

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ РЕЦЕПТУРИ



МАТЕРІАЛИ

**III науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю на тему «Сучасні аспекти досягнень
фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків
медичної та фармацевтичної освіти та науки», присвяченої 130-й
річниці з дня народження видатного фармаколога-токсиколога,
професора Черкеса Олександра Ілліча**

Харків, 10.12.2024

Редакційна колегія

В.В. М'ясоєдов , Т.І.Єрмоленко, О.М.Шаповал

Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали ІІІ науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога-токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча (ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац.мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – 220с.

Матеріали, наведені у збірці, висвітлюють сучасні напрямки та шляхи підвищення якості медичної та фармацевтичної освіти, результати фундаментальних та прикладних наукових досліджень потенційних та нових лікарських засобів, інноваційні підходи підвищення якості фармакотерапії з позиції доказової медицини та управлінські, економічні та організаційні аспекти охорони здоров'я.

Збірка розрахована на науковців медичної галузі.

ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ

**130-й річниці з дня народження видатного
фармаколога-токсиколога, професора
Черкеса Олександра Ілліча
(1894-1974)**



СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ФАРМАКОЛОГА-ТОКСИКОЛОГА, ПРОФЕСОРА ЧЕРКЕСА ОЛЕКСАНДРА ІЛЛІЧА

Олександр Ілліч Черкес, видатний фармаколог та токсиколог, народився 2.05.1894 року у м. Харків. Закінчив медичний факультет Харківського університету. Ще навчаючись в університеті зацікавився експериментальними дослідженнями та відвідував лабораторію видатного патолога професора О.В. Репрева. Після закінчення навчання був призваний до лав армії у 1917 р. Його науково-викладацька діяльність розпочалась з посади асистента (1921-1926), потім доцента (1927-1929) кафедри фармакології Харківського медичного інституту (ХМУ). У 1930 році Олександра Ілліча обирають на посаду завідувача кафедри фармакології ХМУ, на чолі якої він перебував до 1939 р., а з 1940 р. займав посаду професора ХМУ. Одночасно він керує лабораторіями фармакології та токсикології Українського інституту експериментальної медицини та Українського санітарно-хімічного інституту (1932-1941). Під час Другої Світової війни був призначений головним токсикологом Народного комісаріату охорони здоров'я.

З 1944 року діяльність О.І. Черкеса пов'язана з кафедрою фармакології Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця, якою він керував до 1971 року.

З самого початку своєї науково-педагогічної діяльності О.І. Черкес присвятив свої наукові дослідження розвитку нового напрямлення вітчизняної фармакології – біохімічній фармакології. Ще працюючи у Харкові Олександр Ілліч вивчає дію серцевих глікозидів на здорове серце та при різних патологічних станах.

Коло наукових інтересів Олександра Ілліча включав пошук гіпотензивних засобів. Так, завдяки сумісним зусиллям із Харківським НДІ ендокринології та хімії гормонів (нині Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України») були впроваджені препарати групи гангліоблокаторів. Питання вікової фармакології зацікавили Черкеса ще у 30-і роки, погляди на стратегію і фармакотерапію в педіатрії були представлені науковцем у статті «О дозуванні лікарських засобів в дитячому віці» (1949).

Видатний науковець О.І. Черкес заклав основи вітчизняної токсикології. Під його керівництвом проведені фундаментальні дослідження патології та експериментальній терапії отруєнь важкими металами, окисом вуглецю, пошуку антидотів серед моно- та дитиоловихсполук. Синтезований за його ідеєю антидот для лікування отруєнь важкими металами, серцевими глікозидами – унітіол, залишається і понині основним антидотом при інтоксикаціях.

У 30-х роках О.І. Черкесом написано «Рекомендації по токсикології бойових отруйних речовин», яке витримало сім перевидань, у 1964 р. під його редакцією вийшло «Керівництво по токсикології отруйних речовин».

Олександр Ілліч Черкес був не тільки видатним науковцем, а й блискавичним педагогом, який створив потужну наукову школу фармакологів та токсикологів: підготував 67 кандидатів і докторів наук, які утворили значну плеяду відомих особистостей серед фармакологів та токсикологів (Ф.П. Трінус, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.О. Туманов, С.Б. Французова, О.П. Вікторов, І.В. Ніженковська та інші).

О.І. Черкес також приймав активну участь у суспільному житті. З 1928 р. був членом правління Української наукової спільноти фізіологів, біохіміків, фармакологів. З 1945 р. – член президії вченої медичної ради Мінздраву України, з 1961 р. – голова Українського товариства фармакологів.

За самовіддане служіння науці, суспільству Олександра Ілліча було обрано член-кореспондентом (1945), дійсним членом Академії медичних наук Радянського Союзу (1960), присвоєно звання заслуженого діяча науки України (1946).

Наукові напрямлення, закладені О.І. Черкесом в фармакології та токсикології, визначили наукову ідеологію школи, та розвиваються його учнями, послідовниками на сучасній основі.

Олександр Ілліч Черкес пішов з життя 25 вересня 1971 року на 81-му році життя. Похований на Байковому кладовищі у місті Київ.

Джерела:

1. Чекман І. С., Французова С. Б., Горчакова Н.О. Академік О.І. Черкес – вчений, педагог, громадянин. Міжнар. мед. журн. 2000; 6, 3: 114-118.
2. Чекман І. С., Французова С. Б., Горчакова Н. О. Академік О.І. Черкес та його школа. Вклад у розвиток вітчизняної фармакологічної та токсикологічної науки. Медицина сьогодні і завтра. 2004: 4: 13-18.

Харківський національний медичний університет,
кафедра фармакології та медичної рецептури,
професор Т. І. Єрмоленко

ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ У ВИЩІЙ ОСВІТІ

Азаренков В.І., Заболотний О.С., Піщуліна Е.А.

