yarrow grass (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 183–189, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-183>

ANALYSIS OF THE AMINO ACID COMPOSITION OF THE YARROW GRASS (*ACHILLEA COLLINA* J. BECKER EX REICHENB)

Actuality. Considering the wide spectrum of biological action of amino acids and their influence on the human body, the search for new sources of biologically active substances remains an urgent task of modern pharmacy.

Medicinal plants, including yarrow, which has a sufficient raw material base in the territory of Ukraine, are promising objects for obtaining amino acids. This species is used in traditional medicine as a hemostatic, anti-inflammatory, wound-healing and hepatoprotective agent.

There is no data on the amino acid analysis of the studied species in the modern specialized literature.

The aim of the work was to study the amino acid composition of the yarrow grass (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb.) and to expand knowledge about the chemical composition of this species.

Materials and methods. The material for research was the yarrow grass, which was harvested in the Zaporizhzhia region during the phenological phase (June–October 2017–2018).

The analysis of the amino acid composition of raw materials was performed by gas chromatography-mass spectrometry on an Agilent 6890N/5973inert chromatograph (Agilent technologies, USA). The quantitative content of amino acids was determined by adding the internal standard - norvaline (75 µg/sample). The content of bound amino acids was determined by subtracting from their total content of free amino acids.

Research results. 14 amino acids, including 7 essential ones (L-valine, L-leucine, L-threonine, L-isoleucine, L-methionine, L-phenylalanine, L-lysine) were determined in the grass of the mountain yarrow. In the examined grass, among the free amino acids, L-aspartic (5.34 mg/g) and L-glutamic (2.15 mg/g) acids and the essential acids L-valine (2.02 mg/g) and L-leucine were dominant (1.94 mg/g). Among bound amino acids, L-leucine (13.35 mg/g), L-proline (12.54 mg/g), L-phenylalanine (12.51 mg/g) and L-valine (8.92 mg/g).

Conclusions. The amino acid composition of the herb *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb was studied for the first time. The presence of 14 amino acids (including 7 essential ones) was established and their quantitative content was determined. The essential acids L-leucine and L-valine were found both among free and bound amino acids.

The conducted amino acid analysis shows the perspective of further research of the yarrow grass as a source of amino acids for the development of new domestic medicines.

Key words: amino acids, yarrow, gas chromatography-mass spectrometry.

Вступ. Актуальність. Амінокислоти – клас органічних сполук, які відомі широким спектром біологічної активності (Asghari, 2020). Вони відіграють важливу роль у синтезі білка, виконують каталітичні та регуляторні функції, входять до структури біомембран, регулюють активність нейронів, впливають на обмін речовин, виступають як антиоксиданти. Завдяки активації гормону соматотропіну амінокислоти регулюють ріст та розвиток організму людини. Вони здатні впливати на рівень цукру, виступають як нейромедіатори та медіатори запальних й алергічних реакцій, забезпечують засвоєння кальцію та завдяки імунотропній активності використовуються організмом для синтезу нейтрофільних лейкоцитів (Asghari, 2020; Moran-Palacio, 2014).

Незамінні амінокислоти людський організм отримує з їжею. Дефіцит навіть однієї есенціальної амінокислоти робить раціон харчування людини неповноцінним, що може стати причиною розвитку низки захворювань організму (Moran-Palacio, 2014; Waheed, 2019).

Враховуючи широкий спектр біологічної дії амінокислот та їх вплив на організм людини, пошук нових джерел даних біологічно активних речовин залишається актуальним завданням сучасної фармації.

Привертають увагу науковців щодо пошуку та створення нових фітопрепаратів лікарські рослини, біологічно активні речовини яких вирізняються комплексною фармакодинамікою, не чинять токсичного впливу на організм людини та мають м'яку дію.

Однією з таких перспективних рослин є *Achillea collina J. Becker ex Reichenb.* – деревій пагорбовий, який має достатню сировинну базу на теренах України. Цей вид використовується в традиційній медицині як гемостатичний, протизапальний, ранозагоювальний та гепатопротекторний засіб. Попередні дослідження показали, що трава деревію пагорбового містить флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, леткі сполуки, дубильні речовини, жирні кислоти (Duyun, 2023; Duyun, 2017).

У сучасній фаховій літературі немає даних про вивчення амінокислотного аналізу *Achillea collina J. Becker ex Reichenb.*

Мета роботи – вивчити амінокислотний склад трави деревію пагорбового (*Achillea collina J. Becker ex Reichenb.*) та розширити знання про хімічний склад цього виду.

Матеріали та методи дослідження. Рослинну сировину – траву деревію пагорбового – заготовлено в Запорізькій області впродовж фенологічної фази (червень – жовтень 2017–2018 рр.). Сушіння сировини проводили за кімнатної температури в добре

провітрюваному приміщенні та зберігали в паперових пакетах у сухому місці (Marchyshyn, 2021; Slobodianiuk, 2021).

Аналіз амінокислотного складу сировини проводили методом газової хромато-мас-спектрометрії (Chen, 2010; Vancompernelle, 2016). Підготовку досліджуваних зразків до хроматографування виконано за методикою (Nguyen, 2018).

Ідентифікацію амінокислот проводили шляхом порівняння часу утримування стандартних зразків амінокислот та за наявності репрезентативних молекулярних і фрагментарних іонів. Хроматографічне розділення здійснювали на газовій хромато-мас-спектрометричній системі Agilent 6890N/5973inert (Agilent technologies, USA). Колонка капілярна HP-5ms (30m×0,25mm×0,25mm, Agilent technologies, USA). Температура випаровувача 250 °C, температура інтерфейсу 280 °C. Розділення проводили в режимі програмування температури – початкову температуру 50 °C витримували впродовж 4 хв, піднімали з градієнтом 5 °C/хв до 300 °C. Кінцеву температуру витримували впродовж 5 хв. Пробу об'ємом 1 мкл вводили в режимі поділу потоку 1:50. Детектування проводили в режимі SCAN у діапазоні (38–400 m/z). Швидкість потоку газу носія через колонку – 1,0 мл/хв (Budniak, 2021; Slobodianiuk, 2022).

Кількісний вміст амінокислот визначали додаванням внутрішнього стандарту – норваліну (75 мкг/зразок). Вміст зв'язаних амінокислот визначали відніманням від їх загального вмісту вільних амінокислот (Vancompernelle, 2016).

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з проведеними дослідженнями, у сировині *Achillea collina J. Becker ex Reichenb* ідентифіковано вільні (рис. 1) та зв'язані (рис. 2) амінокислоти.

Одержані дані щодо якісного складу й кількісного вмісту амінокислот у траві деревію пагорбового представлено в таблиці 1.

Результати досліджень свідчать про наявність у сировині *Achillea collina J. Becker ex Reichenb* 14 зв'язаних і 7 вільних амінокислот (табл. 1)

Аналіз амінокислотного складу показав, що в досліджуваному виді серед вільних амінокислот домінують сполуками були L-аспарагінова (5,34 мг/г) і L-глутамінова (2,15 мг/г) кислоти та есенціальні кислоти L-валін (2,02 мг/г) і L-лейцин (1,94 мг/г). Серед зв'язаних амінокислот домінували незамінні L-лейцин (13,35 мг/г), L-фенілаланін (12,51 мг/г) і L-валін (8,92 мг/г).

Інтерес науковців привертають незамінні (есенціальні) амінокислоти L-лейцин та L-валін. Загальний вміст L-валіну становив 10,94 мг/г, L-лейцину – 15,29 мг/г.

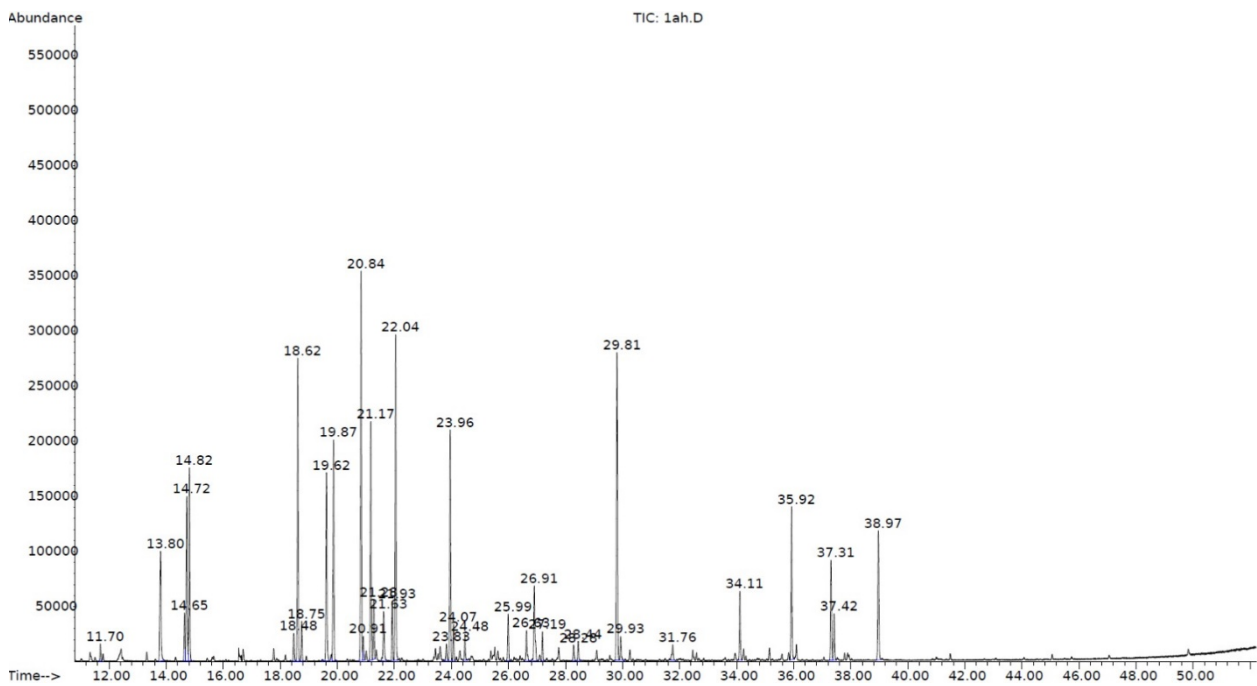


Рис. 1. Хроматограма вмісту вільних амінокислот у сировині *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb