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»,
Харків, Україна,
Oleksandr.Zabolotnyi@cs.khpi.edu.ua

Вища освіта повинна відповідати актуальним запитам її учасників. З метою розробки інклюзивного, гнучкого і персоналізованого освітнього середовища необхідним стає використання сучасних інформаційних технологій, основною з яких є штучний інтелект (ШІ) [1]. Це відбувається завдяки його здатності обробляти, впроваджувати й удосконалювати здобуті знання і вміння [2]. Крім того, привертає увагу значна перевага ШІ постійно змінюватися із все більшою кількістю даних. Тому інтерес до його використання в освітньому процесі з часом лише зростає [3]. Але в Україні спостерігається недостатнє впровадження інноваційних методів і практик, зокрема із застосуванням цифрових технологій [4]. Тому актуальною є обізнаність усіх учасників освітнього процесу у можливостях використання ШІ.

Розглянемо його переваги для здобувачів освіти. По-перше, ШІ сприяє покращенню їх академічної успішності і підвищує доступність до якісної освіти [3, 4]. Це відбувається через адаптацію освітнього процесу під індивідуальні потреби кожного здобувача [3]. Оскільки технологія може сприйняти значно більше інформації, ніж людина, її експансія у вищу освіту завдяки інтерактивним помічникам і адаптивним програмам для навчання, дає змогу: персоналізувати освітній процес; актуалізувати форми самоосвітньої діяльності; спростити повсякденні технічні завдання [1]. Для здобувача освіти створюються персоналізовані освітні траєкторії і методичний супровід, адаптовані до його індивідуальних особливостей [1, 4]. По-друге, ШІ – це спосіб допомоги студенту раціонально використовувати час. Сучасна технологія дозволяє навчатися у власному темпі, надає можливість отримання зауважень щодо слабких сторін [1]. Таким чином, спостерігається трансформація освітнього процесу у більш інноваційний, інклюзивний, ефективний і результативний [4]. Крім того, ШІ формує навички, які будуть важливими для майбутнього фахівця у цифровому суспільстві, такі як аналіз даних, програмування і робота з технологіями [3].

Тепер розглянемо переваги ШІ для викладачів. Його можливості можуть бути корисними при створенні контенту для занять (наприклад, визначення дискусійних питань); удосконалення навчальних планів і програм; вивчення та інтерпретації даних; динамічного оцінювання навчальних досягнень; як окремий інструмент або інтегрований в інші системи та платформи, що використовуються в університеті [4]. Набирає актуальності автоматичне оцінювання знань і навичок здобувачів освіти, що забезпечує більшу об'єктивізацію завдяки використанню стандартизованих алгоритмів і критеріїв.

Це допомагає уникнути суб'єктивності, яка може бути присутня при ручному оцінюванні. Крім того, сучасна технологія зберігає час викладачів та економить витрати закладів освіти, особливо при оцінці великої кількості здобувачів чи проведенні тестувань [1, 3, 4]. Важливо, що ШІ дозволяє оцінювати не лише закриті відповіді у тестовому форматі, але й описові [1]. Також при його використанні можливо проводити прогнозування статусу навчання (передбачення відсіву здобувачів, груп ризику), продуктивності або задоволеності, покращення освітнього досвіду; управління навчанням (аналітика, послідовність освітніх програм, розробка інструкцій і розподіл здобувачів) [4]. Крім того, ШІ дозволяє аналізувати успішність здобувачів освіти і виявляти тих, хто потребує додаткової підтримки. Це сприяє більш ефективній роботі викладачів, зменшенню навантаження на них, і, отже, продуктивності реалізації ключових процесів і завдань [2, 4]. Сучасна технологія може генерувати інноваційні навчальні матеріали (мультимедійні презентації і відеокурси). Це робить освітній процес більш захоплюючим та ефективним, сприяючи активному залученню здобувачів освіти, які можуть використовувати сучасні технології для підготовки рефератів і презентацій, що покращує якість і візуалізацію їх самостійної роботи [2].

За допомогою ШІ усі учасники освітнього процесу можуть співпрацювати та обмінюватися досвідом із колегами з усього світу [2]. Його використання значно спрощує процес підготовки до конференцій, дозволяючи зосередитися на змісті викладання. Додатково система пропонує оптимальний порядок слайдів для найкращого подання матеріалу. Звичайно, інноваційні технології не можуть повністю замінити традиційне навчання, але вони можуть збільшити його можливості і підвищити якість засвоєння знань [1]. Тому актуальним залишається збереження балансу між технологічними і традиційними методами [3]. Подальша інтеграція ШІ у вищу освіту вимагає розробки стратегій і врахування можливих викликів. При цих обставинах він може стати інструментом у підготовці здобувачів до їх професійної реалізації та успішної кар'єри [3].

Отже, ми представили лише незначну кількість можливостей використання ШІ у вищій освіті, що сполучається з потребою більше працювати усім учасникам освітнього процесу. На нашу думку, його переваги і потенціал є однаково необхідними як для викладачів, так і для здобувачів освіти.

Список літературних джерел:

1. Панухник О. Штучний інтелект в освітньому процесі та наукових дослідженнях здобувачів вищої освіти: відповідальні межі вмісту ШІ. Галицький економічний вісник. 2023. № 4 (83). С. 202–211.
2. Коломієць А. М., Кушнір О. І. Використання штучного інтелекту в освітній та науковій діяльності: можливості та виклики. Сучасні інформаційні технології та інноваційні методики навчання в підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми. 2023. Вип.70. С.45–57.
3. Розлуцька Г. М., Гайович Є. Ф., Назаров В. С. Штучний інтелект як інноваційний дидактичний засіб. Інноваційна педагогіка. 2023. Т. 2, Вип. 63. С. 203–206.
4. Використання штучного інтелекту у вищій освіті / І. Драч, О. Петроє, О. Бородієнко, І. Регейло, О. Базелюк, Н. Базелюк, та інш. Міжнародний науковий журнал «Університети і лідерство». 2023. № 15. С. 66–82.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕСАНТІВ

¹Броннікова І.С., ¹Кононенко А.В., ²Щокіна К.Г.

¹Національний фармацевтичний університет

²Харківський інститут медицини та біомедичних наук

м. Харків, Україна

asya@ukr.net

Депресія є поширеною проблемою у сфері психічного здоров'я. Захворюваність на депресію становить 12% у дорослих, у дітей та молоді – близько 4-8%. За даними ВООЗ, сьогодні понад 300 мільйонів осіб у світі хворіють на депресію. Це одна з головних причин втрати працездатності у світі. Крім того, що депресивний синдром характеризується класичною депресивною тріадою, він має ще безліч варіантів, пов'язаних з особистісними особливостями хворого, які впливають на ефективність та безпеку фармакотерапії. Для лікування депресій використовують антидепресанти (тимолептики), які усувають переважно пригнічений настрій, негативні емоції, повертають інтерес до життя. Водночас антидепресанти не викликають ейфорію і не впливають на настрій у осіб, які не страждають на депресію. Вони є коректорами обміну моноамінів: інгібують активність моноамінооксидази (МАО), впливають на зворотне захоплення моноамінів, посилюють виділення нейромедіаторів із пресинаптичних мембран. Сьогодні в клінічній практиці застосовують декілька класів антидепресантів: три- та тетрациклічні, інгібітори МАО, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, модулятори серотоніну (блокатори 5-НТ₂ рецепторів), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (НА), інгібітори зворотного захоплення НА та дофаміну, мелатонергічні антидепресанти. Кожен клас антидепресантів має свої переваги та недоліки. Кількість препаратів цієї групи збільшується з кожним роком, ринок антидепресантів постійно змінюється, тому для раціонального вибору препарату для лікування конкретного хворого лікар та фармацевт мають бути ознайомлені з асортиментом антидепресантів, а також повинні володіти інформацією щодо фармакологічної характеристики та умов раціонального застосування окремих препаратів.

Метою роботи було провести аналіз асортименту різних класів антидепресантів на фармацевтичному ринку України та надати їх порівняльну характеристику.

Для визначення асортименту антидепресантів ми використовували державний реєстр лікарських засобів України та довідник лікарських препаратів Компендіум. Для аналізу клінічної ефективності, визначення умов оптимального вибору антидепресантів було використано відомі бази даних доказової медицини: CochraneLibrary, TripDatabase, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші. Ці бази даних містять систематизовану інформацію з конкретного клінічного питання: ефективності та безпеки різних медичних технологій.

На першому етапі дослідження було проведено аналіз асортименту антидепресантів на вітчизняному фармацевтичному ринку станом на листопад 2024 р. Визначено, що в Україні зареєстровано 118 антидепресантів, 22 міжнародних непатентованих назви препаратів. З них 44 селективних інгібітори зворотного захоплення серотоніну, 39 селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та НА. За кількістю зареєстрованих препаратів перше місце посідають антидепресанти с подвійним механізмом дії – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та НА венлафаксин та дулоксетин. Їм дещо поступається селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну сертралін. Отже, що лідерами ринку серед різних груп антидепресантів є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та НА, друге та третє покоління антидепресантів. Кількість неселективних препаратів, як-от, три- та тетрациклічні антидепресанти, на сучасному ринку зменшується з кожним роком, їм місце посідають сучасні ЛЗ з більш високим рівнем безпеки. А інгібітори MAO сьогодні відсутні на ринку України.

На другому етапі дослідження ми порівняли ефективність та безпеку різних класів антидепресантів на підставі даних доказової медицини. Визначено, що три- та тетрациклічні антидепресанти, інгібітори MAO, перш за все, неселективні, не зважаючи на їх ефективність, сьогодні не є популярними, їх призначають переважно в стаціонарі під суворим контролем через ризик серйозних побічних ефектів. Найбільш поширені побічні ефекти гетероциклічних препаратів пов'язані з блокадою M-холінорецепторів, H₁-гістамінових та α₁-адренорецепторів. Сьогодні антидепресантами першого вибору за частотою призначення як в Україні, так і у світі, є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Ці препарати мають широкий терапевтичний діапазон, вони більш безпечні в застосуванні порівняно з антидепресантами I покоління, мають серйозну доказову базу та багаторічний досвід успішного використання. В Україні зареєстровані також представники останніх поколінь антидепресантів, а саме, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та НА, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну з одночасною блокадою серотонінових рецепторів 2-го типу, агоніст мелатонінових MT₁- та MT₂-рецепторів та антагоніст серотонінових 5-HT_{2c}-рецепторів, селективний інгібітор зворотного захоплення НА та дофаміну. Ці лікарські засоби сьогодні не можна вважати базовими для лікування депресій, хоча вони мають подвійний механізм дії, досить високий рівень ефективності та безпеки, багаті фармакодинамічні можливості.

За даними 12 систематичних оглядів встановлено, що вплив лише на одну медіаторну систему обмежує терапевтичну ефективність антидепресантів. Наступне покоління антидепресантів має враховувати взаємозв'язки між моноамінергічними системами. Створення антидепресантів з комплексним механізмом дії, здатним здійснювати полімодальний вплив на різні медіаторні системи, які беруть участь у розвитку депресивних розладів, є перспективним напрямком оптимізації фармакотерапії депресій.

Секція 3. Інноваційні підходи до підвищення якості фармакотерапії з позиції доказової медицини.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СИНТЕТИЧНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

¹Гриценко К.М., ¹Таран А.В., ²Щокіна К.Г.