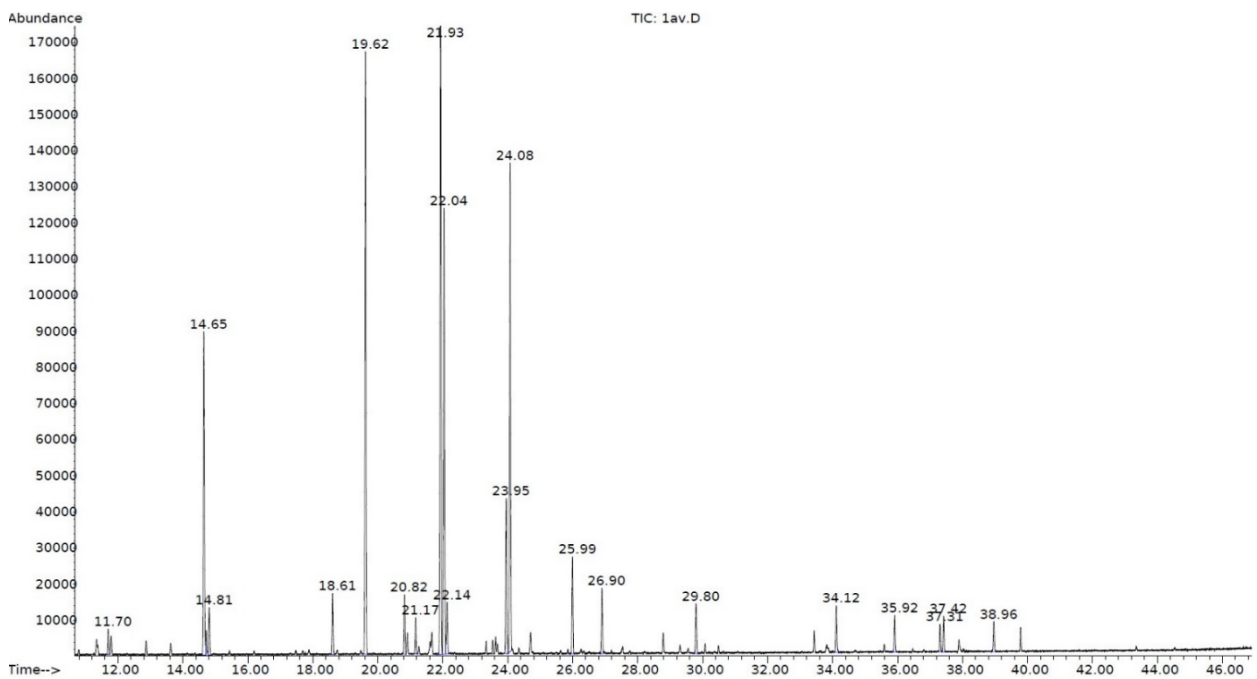


Рис. 2. Хроматограма загального вмісту амінокислот у сировині *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb

Амінокислотний склад сировини *Achillea collina J. Becker ex Reichenb*

Амінокислоти	Час утрим., хв	Загальні мг/г	Зв'язані мг/г	Вільні мг/г
L-аланін (Ala)	14,76	6,59	6,59	н/в
Гліцин (Gly)	14,83	7,18	5,58	1,60
L-валін* (Val)	18,62	10,94	8,92	2,02
nor-Val	19,65	внутрішній стандарт		
L-лейцин* (Ley)	20,83	15,29	13,35	1,94
L-серин (Ser)	20,9	0,93	0,93	н/в
L-треонін* (Thr)	21,28	2,25	2,25	н/в
L-ізолейцин* (Ile)	21,80	2,02	2,02	н/в
L-пролін (Pro)	22,06	12,54	12,54	н/в
L-аспарагін (asn)	22,21	н/в	н/в	н/в
L-аспарагінова к-та (Asp)	23,96	8,68	3,34	5,34
L-глюмінова к-та (Glu)	26,90	3,51	1,36	2,15
L-метіонін* (Meth)	27,22	1,02	1,02	н/в
L-цистеїн (Cys)	29,21	н/в	н/в	н/в
L-фенілаланін* (Phe)	29,82	12,51	12,51	н/в
L-глутамін (Gln)	32,03	н/в	н/в	н/в
L-лізин* (Lys)	35,97	6,16	4,95	1,21
L-гістидин* (His)	37,09	н/в	н/в	н/в
L-тирозин (Tyr)	38,98	5,22	4,13	1,09
L-триптофан* (Trp)	45,09	н/в	н/в	н/в
Сумарний вміст		94,84	79,49	15,35

Примітки:

- * – незамінні амінокислоти.
- н/в – не виявлено.

З джерел літератури відомо, що L-лейцин є амінокислотою з біодоступністю понад 96 %. Це одна з трьох амінокислот (L-валін, L-лейцин та L-ізолейцин), які мають розгалужений ланцюг (BCAA). L-лейцин запобігає гіпоглікемії та стимулює секрецію інсуліну, впливає на вивільнення соматотропіну, виступає як антиоксидант і здатний захищати клітини печінки. Нестача L-лейцину в організмі призводить до захворювань печінки, анемії, повільного загоєння ран тощо. Нестача L-лейцину також негативно впливає на синтез білка (Pedroso, 2015; Duan, 2016). L-валін впливає на виведення надлишку азотистих сполук з організму та має здатність проявляти антиоксидантні властивості (Mbaue, 2019).

Домінантна амінокислота L-фенілаланін разом з L-тирозином та L-триптофаном бере участь у синтезі нейромедіаторів. Вона регулює рівень дофаміну та призначається людям, які страждають на депресивні розлади, виявляє себе як ноотроп, поліпшує когнітивні властивості та бере участь у синтезі колагену (Flydal, 2013; Sarodaya, 2022).

Сумарний вміст зв'язаних амінокислот у траві дерев'яного пагорбового становив 79,49 мг/г, сумарний вміст вільних – 15,35 мг/г.

У досліджуваній сировині не виявлено зі зв'язаних амінокислот L-аспарагіну, L-глутаміну, L-цистеїну,

L-гістидину і L-триптофану; з вільних – L-аланіну, L-серину, L-треоніну, L-ізолейцину, L-проліну, L-аспарагіну, L-метіоніну, L-цистеїну, L-глутаміну, L-гістидину, L-фенілаланіну та L-триптофану (табл. 1).

Трава дерев'яного пагорбового містить 7 незамінних амінокислот – L-треонін, L-валін, L-метіонін, L-ізолейцин, L-лейцин, L-фенілаланін і L-лізин, сумарний вміст яких становив 50,19 мг/г. Сумарний вміст вільних незамінних амінокислот становив 5,17 мг/г, зв'язаних – 45,02 мг/г.

З джерел літератури відомо, що відсутність або недостатність незамінних амінокислот спричиняє негативний азотний баланс, призводить до затримки росту та розвитку організму, до зменшення маси тіла, порушується обмін речовин. Якщо в раціоні нема хоча б однієї з незамінних амінокислот у достатній кількості, блокується нормальний синтез білка (Гонський, 2002).

Проведений аналіз свідчить про перспективність використання *Achillea collina J. Becker ex Reichenb* як потенційного природного джерела таких біологічно активних речовин, як амінокислоти.

Висновки.

1. Вперше проведено вивчення амінокислотного складу сировини *Achillea collina J. Becker ex Reichenb*.

Встановлено наявність 14 амінокислот (зокрема, 7 незамінних) та визначено їх кількісний вміст.

2. Домінантними вільними амінокислотами у траві дерев'яного пагорбового є L-аспарагінова (5,34 мг/г) і L-глутамінова (2,15 мг/г) кислоти, L-валін (2,02 мг/г) та L-лейцин (1,94 мг/г); зі зв'язаних – L-лейцин (13,35 мг/г), L-пролін (12,54 мг/г), L-фенілаланін (12,51 мг/г) і L-валін (8,92 мг/г). Есенціальні

кислоти L-лейцин і L-валін виявлено як серед вільних, так і серед зв'язаних амінокислот.