¹Національний фармацевтичний університет

²Харківський інститут медицини та біомедичних наук

м. Харків, Україна

asya@ukr.net

Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медико-соціальних проблем ХХІ століття. В даний час за медико-соціальною значимістю ЦД та його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Прогнозується, що у 2035 р. загальна чисельність страждаючих на ЦД досягне 592 млн. осіб, при цьому понад 90% з них матимуть ЦД 2 типу. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних завдань медицини та фармакології. Незважаючи на те, що дієта, фізичні вправи, зниження маси тіла залишаються важливими аспектами терапії ЦД 2 типу, у більшості випадків досягнення оптимального глікемічного контролю не можливе без фармакотерапії. Основою терапії інсулін-незалежного ЦД є синтетичні цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ). Різні групи синтетичних антидіабетичних ЛЗ впливають на різні патогенетичні механізми розвитку ЦД. Бігуаніди, а саме, метформін зменшує вироблення глюкози в печінці, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну; інгібітори α -глюкозидази блокують ферменти, які розщеплюють складні вуглеводи в кишківнику, таким чином зменшуючи всмоктування глюкози в кров; тiazолідиндіони підвищують чутливість тканин до інсуліну та покращують функцію β -клітин; похідні сульфонілсечовини стимулюють секрецію інсуліну підшлунковою залозою; глініди діють подібно до похідних сульфонілсечовини, але діють швидше і коротше; інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) підвищують секрецію інсуліну підшлунковою залозою; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) підвищують секрецію інсуліну підшлунковою залозою та уповільнюють спорожнення шлунка, зменшуючи проникнення глюкози з їжі в кров; оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2 зменшують реабсорбцію глюкози в нирках, посилюють виведення глюкози з сечею та зменшують її вміст у крові. Кожна група гіпоглікемічних ЛЗ має свої фармакологічні особливості, переваги та недоліки, тому для полегшення вибору та створення оптимальних схем фармакотерапії ЦД 2 типу доцільним є порівняння сучасних цукрознижувальних препаратів, присутніх на українському фармацевтичному ринку.

Метою роботи стало проведення порівняльного аналізу різних груп цукрознижувальних ЛЗ та оцінка клінічних аспектів їх застосування. Для аналізу синтетичних антидіабетичних препаратів та оцінки клінічних аспектів

їх застосування використано відомі бази даних доказової медицини: CochraneLibrary, TripDatabase, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші.

Визначено, що кожна група сучасних цукрознижувальних препаратів має свої фармакологічні особливості, але сьогодні препаратом першого вибору в лікуванні ЦД II типу, згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації залишається метформін. При наявності протипоказань до метформіну можуть бути призначені препарати сульфонілсечовини або глініди.

У значній кількості випадків, особливо у хворих із прогресуючим ЦД 2 типу, метформін не забезпечує необхідного глікемічного контролю, навіть у комбінації з похідними сульфонілсечовини та прандіальними регуляторами глікемії. Це потребує включення до комплексної терапії додаткових ЛЗ.

При виборі препарату слід орієнтуватися на пацієнта, враховуючи супутні захворювання, ризик гіпоглікемії, вартість терапії, ризик побічних ефектів та інше. У хворих із високим ризиком гіпоглікемії доцільно додавати до складу цукрознижувальної терапії препарати, які характеризуються низьким ризиком її розвитку, як-от, інгібітори ДПП-4, агоністи ГПП-1, інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2, тiazолідиндіони. Для пацієнтів із діабетом 2 типу та атеросклеротичними захворюваннями судин рекомендуються інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 або агоніст рецепторів ГПП-1; у хворих із хронічною хворобою нирок доцільно додавати до складу цукрознижувальної терапії інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 або агоніст ГПП-1; у хворих із хронічною серцевою недостатністю рекомендується використання в комплексній терапії інгібітору натрій-глюкозного котранспортеру-2. У пацієнтів із інсулін-незалежним ЦД, які потребують більшого зниження рівня глюкози, ніж можна отримати при пероральних засобах, слід призначати агоністи ГПП-1.

Важливим напрямком сучасної фармакотерапії ЦД 2 типу є комбіновані препарати. Їх використання дає змогу створити більш комфортні умови лікування для пацієнта та при цьому одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювання, потенціювати гіпоглікемічну дію, зменшувати ризик побічних реакцій тощо. Важливо брати до уваги, що ЛЗ не зможуть забезпечити належний рівень контролю глікемії, якщо пацієнт не дотримується рекомендованої дієти. Основою успішного лікування ЦД 2 типу також є належна дієта, регулярні фізичні вправи, а також регулярні аналізи крові та сечі.

Отже, за останні роки підходи до фармакотерапії ЦД 2 типу суттєво змінилися завдяки розробці ліків із новими механізмами гіпоглікемічної дії, від переважного застосування секретогенів до метформіну якості базової терапії та включення до терапії тiazолідиндіонів, інкретиноміметиків, інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози-2. Новітні досягнення у галузі фармакології суттєво розширюють можливості вибору ЛЗ та їх поєднань з метою забезпечення належного глікемічного контролю та безпеки терапії при ЦД 2 типу. Навіть у пацієнтів, у яких з певних причин неможливе використання метформіну чи похідних сульфонілсечовини, призначення сучасних антидіабетичних препаратів у поєднанні з фітотерапією, модифікацією способу життя та дієтою дає змогу значно поліпшити якість життя.

ПОШУК НОВИХ МЕТОДІВ НАВЧАННЯ ДЛЯ РОЗВИТКУ ОСОБИСТІСНИХ ЯКОСТЕЙ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ ПІД ЧАС ВИВЧЕННЯ ОСВІТНЬОГО КОМПОНЕНТА “ФАРМАКОЛОГІЯ”

Дорошенко О.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,

om.doroshenko@knu.edu.ua

В умовах збройної агресії проти України професіограма медичного працівника збільшила свій об'єм відносно особистісних та комунікативних компетентностей. Надзвичайної важливості набуло розширення соціально-комунікативних навичок студентів-медиків, які тісно співпрацюватимуть або вже співпрацюють з людьми, фізично та психологічно постраждалими від війни, саме тому особлива увага повинна приділятися оволодінню цими навичками здобувачами освіти під час проходження кожного освітнього компонента відповідної освітньо-професійної програми. [2]

Згідно із силабусом освітнього компонента “Фармакологія” здобувачі освіти набувають наступні соціальні навички (soft skills): цілісність, спілкування, люб'язність, відповідальність, гнучкість, командна робота. Актуальним є розширення цього переліку із зміщенням фокусу на розвиток саме особистісних якостей.