3. Одержані дані розширюють знання про хімічний склад сировини *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. і свідчать про перспективність подальших досліджень трави дерев'яного пагорбового як джерела амінокислот для розробки нових вітчизняних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

- In-depth study of phytochemical composition, antioxidant activity, enzyme inhibitory and antiproliferative properties of *Achillea filipendulina*: a good candidate for designing biologically-active food products / B. Asghari, S. Mafakheri, G. Zengin et al. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2020. Vol. 14 (4). P. 2196–2208. <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00466-5>
- Determination of amino acids in medicinal plants from Southern Sonora, Mexico / E. F. Moran-Palacio, O. Tortoledo-Ortiz, G. A. Yañez-Farias et al. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 13 (4). P. 601–606. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i4.17>
- Waheed E. J., Obaid S. M., Al-Hamdani A. A. S. Biological Activities of Amino Acid Derivatives and their Complexes a Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. P. 1624–1641.
- Дуюн І. Ф. Дослідження летких сполук трави *Achillea collina* J. Becker et Reichenb. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 2. С. 134–139.
- Phytochemical composition of polyphenolic compounds of *Achillea collina* Becker ex Rechb. / I. F. Duyun, O. V. Mazulin, G. P. Smoilovska, G. V. Mazulin. *Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph*. Vol. 2. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2017. P. 69–85.
- Marchyshyn S., Slobodianiuk L., Budniak L., Skrynchuk O. Analysis of carboxylic acids of *Crambe cordifolia* Steven. *Pharmacia*. 2021. 68(1): 15–21. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e56715>
- Slobodianiuk L., Budniak L., Marchyshyn S., Berdey I., Slobodianiuk O. Study of the hypoglycemic effect of the extract from the tubers of *Stachys sieboldii* MIQ. *Pharmacologyonline*. 2021. 2: 167–178.
- Microscale analysis of amino acids using gas chromatography-mass spectrometry after methyl chloroformate derivatization / W. P. Chen, X. Y. Yang, A. D. Hegeman et al. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2010. Vol. 878 (24). P. 2199–2208. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.06.027>
- Vancompernelle B., Croes K., Angenon G. Optimization of a gas chromatography-mass spectrometry method with methyl chloroformate derivatization for quantification of amino acids in plant tissue. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2016. Vol. 1017-1018. P. 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.02.020>
- Nguyen T. V., Alfaro A. C., Young T. Protocol for Methyl ChloroFormate (MCF) Derivatization of Extracted Metabolites from Marine Bivalve Tissues. 2018.
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Kostyshyn, L., Horoshko, O. (2021). Determination of composition of fatty acids in *Saponaria officinalis* L. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1 (29), 25–30. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.224671>
- Slobodianiuk L, Budniak L, Feshchenko H, Sverstiuk A, Palaniza Y (2022) Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia* 69(1): 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>
- Pedroso J. A., Zampieri T. T., Jr. Donato J. Reviewing the Effects of L-Leucine Supplementation in the Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Glucose Homeostasis. *Nutrients*. 2015. № 7 (5). P. 3914–3937. <https://doi.org/10.3390/nu7053914>
- The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism / Y. Duan, F. Li, Y. Li et al. *Aminoacids*. Vol. 48 (1). P. 41–51. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2067-1>
- A comprehensive computational study of amino acid interactions in membrane proteins / M. N. Mbaye, Q. Hou, S. Basu et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9 (1). P. 12043. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48541-2>
- Flydal M. I., Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB life*. 2013. Vol. 65 (4). P. 341–349. <https://doi.org/10.1002/iub.1150>
- Deubiquitinase USP19 extends the residual enzymatic activity of phenylalanine hydroxylase variants / N. Sarodaya, A. Tyagi, H. J. Kim et al. *Scientific reports*. 2022. Vol. 12 (1). P. 14243. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18656-0>
- Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калинський М. І. Біохімія людини: Підручник. Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. 744 с.

REFERENCES

- Asghari, B., Mafakheri, S., Zengin, G. (2020). In-depth study of phytochemical composition, antioxidant activity, enzyme inhibitory and antiproliferative properties of *Achillea filipendulina*: a good candidate for designing biologically-active food products. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14 (4), 2196–2208. DOI: 10.1007/s11694-020-00466-5.
- Moran-Palacio, E.F., Tortoledo-Ortiz, O., Yañez-Farias, G.A. (2014). Determination of amino acids in medicinal plants from Southern Sonora, Mexico. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (4), 601–606. DOI: 10.4314/tjpr.v13i4.17.
- Waheed, E.J., Obaid, S.M., Al-Hamdani, A.A.S. (2019). Biological Activities of Amino Acid Derivatives and their Complexes a Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10, 1624–1641.

- Duyun, I.F. (2023). Doslidzhennia letkykh spoluk travy Achillea collina J. Becker et Reichenb [Study of volatile compounds of Achillea collina J. Becker et Reichenb]. *Pharmacology and medicinal toxicology*, 17 (2), 134–139 [in Ukrainian].
- Duyun, I.F., Mazulin, O.V., Smoilovska, G.P., Mazulin, G.V. (2017). Phytochemical composition of polyphenolic compounds of *Achillea collina* Becker ex Rechb. *Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph. Vol. 2*. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 69–85.
- Marchyshyn, S., Slobodianiuk, L., Budniak, L., & Skrynchuk, O. (2021). Analysis of carboxylic acids of *Crambe cordifolia* Steven. *Pharmacia*, 68 (1), 15–21. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e56715.
- Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Berdey, I., & Slobodianiuk, O. (2021). Study of the hypoglycemic effect of the extract from the tubers of *Stachys sieboldii* MIQ. *Pharmacologyonline*, 2, 167–178.
- Chen, W.P., Yang, X.Y., & Hegeman, A.D. (2010). Microscale analysis of amino acids using gas chromatography-mass spectrometry after methyl chloroformate derivatization. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 878 (24), 2199–2208. DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.06.027.
- Vancompernelle, B., Croes, K., & Angenon, G. (2016). Optimization of a gas chromatography-mass spectrometry method with methyl chloroformate derivatization for quantification of amino acids in plant tissue. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 1017–1018, 241–249. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.02.020.
- Nguyen, T.V., Alfaro, A.C., & Young, T. (2018). Protocol for Methyl ChloroFormate (MCF) Derivatization of Extracted Metabolites from Marine Bivalve Tissues.
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Kostyshyn, L., & Horoshko, O. (2021). Determination of composition of fatty acids in *Saponaria officinalis* L. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (29), 25–30. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.224671.
- Slobodianiuk, L., Budniak, L., Feshchenko, H., Sverstiuk, A., & Palaniz, a Y. (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*, 69 (1), 167–174. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e76687.
- Pedroso, J.A., Zampieri, T.T., & Jr. Donato, J. (2015). Reviewing the Effects of L-Leucine Supplementation in the Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Glucose Homeostasis. *Nutrients*, 7 (5), 3914–3937. DOI: 10.3390/nu7053914.
- Duan, Y., Li, F., & Li Y. (2016). The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Aminoacids*, 48 (1), 41–51. DOI: 10.1007/s00726-015-2067-1.
- Mbaye, M.N., Hou, Q., & Basu, S. (2019). A comprehensive computational study of amino acid interactions in membrane proteins. *Scientific reports*, 9 (1), 12043. DOI: 10.1038/s41598-019-48541-2.
- Flydal, M. I., & Martinez, A. (2013). Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB life*. 65 (4), 341–349. DOI: 10.1002/iub.1150.
- Sarodaya, N., Tyagi, A., & Kim, H.J. (2022).. Deubiquitinase USP19 extends the residual enzymatic activity of phenylalanine hydroxylase variants. *Scientific reports*, 12 (1), 14243. DOI: 10.1038/s41598-022-18656-0.
- Honskyi, Ya.I., Maksymchuk, T.P., & Kalynskyi, M.I. (2002). *Biokhimiia liudyny: Pidruchnyk [Human biochemistry: Textbook]*. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 02.04.2024.

Стаття прийнята до друку 10.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Марчишин С.М. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Дуюн І.Ф. – збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Бойко Л.А. – участь у написанні статті, висновки;

Василишин Н.А. – участь у написанні статті, анотації.

Електронна адреса для листування з авторами:

marchyshyn@tdmu.edu.ua

UDC 615.322:615.451.1

Oksana KHROPOT

PhD, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, S. Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013 (Lvov.mp@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1985-3498

Yulian KONECHNYI

PhD, MD, Associate Professor, Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (yuliankonechnyi@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4789-1675

Galyna LAVRYK

PhD, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (lavrykgal@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6470-1653

Iryna TYMCHUK

PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (hometira@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9290-2954

Oleh PINYAZHKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Regional Department of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine (Lviv region), Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (olehpinyazhko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0961-5656

Vira LUBENETS

Ph.D., Professor, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, S. Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013 (vira.i.lubenets@lpnu.ua)

ORCID: 0000-0001-6189-0084

Roksolana KONECHNA

Candidate of Pharm.D., Associate Professor, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, S. Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013 (roksolana.t.konechna@lpnu.ua)

ORCID: 0000-0001-6420-9063

To cite this article: Khropot O., Konechnyi Yu., Lavryk G., Tymchuk I., Pinyazhko O., Lubenets V., Konechna R. (2024). Doslidzhennia hostroi toksychnosti, protyzapalnoi ta hipoazotemichnoi aktyvnosti spyrtovykh ekstraktiv *Anemone nemorosa* na shchurakh [Acute toxicity, anti-inflammatory and hypoazotemic activity study of *Anemone nemorosa* acoholic extracts in rats]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 190–200, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-190>

ACUTE TOXICITY, ANTI-INFLAMMATORY AND HYPOAZOTEMIC ACTIVITY STUDY OF *ANEMONE NEMOROSA* EXTRACTS IN RATS

Actuality. The widespread use of herbal drugs with anti-inflammatory and nephroprotective properties stimulates the search for new active biological substances. Of particular interest are plants from the Ranunculaceae family, especially *Anemone nemorosa*, which contains a range of potentially bioactive components such as anemonin, protoanemonin, and others. Understanding the acute toxicity, anti-inflammatory, and hypoazotemic activity of *Anemone nemorosa* extracts opens possibilities for the development of new therapeutic agents based on this plant.