Метою роботи є пошук нових методів навчання, адаптованих для організації освітнього процесу з використанням дистанційних форм навчання, для розширення особистісних якостей здобувачів освіти в рамках набуття соціально-комунікативних навичок під час вивчення фармакології.

Фізична і психологічна безпека особистості є необхідною умовою розвитку її функціональних можливостей, профілактики психосоматичних порушень, реалізації особистісного потенціалу. Розвиток особистісних якостей, а саме: критичного мислення, емоційного інтелекту і резильєнтності, є шляхом адаптації студентів та, що не менш важливе, безпосередньої участі майбутніх лікарів в адаптації членів суспільства, що набули травматичного досвіду через війну.

Критичне мислення набуло нового значення із розгортанням інформаційної війни, збільшенням кількості джерел інформації, розвитком технологій штучного інтелекту, а вміння піддавати сумніву медичну інформацію, діяти виключно за принципом доказовості та проявляти креативність у пошуку альтернативних підходів лікування є невід'ємною частиною повсякденної діяльності лікаря. До методів та прийомів навчання для розвитку критичного мислення в контексті набуття соціальних особистісних навичок, перспективних для використання під час викладання фармакології, є фреймові технології та прийом інсерт. Саме види фреймових технологій допомагають створити структурно-логістичні шаблони для систематизації великих обсягів інформації, що спрощує процеси аналізу та синтезу, а також обрамляє програмний обсяг дисципліни у більш інтерактивну форму. В свою чергу, прийом інсерт є вужчим у застосуванні, але не менш дієвим –

призначений для роботи із текстом із застосуванням системи умовних знаків для спрощення подальшого аналізу [3]. Емоційний інтелект базується на самоусвідомленні, саморегуляції та емпатії. У розвитку цієї навички на перший план виходять вміння відстежити та ідентифікувати емоції, мати дієві інструменти врегулювання емоційного стану для оптимального контейнування своїх почуттів та професійної реакції на негативні ситуації при взаємодії з пацієнтами. [1, 5] Для формування емоційного інтелекту студентів перспективними для впровадження є такі методи, як воркшоп, коли набуті знання більшою мірою залежать від самих учасників, ніж від викладача, який виступає лише координатором або фасилітатором процесу, а у студентів формується відчуття емоційного комфорту від сумісної результативної роботи на занятті, стимулюється здатність до емпатії і толерантного ставлення до оточуючих. Також дієвим методом розвитку емоційного інтелекту є використання рефлексії на постійній основі, – треба зауважити, що серед педагогічних інструментів повинні бути присутні як особистісний, так і інтелектуальний типи рефлексій. Резильєнтність – це людська спроможність до психологічної позитивної адаптації в несприятливих обставинах, здатність вистояти, відновитися і навіть психологічно зрости [4]. Для розвитку резильєнтності, як і критичного мислення, також підходять деякі види фреймових технологій. Використання ментальних мап і скетчноутингу дозволяє додавати інтерактивності барв, візуалізувати думки, використовуючи елементи арт-терапії.

У підсумку можна сказати, що проведений пошук та аналіз нових методів та прийомів навчання для впровадження під час викладання фармакології показав нові можливості для приділення особливої уваги розвитку критичного мислення, емоційного інтелекту та резильєнтності. Через тісний взаємозв'язок особистісних якостей наведені методи та прийоми можуть застосовуватися як для більш прицільного розвитку окремої навички, так і охоплювати кілька напрямів одночасно. Наступним етапом буде впровадження методів в освітній процес та опрацювання динаміки та результатів розвитку соціально-комунікативних навичок здобувачів освіти в контексті вивчення освітнього компонента “Фармакологія”.

Список літературних джерел:

1. Августюк М. М. Методичні поради до підвищення рівня емоційного інтелекту в здобувачів вищої освіти. Острог : Вид-во Нац. університету «Острозька академія». 2022. 94 с.
2. Беззугляк О.А., Черепанова М.О., Сухацька В.Ю. Забезпечення набуття здобувачів освіти медичної галузі м'яких навичок (soft skills), необхідних під час воєнного стану. Інноваційна педагогіка. Випуск 63. Том 1. 2023. С. 44-47.
3. Гарвасюк О.В., Іліка В.В., Гуз Л.О., Кулачек В.Т., Малайко С.С. Формування критичного мислення у студентів-медиків як складова ноавчального процесу у закладі вищої освіти. Актуальні проблеми сучасної медицини. Том 23, Випуск 4 (84). С. 273-277.
4. Дмитришин С. Резильєнтність особистості: сутність феномену та методи розвитку. Вісник Львівського університету. Серія психологічні науки. 2024. Випуск 20. С. 67-74. DOI <https://doi.org/10.30970/PS.2024.20.10>
5. Рева М.М. Характеристика емоційного інтелекту студентів із різним рівнем розвитку комунікативних здібностей. Психологія і особистість, (1), 143–153. <https://doi.org/10.33989/2226-4078.2022.1.252063>

Секція 3. Інноваційні підходи до підвищення якості фармакотерапії з позиції доказової медицини.

ФАРМАКОГЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Єрмоленко Т.І., Шаповал О. М.

Харківський національний медичний університет

ti.yermolenko@knmu.edu.ua

У наш час інформаційно-комп'ютерних технологій буде дуже важко знайти людину, яка нічого не чула про молекулу ДНК. Навіть учні 9 класу можуть нам відповісти, що молекула ДНК складається із двох спірально закручених протилежно спрямованих ланцюгів. ДНК – основний носій інформації про будову і структуру білків організму яка здатна до самовідтворення в результаті реплікації. Відкриття на початку третього тисячоліття, такого як розшифрування геному, визначило новий рівень розвитку не тільки медицини але і науки в цілому. Тому стандартні підходи в лікуванні захворювань підлягають перегляду враховуючи схильність до захворювань, певну особливість біотрансформації лікарських засобів обумовлену належністю людини до певної раси, етносу або поліморфізмом генів. У зв'язку з чим, відомості про ефективність лікарських засобів, отримані в одній країні не можуть автоматично переноситись на населення інших країн, тим більш континентів.

До історичних кроків що є передумовами фармакогенетики можна навести деякі цікаві факти. Коли вивчалась здатність відрізнити запах рожевої та червоної вербени на добровольцях, було встановлено, що більша частина учасників дослідження відчували запах рожевої вербени але не відчували – червоної, інша частина – навпаки. Або феномен «смакової сліпоти», який було встановлено при вживанні підсолоджувача.

На сьогодні ми знаємо, що індивідуальні відмінності чутливості організму до ліків обумовлено інтенсивністю їх метаболізму, який знаходиться під генетичним контролем і тих білків, які забезпечують їх всмоктування, розподіл і екскрецію. Метаболізм протитуберкульозного препарату ізоніазиду шляхом ацетилювання розподілив пацієнтів на «швидких» та «повільних» ацетиляторів, що обумовлено поліморфізмом гену ізоферменту системи цитохрому. У осіб при застосуванні міорелаксанту дитиліну зустрічаються випадки атипової реакції на препарат. Виявилось, що це пов'язано із зниженням спорідненості сироваткової бутирилхолінестерази до субстрату або повною відсутністю холінестеразної активності через мутацію активного центру ферменту.

Інший приклад, індивідуальної чутливості пацієнтів хворих на серцеву недостатність, які приймають дигоксин. Негативна дія дигоксину у вигляді глікозидної інтоксикації пов'язана не тільки з «некоректно» проведеною дигіталізацією але і з генетично детермінованим фактором поліморфізму гену, який кодує глікопротеїн Р [2, 4]. АТФ-залежні транспортні білки Р-

глікопротеїни, перешкоджають всмоктуванню, проникненню крізь гістогематичні бар'єри та забезпечують видалення з клітин чужорідних сполук. Так, інгібування Р-глікопротеїну порушує переніс дигоксину з ентероцитів у просвіт кишечника, що підвищує концентрацію препарату у крові, викликаючи інтоксикацію[3].

За даними науковців, накопичено чимало інформації яка доводить, що ефективність антигіпертензивної терапії при застосування препаратів групи ІАПФ, інгібіторів ангеотензинових рецепторів І типу залежить від типу поліморфізму генів. Поліморфізм гену CYP2D6 змінює фармакокінетику β -адреноблокаторів [1], уповільнює їх біотрансформацію, що пояснює небажані ефекти препаратів даної групи.

К теперішньому часу накопичено значний фактичний науковий матеріал стосовно фармакогенетиці ферментів, що метаболізують препарати групи НПЗЗ, вносячи зміни до фармакокінетики, фармакодинаміки та розвитку побічної дії лікарських засобів. Також проводились дослідження в оцінці ролі поліморфізму генів у протективній дії НПЗЗ на виникнення колотерального раку [5]. Окрім поліморфізму ферментів, що метаболізують НПЗЗ, існують інші додаткові генетичні фактори. Які впливають на ефективність препаратів у окремих пацієнтів, зокрема, анальгетичний ефект впливаючи на експресію генів що кодують ферменти ЦОГ-1 та ЦОГ-2 [6].

Таким чином, фармакогенетичні дослідження допомагають виявити асоціації між генетичними маркерами, ефективністю та токсичністю лікарських засобів, необхідності корекції дози препарату на основі генотипу пацієнтів. Що є перспективним напрямком у створенні персоналізованої медицини враховуючи всі юридичні, етичні, соціальні наслідки які виникнуть при генетичному тестуванні в складанні фармакогенетичного паспорту людини.

Список літератури.

1. Antisense inhibition of beta (1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats / Y. C. Zhang, J.D. Bui, L. Shen, M. I. Phillips // *Circulation*. – 2000, Feb 15. – Vol. 101 (6). – P. 682-8.
2. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors // Siegmund M., Brinkmann U., Schaffeler E. et al. // *J. Am Soc. Nephrol*. – 2002, Jul. – Vol 13 (7). – P. 1847-54.
3. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy // *Cancer Letters*. – 2006. – Vol. 234. – P. 4-33.
4. Marzolini, Paus, Buclin, Kim. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 75.– P. 1.
5. Nagao M., Sato Y., Yamauchi A. A meta-analysis of PTGS1 and PTGS2 polymorphism and NSAID intake on the risk of developing cancer. *PLoS ONE*. 2013.8 (8): e 71126.
6. Lee Y. S. Kim H., Wu T. X., Wang X. M., Dionne R. A. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. Vol. 7 (5). – P. 407-18.

Секція 2. Результати фундаментальних та прикладних наукових досліджень потенційних та нових лікарських засобів

ВИВЧЕННЯ СТУПЕНЮ БЕЗПЕЧНОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З КВЕРЦЕТИНОМ

Єрмоленко Т.І., Шаповал О.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків. Україна
ti.yermolenko@knmu.edu.ua, om.shapoval@knmu.edu.ua

Вступ. На сьогодні беззаперечними є актуальність та доцільність пошуку та вивчення потенційних лікарських засобів для місцевого лікування травматичних (опікових) захворювань шкіри. Це обумовлено значною кількістю пацієнтів (відомо, що в Україні щорічно звертаються по медичну допомогу близько 80 тис. пацієнтів з опіковими травмами), які потребують місцевого консервативного лікування за допомогою ліків у м'яких лікарських формах у вигляді мазей, кремів, гелів тощо з ранозагоювальними, антисептичними та/або антимікробними властивостями. Дослідження номенклатури м'яких лікарських форм для лікування опіків, дозволених до застосування в Україні, показало, що жодна з них не містить кверцетин – біологічно активну речовину флавоноїдної структури рослинного походження. Останній за рахунок антиоксидантних, протизапальних та цитопротекторних властивостей може бути перспективним для створення лікарських засобів з ранозагоювальною дією. Також доведено, що рослинні препарати хоча інколи і поступаються синтетичним за ефективністю, але переважають їх за безпечністю. Перевага ліків природного походження над синтетичними полягає в мінімізації в їх фармакодинаміці побічних токсичних ефектів, рентабельності й дешевизні виробництва та відповідно – доступній ціновій ніші, що обґрунтовує їх широке використання в медицині. Зважаючи на вищевикладене одними з об'єктів дослідження при виконанні НДР «Фармакологічне вивчення потенційних лікарських засобів, що містять біологічно активні речовини природного походження, для лікування захворювань шкіри» було обрано два варіанти мазі, діючою речовиною яких є кверцетин (МК-1 та МК-2). Відомо, що початковим етапом пошуку та фармакологічного вивчення потенційних лікарських засобів є оцінка їх безпечності в умовах застосування препаратів в дозах, що у декілька десятків та сотень разів перевищують умовнотерапевтичну та можуть спричинити інтоксикацію.