Materials and methods. Ethanol extracts were obtained from the aerial parts of *Anemone nemorosa* harvested during the flowering period. The study included the examination of oral acute toxicity conducted on Wistar rats over 14 days, anti-inflammatory activity using the carrageenan-induced paw edema method in Wistar rats, and hypoazotemic activity on models of healthy and acute renal failure in Wistar rats.

Results. The extracts showed no acute toxicity at the administered dose. It was established that the oral administration of the extracts is non-toxic up to a dose of 200 mg/kg body weight. The anti-inflammatory tests did not reveal significant therapeutic effects. However, the hypoazotemic tests demonstrated a reduction in blood urea and creatinine levels, and an increase in these indicators in urine, especially under conditions of acute renal failure, indicating a strong diuretic effect of the extracts.

Conclusions. The *Anemone nemorosa* extracts exhibited strong hypoazotemic and diuretic activity, which may be beneficial for the treatment of kidney diseases. The absence of anti-inflammatory activity requires further analysis and possible modification of extraction methods. The study results support the potential use of this plant in developing new nephroprotective phytopreparations.

Key words: *Anemone nemorosa*, Ranunculaceae, extracts, acute toxicity, anti-inflammatory activity, hypoazotemic activity

Оксана ХРОПОТ

доктор філософії (PhD), кафедра технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», вул. С. Бандери, 12, м. Львів, Україна, 79013 (Lvov.mp@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1985-3498

Юліан КОНЕЧНИЙ

доктор філософії (PhD), лікар-терапевт, доцент кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (yuliankonechnyi@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4789-1675

Галина ЛАВРИК

кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (lavrykgal@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6470-1653

Ірина ТИМЧУК

кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (hometira@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9290-2954

Олег ПІНЯЖКО

доктор медичних наук, професор, голова регіонального відділення Державного фармакологічного центру МОЗ України (Львівська область) кафедри фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (olehrinyazhko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0961-5656

Віра ЛУБЕНЕЦЬ

доктор хімічних наук, професор кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», вул. С. Бандери, 12, м. Львів, Україна, 79013 (vira.i.lubenets@lpnu.ua)

ORCID: 0000-0001-6189-0084

Роксолана КОНЕЧНА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», вул. С. Бандери, 12, м. Львів, Україна, 79013 (roksolana.t.konechna@lpnu.ua)

ORCID: 0000-0001-6420-9063

Бібліографічний опис статті: Хропот О., Конечний Ю., Лаврик Г., Тимчук І., Піняжко О., Лубенець В., Конечна Р. (2024). Дослідження гострої токсичності, протизапальної та гіпоазотемічної активності спиртових екстрактів *Anemone nemorosa* на щурах. *Фітотерапія, Часопис*, 2, 190–200, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-190>

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ГІПОАЗОТЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ANEMONE NEMOROSA НА ЩУРАХ

Актуальність. Широке застосування фітопрепаратів з протизапальними та нефропротективними властивостями стимулює пошук нових активних біологічних речовин. Особливий інтерес становлять рослини родини Ranunculaceae, зокрема

Anemone nemorosa, яка містить низку потенційно біологічно активних компонентів, як-от анемонін, протоанемонін та інші. Розуміння гострої токсичності, протизапальної та гіпоазотемічної активності екстрактів *Anemone nemorosa* створює можливості для розробки нових лікувальних засобів на її основі.

Матеріали та методи. Етанольні екстракти одержували з надземної частини *Anemone nemorosa*, яку заготовляли в період цвітіння. Дослідження передбачало вивчення пероральної гострої токсичності, яку проводили на щурах Wistar протягом 14 днів, протизапальної активності методом карагенан-індукованого набряку задньої лапи щурів Wistar, та гіпоазотемічної активності на моделях здорових і хворих на гостру ниркову недостатність щурів Wistar.

Результати дослідження. Екстракти показали відсутність гострої токсичності при використанні вказаної дози. Встановлено, що при пероральному введенні екстракти є нетоксичні до рівня дози 200 мг/кг маси тіла. Протизапальні випробування не виявили значного терапевтичного ефекту. Водночас гіпоазотемічні випробування продемонстрували зниження рівнів сечовини та креатиніну в крові та збільшення цих індикаторів у сечі, особливо в умовах гострої ниркової недостатності, що свідчить про сильний сечогінний ефект екстрактів.

Висновки. Екстракти *Anemone nemorosa* виявили сильну гіпоазотемічну та сечогінну активність, що може бути корисним для лікування захворювань нирок. Відсутність протизапальної активності потребує подальшого аналізу та можливої модифікації методів екстракції. Результати досліджень підтримують потенціал використання цієї рослини для розробки нових нефропротективних фітопрепаратів.

Ключові слова: *Anemone nemorosa*, Ranunculaceae, екстракти, гостра токсичність, протизапальна активність, гіпоазотемічна активність.

Introduction. Azotemia or hyperazotemia is a biochemical condition characterized by an abnormally high level or buildup of nitrogen-containing compounds (such as urea, creatinine, various body waste compounds, and other nitrogen-rich compounds) in the blood. Azotemia is quite common; it is responsible for 8 % to 16 % of hospital admissions and, moreover, is associated with a significantly higher risk of mortality (Tyagi & Aeddula, 2019). The main cause of azotemia is a renal failure of different genesis and the following decrease of excretory renal function. Renal failure is divided into acute (ARF) and chronic (chronic kidney disease, CKD) (Akçay, Turkmen, Lee, & Edelstein, 2010). The ARF is caused by systemic diseases such as a manifestation of an autoimmune disease, e.g. lupus nephritis, crushing injury, contrast agents, some xenobiotics such as gentamicin, cisplatin and more. Very often the ARF occurs due to multiple processes. The most common cause of CKD is diabetes mellitus, followed by high blood pressure and glomerulonephritis (Vos et al., 2016). Nowadays, the prevalence of chronic and acute kidney diseases has a progressive character and is increasing, especially in developed countries. It is closely related with the spread of arterial hypertension, metabolic syndrome and diabetes mellitus etc.

According to modern conceptions, oxidative stress and inflammatory response play significant roles in the progression of ARF and CKD (Kao, Ang, Pall, & Struthers, 2010; SMALL, COOMBES, BENNETT, JOHNSON, & GOBE, 2012). The various plants and their phytopreparations with antioxidant and anti-inflammatory properties are a promising and popular source of the development of new nephroprotective drugs. Generally, the popularity of phytopreparations for the treatment of pathological processes besides the main therapeutic effect is due to a number of factors: complex effects on the body, including the normalization of vitamin

balance; correction of metabolic and immunological disorders at the cellular level; low toxicity and many years of experience of ethnopharmacological uses. But the range of hypoazotemic phytopreparations is rather limited. Thus, it is necessary to search for new products on the basis of the available raw plant materials. The plants of *Ranunculaceae* family are considered to be a promising source for the development of hyperazotemic and nephroprotective phytopreparations. The *Nigella sativa* (*Ranunculaceae*) has therapeutic potential due to the presence of thymoquinone (Ahmad et al., 2013), which prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats (Sayed-Ahmed & Nagi, 2007). In addition, the administration of *N. sativa* extract reduces toxic effects of cisplatin in a cisplatin-induced nephrotoxicity (Hosseinian et al., n.d.); *N. sativa* oil (Bayrak et al., 2008) and ethanolic extracts (Hosseinzadeh & Montahaei, 2007) are effective free radical scavengers and protect tissues from renal ischemia/reperfusion injury. The ethanolic extract from the root of *Aconitum Heterophyllum* (*Ranunculaceae*) demonstrated good hyperazotemic activity in glycerol-induced model (Konda, 2016) and the antioxidant mechanism (increase of the superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities) is the underlying therapeutic effect. On the other hand, plants from *Ranunculaceae* are interesting as a source for phytopreparations with anti-inflammatory action due to the presence of anemonin and ranunculin, which possess anti-inflammatory properties. Due to our interest and systematic studies of pharmacological properties of *Ranunculaceae* (Lukianchuk, Khropot, Konechnyi, Konechna, & Novikov, 2017), this paper is focused on the in vivo study of acute toxicity, anti-inflammatory and hypoazotemic activity of alcoholic extracts of the herb *Anemone nemorosa* (*Ranunculaceae*).

Anemone nemorosa is a herbaceous perennial plant of the buttercup (*Ranunculaceae*) family. *A. nemorosa*

herb contains: alkaloids, glycosides (protoanemonin, anemonin, ranunculine, some types of saponins, tannins), vitamin C, resins, organic acids (chelidonic acid, coumarins, flavonoids, etc. Besides, γ -linolenic acid was found in seed oil. The main active substance of *A. nemorosa* is protoanemonin. During the drying of the herb, protoanemonin is converted into anemonin (Lukianchuk et al., 2017).