Отже, **Мета** даної роботи – визначити ступінь безпечності двох варіантів мазей з кверцетином МК-1 та МК-2 в процесі дослідження їх гострої токсичності.

Матеріали та методи дослідження. Гостру токсичність мазей МК-1 та МК-2 вивчали за загальноприйнятими методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України (за ред. Стефанова О.В., 2001 р.) на щурах обох статей за умов одноразового нашкірного нанесення та внутрішньошлункового введення. Значення доз обирали відповідно до методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України, в яких зазначено, що при виборі доз для проведення експерименту

лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза 4-го класу токсичності (малотоксичні речовини), яка дорівнює при нашкірному нанесенні 2 810 мг/кг, а при внутрішньошлунковому введенні – 5000 мг/кг. Якщо ця доза не викликає загибелі тварин, вважається недоцільним введення більшої дози. Отже для проведення дослідження нами були обрані такі дози МК-1 та МК-2: 2 810 мг/кг – при нашкірному нанесенні та 5000 мг/кг – при внутрішньошлунковому введенні, які застосовували одноразово щурам самцям та самкам. Після застосування препаратів за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали клінічні прояви інтоксикації, загальний стан тварин, виживаність, динаміку маси тіла тварин, а по закінченні досліду після виведення тварин з експерименту, проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів та систем, витягали органи та зважували їх з метою визначення коефіцієнтів маси (КМ). Отримані експериментальні дані статистично оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного дослідження встановлено, що одноразове застосування мазей МК-1 та МК-2 при нашкірному нанесенні в дозі 2810 мг/кг та пероральному застосуванні в дозі 5000 мг/кг не викликає загибелі щурів та симптомів інтоксикації, про що свідчить значення виживаності тварин на рівні 100%. У тварин після одноразового застосування мазей МК-1 та МК-2 та у групі інтактних тварин протягом терміну спостереження відбувається фізіологічне збільшення маси тіла відносно вихідних даних. На 14 день експерименту при зовнішньому огляді фізіологічний стан дослідних не відрізнявся від інтактних тварин. Макроскопічне дослідження внутрішніх органів засвідчило відсутність ознак гіпо- або гіпертрофії органів, порушень кровообігу, запалення, пухлинного росту. При огляді порожнин тіла не виявлено наявності патологічного вмісту, спайок. Розрахунок та подальший аналіз показників коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин засвідчив, що застосування мазей МК-1 та МК-2 не викликало змін в значеннях КМ внутрішніх органів порівняно з тваринами інтактною групи.

Висновок. Таким чином, встановлено що одноразове застосування мазей МК-1 та МК-2 при нашкірному нанесенні в дозі 2810 мг/кг та пероральному введенні в дозі 5000 мг/кг, які є максимальними дозами 4-го класу токсичності (малотоксичні речовини), не викликало смерті або патологічних змін з боку функціонального стану організму тварин. Це свідчить про відсутність токсичної дії при одноразовому нашкірному та пероральному застосуванні у щурів МК-1 та МК-2 у максимальних дозах 4-го класу токсичності (малотоксичні речовини) та про те, що їх ЛД₅₀ знаходиться за межами 4-го класу та у рамках 5-го класу токсичності – практично нешкідливих речовин згідно з загальноприйнятною токсикологічною класифікацією речовин К.К. Сидорова. Отже, мазі з кверцетином МК-1 та МК-2 мають високий ступінь безпечності та є перспективними для подальшого вивчення та створення нових лікарських засобів для лікування захворювань шкіри.

Секція 2. Результати фундаментальних та прикладних наукових досліджень потенційних та нових лікарських засобів

КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПРИШИЙКОВОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ

Заболотна І.І.

Донецький національний медичний університет, Україна,
myhelp200@gmail.com

Пришийкова область зубів є найбільш уразливою і схильною до патологічних змін [1]. Лікування пришийкового карієсу (ПК) дотепер залишається невирішеною проблемою, незважаючи на наукові досягнення [1, 2]. Інвазивне лікування ПК відбувається у складних, з точки зору ретенції та ізоляції від вологи, клінічних умовах [3]. Все це може стати причиною виникнення у пацієнтів естетичних скарг, появи симптомів гіперчутливості дентину (ГД) і зменшити термін функціонування відновлень [3]. Тому проблема підвищення ефективності лікування ПК залишається актуальною і передбачає подальші дослідження [2]. Розповсюдженість мікротріщин емалі постійних зубів досягає майже ста відсотків [4]. Небезпека їх наявності полягає у тому, що вони можуть бути шляхами проникнення мікроорганізмів і причиною розвитку карієсу і ГД [4]. Тому недооцінка фактору наявності і глибини тріщин емалі може привести до зниження якості лікування [5]. Метою дослідження стало визначення ефективності запропонованого диференційного підходу до препарування твердих тканин зубів і проведення професійної гігієни при лікуванні ПК у пацієнтів молодого віку у найближчий і віддалені терміни.