Materials and methods. The herb of *A. nemorosa* was collected in the Lviv Region, Scole district, Ukraine in March of 2022 and was air dried. The herb of *A. nemorosa* was used in the experiments in the form of a water-ethanol extract with code name A-2 (solvent – 40° ethanol, ratio of the raw material and ethanol – 1:40) and code name A-3 (solvent – 70° ethanol, ratio of the raw material and ethanol – 1:40). Ethanol extracts *Anemone nemorosa* L. contain phenolic compounds, flavonoids, tannins, hydroxycinnamic acids, hydroquinone derivatives, alkaloids, and anthocyanins.

Before administration to the animals, ethanol was removed from the liquid extract by evaporation in a water bath to 1/3 of the initial volume and distilled water was used to bulk the extract to the original volume.

Animals

The experiment was performed on white male and female albino Wistar rats weighing 180–220 g (for the anti-inflammatory assay, only male rats; for the acute toxicity assay, both sexes rats were present). All animals used for this study were kept in standard cages and maintained under controlled laboratory conditions of temperature (22±3°C), humidity, 12 hours day-12 hours night and had free access to food (standard pellet diet) and water ad libitum. The animals were treated humanely throughout the study period adhering to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals according to the Declaration of Helsinki (Bray et al., 2018; Institute of Laboratory Animal Resources (US). & Committee on Care, 1986; Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP, 2012).

Acute toxicity

The acute toxicity study was performed on 56 albino Wistar rats of both sexes (28 males and 28 females). The animals were kept on a standard diet with free access to food and water during the experiment. The rats were allocated to 7 groups (8 animals per group). Prior to the treatment, animals were weighed, marked, and not allowed to take food overnight without suppression of water intake. Animals of the control group received distilled water, whereas in the treated groups the freshly prepared alcohol extracts from the herb of *A. nemorosa* (A-2 and A-3) were intragastrically administered with a metal probe as single doses of 5000 mg/kg, 10000 mg/kg, 15000 mg/kg body weight. The maximum dose

for IV class toxicity, 5000 mg/kg, was chosen as a marker dose for acute toxicity study under the conditions of intragastric administration in accordance with the guidelines (Stefanov OV, 2001). After the administration, food was withheld for a further 3–4 h while animals were observed individually during the first 30 min, then at 2, 4, 6 h post-administration, and afterward once daily over 7 days for clinical signs of toxicity, such as mortality, respiratory pattern, changes in general behavior, skin, eyes, fur, and somatomotor activity. General characteristics of animals (eye, touch, activeness of animal, movement, etc.) before treatment and after treatment were observed without any specific scoring method or instrument involvement. The animals were observed for 14 days.

Anti-inflammatory (antiexudative) assay

40 male albino rats weighing 180–220 g were used for the antiexudative activity study. The selected animals were randomly divided into 5 groups of 8. The carrageenan-induced hind paw oedema was produced by the method originally described by Winter (Winter, Risley, & Nuss, 1962).

Carrageenan solution (1.0 % in sterile 0.9% NaCl) was injected subcutaneously into the subplanar region of the hind paw (0.1 mL in each paw) 1h after the administration of the tested extract. Diclofenac (“Diclofenac sodium”, “Zdorovja narodu”, Ukraine) at a dose of 8 mg/kg, Ketorolac (“Ketanov”, “Terapia SA”, Romania) at a dose of 10 mg/kg were used as reference drugs. Control rats received only saline solution with one drop of Tween-80™. The tested alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* (A-2 and A-3) were administered orally at a dose of 2 ml/kg (with one drop of Tween-80™). All reference drugs and tested extracts were injected 40 minutes before the carrageenan injection. The hind paw volume was measured with an electronic oncograph immediately before and 4h after carrageenan injection. The antiexudative activity (AEA), expressed as a decrease of the rats’ paw oedema, was calculated using the equation and was expressed in percentage:

$$AEA, \% = \frac{\Delta V_{control} - \Delta V_{experiment}}{\Delta V_{control}} * 100 \%,$$

where:

$\Delta V_{control}$ and $\Delta V_{experiment}$ are the mean values of the volume difference for control and treated animals, respectively.

The hypoazotemic activity assay

The study of hypoazotemic activity of the alcoholic extracts from the herb of *A. nemorosa* (A-2 and A-3) was performed on healthy (intact) animals and animals with acute renal failure (ARF). The experiment involved 64 white rats that were randomly divided into groups of

8 for both stages of the experiment. The tested extracts (at a dose of 2 ml/kg) and reference drug Lespephril ("Lubnyfarm", Ukraine) at a dose of 2,0 ml/kg were orally administered for 10 days in the experiment with intact animals. After the end of the experiment the daily urine output and samples of blood from the animals were collected for biochemical tests. Acute renal failure (ARF) was modeled by a single intraperitoneal injection of mercury (II) chloride at a dose of 2 mg/kg. The tested extracts (at a dose of 2 ml/kg), reference drug Lespephril ("Lubnyfarm", Ukraine) at a dose of 2,0 ml/kg were orally administered for 10 days, starting one day before the injection of mercury (II) chloride. Animals from the "Control (ARF)" group received distilled water during the experiment. The urine samples were collected on the final day of the experiment. The animals were decapitated (under light ether anesthesia) at the end of the experiment, and samples of blood were collected for biochemical tests. The severity of ARF and therapeutic effects of the tested extracts were evaluated using urinalysis (performed using CITOLAB 11 Test (Pharmasco Ltd., Ukraine); urea and creatinine levels in serum and urine (tested using standard reagent kits from CORMAY on automatic analyzer ACCENT-200 (PZ Cormay, Poland)); sodium (Na+) levels in serum and urine (tested using Ion Selective Electrode (ISE) analysis, EASYLYTE PLUS Na/K/Cl analyzer, Medica Corp., USA).

Statistical analysis

All data were processed using the statistical software package Statistica 10.0 (Statsoft/Dell, Tulsa, OK, USA). The descriptive statistics of the data in the tables include mean \pm standard error of the mean (SEM) or mean \pm standard deviation. Significance was

assessed by using the one-way ANOVA followed by *t*-test. Values were considered statistically significant when *P* value is less than 0,05.

Results and discussion

Acute toxicological evaluation

In the acute toxicity study, different doses of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 were orally administered to rats for 14 consecutive days. After intragastric administration of the extracts A-2 and A-3 at a dose of 5000 mg/kg no signs of intoxication were observed in rats. The animals were clean, active, had a satisfactory appetite, responded to sound and light stimuli, urinary and defecation processes and general behavioral parameters were normal, breathing disorders and tremors were not noted (table 1).

Reflex excitability in all animals has been preserved. Immediately after the administration of the tested extracts at doses of 10000 and 15000 mg/kg short-term motor retardation of animals was observed due to the excessive fluid accumulation in the stomach, even though it was not observed at a dose of 5000 mg/kg. Subsequently, changes in appearance and behavior were not noted. Observation of the dynamics of body weight of the rats showed no differences when compared to the intact control group, and animals of both groups were evenly gaining weight (table 2). No deaths of the experimental animals were detected within 2 weeks of surveillance.

Therefore, the alcoholic extracts of herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 at oral doses 5000 mg/kg and more show no signs of toxicity or mortality in the animals.

Anti-inflammatory activity

The carrageenan-induced hind paw oedema was used for in vivo anti-inflammatory activity evaluation of the

Table 1

Behavioral responses and general appearance of the rats treated with the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* (A-2 and A-3) in acute toxicity study (M \pm m, n=8)

Observation	Intact animals	40 % Alcohol extract (1:40) of herb <i>A. nemorosa</i> A-2, mg/kg			70 % Alcohol Extract (1:40) of herb <i>A. nemorosa</i> A-3, mg/kg		
		5000	10000	15000	5000	10000	15000
Temperature	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Change in skin	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Eye color change	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Food intake	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
General physique	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Diarrhea	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present
Coma	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present
Drowsiness	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present
Breathing difficulty	Not observed	Not observed	Not observed	Not observed	Not observed	Not observed	Not observed
Sedation	No effect	No effect	No effect	Observed	No effect	Observed	Observed
Tremor	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present
Death	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive

alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A-3. A strong inflammatory process with the rats' hind limb volume increases up to 125,5 % (compared to healthy conditions before the start of the experiment) was observed in the untreated group (pathology model) after 4 h after the injection of 1,0% carrageenan solution (table 3, fig. 1).

In these conditions, the reference drugs Diclofenac sodium (8,0 mg/kg) and Ketorolac (10,0 mg/kg) cause a decrease in the volume of the rat paw. The increase of the rats' hind limb volume was only 70,1 % and 79,2 % respectively, compared to healthy conditions.

Unfortunately, the tested extracts A-2 and A-3 did not reveal an anti-exudative effect in the carrageenan test in white rats. Moreover, the A-2 demonstrated slightly phlogogenic properties and provoked the development of an inflammatory process with value negative inflammation inhibition of -7,2 %. As for the extract A-3, the value of inflammation inhibition of the inflammatory reaction was very low and was only 1,83 %.

The study of hypoazotemic activity

The study of hypoazotemic activity of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 was performed on healthy rats and on rats with acute renal failure (ARF) induced by mercury dichloride. In the experiment with healthy animals the statistically insignificant increase in 24-hour diuresis at 16,6 %, was observed in the group treated with Lespephril at a dose of 2,0 ml/kg compared to the intact group (table 4, fig. 2).

In the same conditions, the treatment by the extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A 3 provoked a strong diuretic action. The total 24-hour diuresis increased up to 183 % for A-2 and 70,4 % for A-3 ($p \leq 0,05$) compared to the intact animals. A statistically insignificant decrease in urea and creatinine levels in blood serum was observed in healthy animals treated with Lespephril and the extracts A-2 and A-3 compared to the intact control group.

The decrease of the urea level in the blood was 14 % in the group treated with Lespephril, 11 % in the group treated with A-2 and 9 % in the group treated with A-3 compared to the intact animals. The creatinine level in blood was decreased slightly less than the urea level compared to the intact animals and was lowered by 11 % in the group treated with Lespephril, by 9 % in the group treated with A-2 and by only 4 % in the group treated with A-3. At this time, the urea concentration in urine was higher by 10 % in the group treated with Lespephril and by 7 % in the groups treated with A-2 and A-3 compared to intact rats. The change in creatinine concentration in urine was more distinct than the respective urea level and its concentration was higher by 34 % in the group treated with Lespephril, by 22 % in the group treated with A-2 and by 28 % in the group treated with A-3 compared to intact control group. The concentrations of ionized sodium (Na⁺) in the blood and urine of the experimental animals were practically unchanged in the

Table 2

Body weight assessment of the rats treated with the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* (A-2 and A-3) in acute toxicity study (M±m, n=8)

Groups/Parameters	Doses, mg/kg	N/N'	Body weight, g			
			1 day	3 day	7 day	14 day
Intact animals	-	0/6	193±4	196±2	200±3	211±3
40 % Alcoholic Extract (1:40) of the herb <i>A. nemorosa</i> A-2	5000	0/6	192±3	198±3	204±3	215±3
	10000	0/6	192±3	197±3	202±3	214±3
	15000	0/6	190±2	196±2	203±2	212±3
70 % Alcoholic Extract (1:40) of the herb <i>A. nemorosa</i> A-3	5000	0/6	192±3	198±3	204±3	213±3
	10000	0/6	193±3	198±3	203±2	214±3
	15000	0/6	190±3	196±2	201±3	213±3

Notes: N/N' – Number of dead animals/number of surviving animals.

Table 3

***In vivo* anti-inflammatory activity of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 on carrageenan-induced paw oedema in rats (M±m, n=8)**

Groups/Parameters	Doses	Rat hind limb volume increase, 4 hours, %	Inflammation inhibition, % (AEA)
Carragenan (Pathology model)	1 %, 0,1 ml	125,5	-
Diclofenac sodium	8,0 mg/kg	70,1	44,1
Ketorolac	10,0 mg/kg	79,2	36,9
40 % Alcoholic extract (1:40) of the herb <i>A. nemorosa</i> A-2	2,0 ml/kg	134,6	-7,2
70 % Alcoholic Extract (1:40) of the herb <i>A. nemorosa</i> A-3	2,0 ml/kg	121,8	2,9

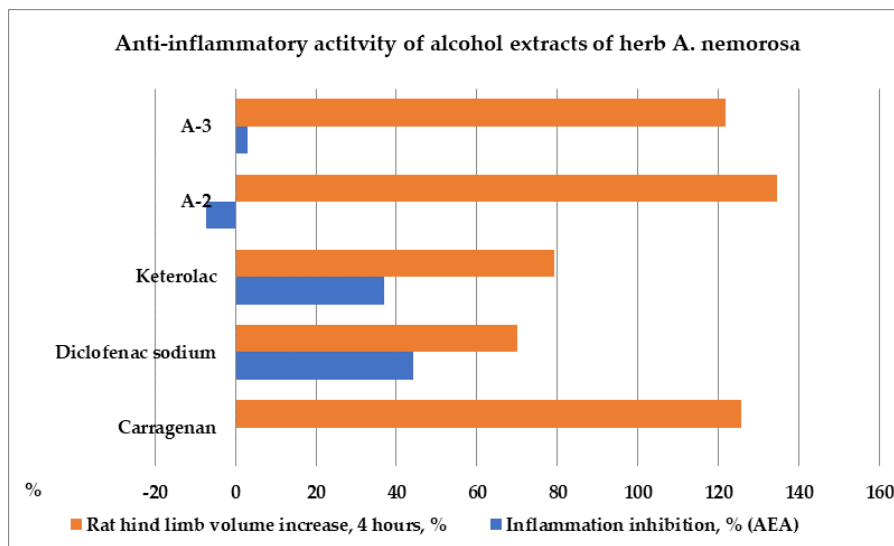


Fig. 1. *In vivo* anti-inflammatory activity of alcohol extracts of herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 on carrageenan-induced paw oedema in rats

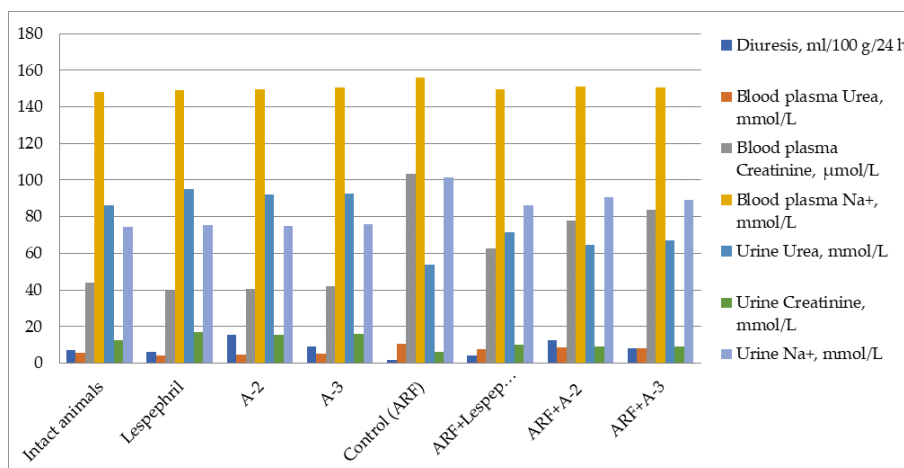


Fig. 2. Effects of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* (A-2 and A-3) on diuresis; urea, creatinine and Na⁺ levels in serum and urine in healthy animals and in rats with acute renal failure (ARF)

Table 4

Effects of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* (A-2 and A-3) on diuresis; urea, creatinine and Na⁺ levels in serum and urine in healthy animals and rats with acute renal failure (M±m, n=8)

Groups/Parameters	Diuresis, ml/100 g / 24 h	Serum			Urine		
		Urea, mmol/L	Creatinine, μmol/L	Na ⁺ , mmol/L	Urea, mmol/L	Creatinine, mmol/L	Na ⁺ , mmol/L
Intact animals	5,4±0,7	5,5±0,9	43,8±3,9	147,9±3,5	86,3±5,9	12,6±2,3	74,6±3,1
Lespephril, 2,0 ml/kg	6,3±0,5	4,2±0,6 ^{#b}	39,4±3,2 ^{#b}	149,1±3,9	95,3±7,3 ^{#b}	16,9±2,3 ^{*b}	75,3±3,0 ^{*b}
A-2, 2,0 ml/kg	15,3±1,4 ^{*a#b}	4,9±0,7 ^{*b}	40,4±3,6 ^{#b}	149,5±3,3	92,3±8,1 ^{*b}	15,4±2,3 ^{*b}	74,9±4,1 ^{*b}
A-3, 2,0 ml/kg	9,2±0,9 ^{*a#b}	5,1±0,6 ^{*b}	42,2±3,1 ^{#b}	150,4±4,1	92,7±7,9 ^{*b}	16,2±2,3 ^{*b}	75,8±4,9 ^{*b}
Control (ARF)	1,9±0,4 ^a	10,7±1,3 ^{*a}	103,5±7,2 ^{#a}	156,1±4,8	53,7±6,4 ^a	5,9±1,5 ^a	101,5±4,9 ^{#a}
ARF+Lespephril, 2,0 ml/kg	4,0±0,6	7,8±1,0	62,7±4,7 ^{*a#b}	149,8±4,1	71,6±6,9	10,3±1,9	86,2±4,2 ^a
ARF+A-2, 2,0 ml/kg	12,5±1,6 ^{*a#b}	8,7±0,9 ^a	77,7±7,0 ^{#a}	151,3±5,5	64,7±4,9 ^a	9,2±1,7 ^a	90,7±5,2 ^a
ARF+A-3, 2,0 ml/kg	7,9±1,3 ^{#b}	8,3±0,6 ^a	83,9±9,4 ^{#a}	150,7±4,8	67,3±5,1 ^a	9,3±1,3 ^a	89,2±4,9 ^a

Notes: ARF – acute renal failure; * p≤0,05; #p≤0,001; a – significant compared to intact rats; b – significant compared to control rats (ARF).

Table 5

Urinalysis of rats after the administration of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* (A-2 and A-3) under the conditions of acute renal failure (M±m, n=8)

Groups / Parameters	Intact animals	Control (ARF)	Lespephril, 2,0 ml/kg	A-2, 2,0 ml/kg	A-3, 2,0 ml/kg
<i>Specific gravity</i>	1015±5	>1030	1020±5	1000±5	1010±5
<i>pH</i>	6,9±0,3	8,1±0,2	7,3±0,3	7,4±0,3	7,4±0,3
<i>Proteine</i>	N	N	N	N	N
<i>Urobilinogen</i>	N	N	N	N	N
<i>Glucose</i>	N	N	N	N	N
<i>Bilirubin</i>	N	N	N	N	N
<i>Ketone</i>	N	N	N	N	N
<i>Nitrite</i>	N	N	N	N	N
<i>Occult blood</i>	N	N	N	N	N

Notes: ARF – acute renal failure; N – negative.

experiment in healthy animals. Thus, the administration of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 to healthy rats displays moderate hypoazotemic action and has a positive impact on the decrease in urea and creatinine levels in serum and the increase in the levels of these metabolites in urine. The hypoazotemic effects of the tested extracts A-2 and A-3 are practically equivalent to the effect of the plant drug Lespephril.

The administration of mercury chloride (II) solution to the laboratory animals causes the development of acute renal failure (ARF) accompanied with azotemia, oliguria, decrease of diuresis and glomerular filtration rate, an increase in the kidneys weight index with simultaneous temporal activation of lipid peroxidation processes in the kidneys. In our experiment we observed the classic symptoms and pattern of the ARF in rats on the 10th day after the injections of mercury chloride (II) solution at a dose of 2 mg/kg. The decrease of 24-hours diuresis at 65 % (p≤0,05) and a significant increase of the urine specific gravity of more than 1030 and of pH to 8,1±0,2 was observed in animals from the ARF group compared to the intact animals (Table 5). The urea and creatinine levels in serum have been significantly increased, at 94 % (p≤0,05) and at 136 % (p≤0,05) respectively, in comparison to the intact group (table 5).

At the same time, the creatinine and urea concentration in urine in the ARF group tended to decrease and was at 54 % (p≤0,05) and 38 % (p≤0,05) lower than in intact animals, which is the evidence of the kidneys' excretory function disorders of the experimental animals (Gozhenko AI, Fedoruk OS, 2002; Kemertelidze, Syrov, Alaniya, Kavtaradze, & Khushbaktova, 2008; Mariya Leleka, Olha Zalis'ka, & Galyna Kozyr, 2016; Semenyshyn, Atamanyuk, Rymar, Ivashchuk, & Hlukhaniuk, 2020). The clear disruption of the sodium ions (Na⁺) transport caused by mercury chloride (II)

administration was manifested in the significant increase in its concentration in urine (at 36 %, p≤0,001), and a decrease in its concentration in blood.

The use of Lespephril and the extracts A-2 and A-3 had a positive effect on animals with ARF (Tables 4,5). The 24-hour diuresis in group ARF+Lespephril increased by 110 % (p≤0,05) compared to ARF group and was 26 % less than in intact animals. The administration of extracts A-2 and A-3 under the ARF conditions provoked a strong diuretic effect. The 24-hour diuresis in ARF+A-2 group was the highest at 531 % (p≤0,001) and 131 (p≤0,05) compared to the ARF group and the intact animals, respectively. In the ARF+A-3 group the 24-hour diuresis was the highest at 315 % (p≤0,05) and 26 % compared to the ARF group and the intact animals, respectively. The decrease of urine specific gravity to 1020±5 (ARF+Lespephril), 1000±5 (ARF+A-2) and 1010±5 (ARF+A-3) was observed for all animal groups which received the treatment. The normalization of the pH level was noted as well and its values were 7,3±0,3 in the ARF+Lespephril group and 7,4±0,3 in groups ARF+A-2 and ARF+A-3.

Levels of creatinine, urea and sodium ions (Na⁺) concentration in the serum in groups ARF+Lespephril, ARF+A-2, ARF+A-3 were lower in comparison to the level of the ARF group and higher than in intact animals. The use of Lespephril under the ARF conditions causes a decrease in the creatinine level in blood by 40 % (p≤0,05) compared to the ARF group and this level is 43 % (p≤0,001) higher than in intact animals. The urea level in the blood of an animal from the ARF+Lespephril group was lower by 27 % compared to ARF group and 41 % higher than in intact animals. The treatment by the extract A-2 decreased blood urea by 19 % compared to the ARF group and it was 11 % and 58 % (p≤0,05) higher than in the ARF+Lespephril group and the intact animals,

respectively. The creatinine blood level in the ARF+A-2 group was 25 % lower than in the ARF group and 23 % and 77 % higher than in the ARF+Lesephril group and the intact animals, respectively. The administration of the extract A-3 decreased blood urea by 23 % compared to the ARF group and it was 10 % and 50 % ($p \leq 0,05$) higher than in the ARF+Lesephril group and the intact animals, respectively. The creatinine blood level in the ARF+A-3 group was 19 % lower than in the ARF group and 33 % ($p \leq 0,05$) and 83 % ($p \leq 0,001$) higher than in the ARF+Lesephril group and the intact animals respectively. The level of sodium ions (Na^+) in the blood of the treated animals had a tendency to normalize and was lower by 5 % (ARF+Lesephril) and 4 % (groups ARF+A-2 and ARF+A-3) compared to the ARF group, but higher by 1,2 %, 2,2 % and 1,8 % respectively compared to the intact animals.

The urea and creatinine levels in urine increased in groups ARF+Lesephril, ARF+A-2, ARF+A-3 in comparison to the ARF group and their values were higher than in the intact animals. The urea level in urine was 33 %, 20 %, and 25 % higher than the ARF group and 18 %, 25 % ($p \leq 0,05$), and 23 % ($p \leq 0,05$) lower compared to the intact animals in groups ARF+Lesephril, ARF+A-2, ARF+A-3 respectively. At the same time, the creatinine level in urine increased by 74%, 56 %, and 58 % compared to the ARF group and was 19 %, 27 % ($p \leq 0,05$), and 26 % ($p \leq 0,05$) lower than in the intact animals in groups ARF+Lesephril, ARF+A-2, ARF+A-3 respectively. The sodium ions (Na^+) concentration in urine in the treated animals was 15 %, 11 %, and 12 % lower than in the ARF group and 16 %, 20 % ($p \leq 0,05$), and 19 % ($p \leq 0,05$) higher than in the intact animals in groups ARF+Lesephril, ARF+A-2, ARF+A 3 respectively.

The above data indicates that the hypoazotemic activity of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* A-2 and A-3 is equivalent to the Lesephril effect. The hypoazotemic activity of extracts A-2 and A-3 was more marked in the hyperazotemic process in the ARF model. It should be noted that the hypoazotemic activity of the extracts A-2 and A-3 both in the experiment in healthy animals and in the conditions of the ARF model is combined with strong diuretic action. These properties are very useful for the therapy of disorders and diseases associated with intoxication by the excess of nitrogen and when its removal from the body is necessary, such as pyelonephritis, glomerulonephritis, diabetes mellitus etc. Due to a moderate level of hypoazotemic action, the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* might be used for long-term administration.

Conclusions

In conclusion, acute toxicity, anti-inflammatory and hypoazotemic activity of alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* was studied in vivo in white rats. It was established that the tested alcoholic extracts are non-toxic up to a dose level 15 000 mg/kg body weight. No significant anti-inflammatory effect of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* was observed in the carrageenan test. Strong diuretic and moderate hypoazotemic activities were observed after the administration of the alcoholic extracts of the herb *A. nemorosa* to healthy rats and also to the rats with acute renal failure model (ARF). The hypoazotemic action of the extracts was more marked in the hyperazotemic process in the ARF model and was equivalent to the effect of the reference drug Lesephril. The present results provide a good background for developing an individual or combined hypoazotemic plant drugs on the basis of the herb *A. nemorosa* extracts, which contain the whole complex of materials from the starting plant material and are in fact a natural product.

BIBLIOGRAPHY

- Ahmad A., Husain A., Mujeeb M., Khan S. A., Najmi A. K., Siddique N. A., ... Anwar F. *A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2013. 3(5), 337–352. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60075-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60075-1)
- Akçay A., Turkmen K., Lee D., Edelstein C. L. *Update on the diagnosis and management of acute kidney injury*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2010. 3(2), 129–140. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S8641>
- Bayrak O., Bavbek N., Karatas O. F., Bayrak R., Catal F., Cimentepe E., ... Akçay A. *Nigella sativa protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008. 23(7), 2206–2212. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm953>
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018. 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Гоженко АІ, Федорук ОС, Погоріла ІВ. *Вплив аргініну на функціональний стан нирок щурів при сулемовій нефронатії*. Фізіологічний журнал. 2002;48(6):26-30.
- Hosseini S., Khajavi Rad A., Hadjzadeh M.-A.-R., Mohamadian Roshan N., Havakhah S., Shafiee S. (n.d.). *The protective effect of Nigella sativa against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats*. Avicenna Journal of Phytomedicine, 6(1), 44–54. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247921>
- Hosseinzadeh H., Montahaei R. *Protective effect of Nigella sativa L. extracts and thymoquinone, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats*. Pharmacologyonline, 2007. 1, 176–189.

Institute of Laboratory Animal Resources (US), & Committee on Care, U. of L. A. Guide for the care and use of laboratory animals. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 1986.

Kao M. P. C., Ang D. S. C., Pall A., Struthers A. D. *Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options*. Journal of Human Hypertension, 2010. 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.70>

Kemertelidze É. P., Syrov V. N., Alaniya M. D., Kavtaradze N. S., Khushbaktova Z. A. *Chemical composition and pharmacological activity of the leaves of Pueraria hirsuta L. grown in Georgia*. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2008. 42(6), 340–343. <https://doi.org/10.1007/s11094-008-0131-9>

Konda V. G. R. *Antioxidant and Nephroprotective Activities of Aconitum heterophyllum Root in Glycerol Induced Acute Renal Failure in Rats*. Journal of Clinical And Diagnostic Research. 2016. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/10798.7388>

Lukianchuk A., Khropot O., Konechnyi Y., Konechna R., Novikov V. *Анемона дібровна. Анемоне Nemorosa L. Аналітичний огляд*. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 2017. 3 (7), 34–38. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.104438>

Mariya Leleka, Olha Zalis'ka, Galyna Kozyr. *Screening Research of Pharmaceutical Compositions Based on Succinic Acid, Ascorbic Acid and Rutin*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2016. 4(9). <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2016.09.003>

Sayed-Ahmed M. M., Nagi M. N. *Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2007. 34(5–6), 399–405. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04560.x>

Semenyshyn Y., Atamanyuk V., Rymar T., Ivashchuk O., Hlukhaniuk A. *Mass Transfer in the Solid-Liquid System: Mechanism and Kinetics of the Extraction Process*. Chemistry & Chemical Technology, 2020. 14(1), 121–128. <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.121>

Small D. M., Coombes J. S., Bennett N., Johnson D. W., Gobe G. C. *Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease*. Nephrology, 2012. 17(4), 311–321. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01572.x>

Стефанов О. В. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*. 2001.

Suckow M. A., Stevens K. A., Wilson R. P. (Eds.). *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Academic Press. 2012.

Tyagi A., Aeddula N. R. *Azotemia*. In StatPearls. 2019. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844172>

Vos T., Allen C., Arora M., Barber R. M., Bhutta Z. A., Brown A., ... Murray C. J. L. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. The Lancet, 2016. 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

Winter C. A., Risley E. A., Nuss G. W. *Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs*. Experimental Biology and Medicine, 1962. 111(3), 544–547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>

REFERENCES

Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., ... Anwar, F. (2013). *A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 3(5), 337–352. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60075-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60075-1)

Akcay, A., Turkmen, K., Lee, D., & Edelstein, C. L. (2010). *Update on the diagnosis and management of acute kidney injury*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 3(2), 129–140. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S8641>

Bayrak, O., Bavbek, N., Karatas, O. F., Bayrak, R., Catal, F., Cimentepe, E., ... Akcay, A. (2008). *Nigella sativa protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys*. Nephrology Dialysis Transplantation, 23(7), 2206–2212. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm953>

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Gozhenko AI, Fedoruk OS, P. I. (2002). *Vplyv arhininu na funktsional'nyy stan nyrok shchuriv pry sulemoviy nefropatyi. [Influence of arginine on the functional state of rats kidney in Mercury(II) chloride nephropathy.] Fisioloh Zh*, 48(6), 26–30. [in Ukrainian].

Hosseiniyan, S., Khajavi Rad, A., Hadjzadeh, M.-A.-R., Mohamadian Roshan, N., Havakhah, S., & Shafiee, S. (n.d.). *The protective effect of Nigella sativa against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats*. Avicenna Journal of Phytomedicine, 6(1), 44–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247921>

Hosseinzadeh, H., & Montahaei, R. (2007). *Protective effect of Nigella sativa L. extracts and thymoquinone, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats*. Pharmacologyonline, 1, 176–189.

Institute of Laboratory Animal Resources (US), & Committee on Care, U. of L. A. (1986). Guide for the care and use of laboratory animals. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.

Kao, M. P. C., Ang, D. S. C., Pall, A., & Struthers, A. D. (2010). *Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options*. Journal of Human Hypertension, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.70>

Kemertelidze, É. P., Syrov, V. N., Alaniya, M. D., Kavtaradze, N. S., & Khushbaktova, Z. A. (2008). *Chemical composition and pharmacological activity of the leaves of Pueraria hirsuta L. grown in Georgia*. Pharmaceutical Chemistry Journal, 42(6), 340–343. <https://doi.org/10.1007/s11094-008-0131-9>

Konda, V. G. R. (2016). *Antioxidant and Nephroprotective Activities of Aconitum heterophyllum Root in Glycerol Induced Acute Renal Failure in Rats*. Journal of Clinical And Diagnostic Research. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/10798.7388>

Lukianchuk, A., Khropot, O., Konechnyi, Y., Konechna, R., & Novikov, V. (2017). *Anemona dibrovna. Anemone Nemorosa L. Аналітичний огляд [Wood anemone. Anemone Nemorosa L. Analytical review.] ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (3 (7)), 34–38. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.104438> [in Ukrainian].

Mariya Leleka, Olha Zalis'ka, & Galyna Kozyr. (2016). *Screening Research of Pharmaceutical Compositions Based on Succinic Acid, Ascorbic Acid and Rutin*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 4(9). <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2016.09.003>

Sayed-Ahmed, M. M., & Nagi, M. N. (2007). *Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(5–6), 399–405. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04560.x>

Semenyshyn, Y., Atamanyuk, V., Rymar, T., Ivashchuk, O., & Hlukhaniuk, A. (2020). *Mass Transfer in the Solid-Liquid System: Mechanism and Kinetics of the Extraction Process*. *Chemistry & Chemical Technology*, 14(1), 121–128. <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.121>

Small, D. M., Coombes, J. S., Bennett, N., Johnson, D. W., & Gobe, G. C. (2012). *Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease*. *Nephrology*, 17(4), 311–321. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01572.x>

Stefanov OV. (2001). *Doklinichni doslidzhennya likarskyh zasobiv: Metodychni rekomendatsii. [Preclinical studies of drugs. Guidelines]*. Kyiv. [in Ukrainian].

Suckow, M. A., Stevens, K. A., & Wilson, R. P. (Eds.). (2012). *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Academic Press.

Tyagi, A., & Aeddula, N. R. (2019). *Azotemia*. In StatPearls. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844172>

Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... Murray, C. J. L. (2016). *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *The Lancet*, 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). *Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs*. *Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544–547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>

Стаття надійшла до редакції 06.03.2024.

Стаття прийнята до друку 14.05.2024.

Author Contributions: Conceptualization, R.T.; methodology, O.K.; software, G.L., I.T.; formal analysis, Y.K., G.L., I.T.; investigation, O.K., O.P.; resources, V.L.; data curation, R.T.; writing – original draft preparation, O.K.; writing – review and editing, Y.K. and R.K.; visualization, O.P.; supervision, R.K.; funding acquisition, Y.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The research leading to these results has received funding from the Ministry of Health of Ukraine, under project number 0123U100153.

Institutional Review Board Statement: The experiment design and study protocol were approved by the Animal Ethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, protocol No. 14 from June 06, 2018.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We thank the Armed Forces of Ukraine for being able to develop science, even during the war.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Усі автори прочитали та погодилися з опублікованою версією рукопису.

Внесок авторів:

Конечна Р. – ідея;

Хропот О. – проведення експерименту, методологія;

Лаврик Г., Тимчук І. – аналіз даних;

Конечна Р., Хропот О. – написання рукопису;

Конечний Ю. – фінансування, редагування тексту;

Піняжко О. – візуалізація;

Лубенець В. – ресурсне забезпечення, методологія.

Електронна адреса для листування з авторами:

juliankonechnyi@gmail.com

ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ У ЖУРНАЛІ «ФІТОТЕРАПІЯ, ЧАСОПИС»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, виданню журналу «Фітотерапія, часопис», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

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

(М.П. наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)



Засновники журналу:

**Таврійський національний університет
імені В.І. Вернадського
ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро
Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної
медицини України»**

Заснований у березні 2002 року. Виходить щоквартально.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа:
Рішення Національної ради України з питань
телебачення і радіомовлення № 953 від 21.03.2024 року

УДК 615.322.61.57.014

Мова видання:

статті – українська, англійська; анотації,
ключові слова – українська, англійська.

Електронна сторінка журналу –
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 ТОВ «Європейський
медичний університет», м. Дніпро (Протокол № 10 від 30 травня
2024 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: 27.06.2024 р.
Формат 60×84/8.
Ум. друк. арк. 23,72.
Зам. № 0824/583
Наклад – 100 прим.

Дизайн та верстка Кузнецова Н. С.
Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: 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) 824 76 08, +38 (050) 353 03 26

Електронна пошта:
editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua
phitotherapy.chasopys@gmail.com



Founder:

**V.I. Vernadsky Taurida National University
European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine
NGO “Ukrainian Association for Non-traditional Medicine”**

Established in March, 2002. Published quarterly.

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine No. 953 as of 21.03.2024

UDC 615.322.61.57.014

Languages:

articles – Ukrainian and English;
abstracts and keywords – Ukrainian and English.

Journal’s web-page: 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 European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine (Minutes No. 10 as of May 30, 2024).

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: 27.06.2024

Paper size 60×84/8.

Conventional printed sheet. 23,72.

Order No. 0824/583

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

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) 824 76 08, +38 (050) 353 03 26

E-mail:

editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua

phytotherapy.chasopys@gmail.com