У дослідженні взяли участь 50 осіб (30 жінок, 20 чоловіків, середній вік $23,28 \pm 5,52$ років), у яких було відновлено ПК у 72 зубах. Усі пацієнти були розподілені на три рівні за кількістю реставрацій групи відповідно до методики препарування та особливостей професійної гігієни. В основній групі I (ОГ I) техніка препарування залежала від глибини мікротріщин емалі згідно запропонованого способу [5]. У контрольній групі (КГ) і основній групі II (ОГ II) препарування проводили у межах клінічно інтактних твердих тканин зубів. В ОГ I і ОГ II видаляли дентальну біоплівку (ДБ) з вестибулярної поверхні зубів методом повітряно-абразивного чищення апаратом AIR-FLOW за допомогою порошку на основі еритрітола AirFlow®Plus (EMS, Швейцарія) [4]. У КГ вестибулярну поверхню зуба ретельно очищали від назубних відкладень полірувальною пастою без фтора Cleanic (Kerr, США). Використовували адгезивну систему тотального протравлювання V покоління (AdperTMSingleBond 2 (3M ESPE)) і мікрогібридний композитний матеріал світлового твердіння Filtek Z-250 (3M ESPE) згідно з рекомендаціями фірми-виробника. Сформовані групи не відрізнялися за віком, статтю, рівнем гігієни порожнини рота, показниками індексів DMFT, РМА, рН ротової рідини ($p > 0,05$). Якість реставрацій оцінювали за критеріями USPHS на день відновлення, через 6 і 12 місяців. Ефективність призначеного лікування визначали за динамікою показників електрзбудливості пульпи зубів (методом

електроодонтометрії (ЕОД) і електропровідності емалі на межі зуб-реставрація (методом електрометрії (ЕОМ))[4].

Перед лікуванням і після відновлення ПК групи спостереження за об'єктивними критеріями достовірно не відрізнялися, $p > 0,05$. Найкращі результати були отримані безпосередньо після лікуванням. Відновлення відповідали естетичним критеріям якості. Скарги на ГД були відсутніми, що було підтверджено показниками ЕОМ і ЕОД.

Через 6 місяців було визначено незначне достовірне зменшення середніх значень ЕОД і збільшення ЕОМ в усіх групах. Також були діагностовані дефекти відновлень за клінічними критеріями. У КГ відмінності між показниками ЕОМ через 6 місяців після лікування і на день відновлення були більшими, ніж в ОГ I і ОГ II. Різниця між середніми значеннями ЕОМ в ОГ I і КГ була достовірною ($p = 0,05$). Відмінностей між групою ОГ II та ОГ I і КГ не було. В ОГ I скарги були відсутніми, але під час електрометричної оцінки реставрацій в одному зубі крайове прилягання мало ознаки початкового порушення цілісності (ЕОМ 2,1мкА). У КГ збільшення ЕОМ до 2,1-2,2мкА було у трьох зубах, у ОГ II – у двох зубах. Показники ЕОД зубів КГ були достовірно меншими, ніж інших груп. Різниця між значеннями ЕОД зубів через 6 місяців після лікування і днем відновлення у КГ і ОГ II була більшою, ніж в ОГ I. Відмінності у показниках ЕОД були достовірними між КГ та ОГ I і ОГ II. Різниці між КГ і ОГ II не було ($p = 0,179$). Зменшення значень ЕОД до 5мкА удвох пацієнтів КГ і одного пацієнта ОГ II відповідало появі в них скарг на ГД.

Через рік після лікування відбувалось подальше збільшення показників ЕОМ, що відповідало погіршенню крайового прилягання реставрацій. В усіх групах відмінності мали достовірний характер у порівнянні з днем проведення реставрації ($p \leq 0,002$). Різниця між середніми значеннями ЕОМ через 12 місяців після лікування і на день відновлення у КГ і ОГ II була достовірно більшою, ніж в ОГ I. Також через рік було визначено подальше незначне зменшення показників ЕОД, як у порівнянні з днем відновлення ($p < 0,001$), так і з спостереженням через 6 місяців ($p \leq 0,009$). Достовірні відмінності при цьому спостерігались у значеннях ЕОД між ОГ I і КГ та ОГ II ($p = 0,003$ і $p = 0,043$, відповідно). Різниці між КГ і ОГ II не було. Отже, в усі терміни спостереження показники ЕОД у групах достовірно відрізнялися ($p \leq 0,03$). Серед дефектів реставрацій були визначені недоліки як за суто клінічними, так і за естетичними критеріями. Однак частіше були діагностовані дефекти, які мали їх сполучення. Композитні реставрації були збережені за критеріями «анатомічна форма» і «відповідність кольору». Дефекти відновлень через рік були відсутніми у 61 зубах (84,72 %): в ОГ I – у 22 (91,67 %), у КГ – у 19 (79,17 %), в ОГ II – у 20 (83,33 %). В ОГ I не було визначено вторинного карієсу і симптомів ГД. Незначно більша ефективність лікування у групі ОГ II, ніж у КГ (на 4,16 %), підтверджує важливість видалення ДБ перед відновленням методом повітряно-абразивного чищення з використанням ерітрітола.

Таким чином, диференційний підхід до техніки препарування твердих тканин зубів в залежності від глибини мікротріщин емалі впливає на їх якість,

що було підтверджено динамікою показників. Його застосування і видалення ДБ методом повітряно-абразивного чищення з використанням порошку на основі еритритоласприяло підвищенню ефективності лікування ПК через рік в ОГ I, в середньому, на 10,42% у порівнянні з іншими групами спостереження, де препарування проводилось згідно загальноприйнятим вимогам. Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб лікування для використання у практичній стоматології.

Список літературних джерел:

1. Якимович Д. В., Масна З. З. Аналіз частоти ураження пришийковим карієсом постійних зубів різних груп. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024. Т. 28, № 1. С. 42-45.
2. Abdelaziz M. Detection, Diagnosis, and Monitoring of Early Caries: The Future of Individualized Dental Care. *Diagnostics (Basel)*. 2023. No 13(24). P. 3649.
3. Удод О. А., Афоніна В. В. Клінічне дослідження стану пришийкових відновлень зубів. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 2, Т. 1 (150). С. 324-327.
4. Заболотна І. І., Богданова Т. Л. Клінічне дослідження ефективності лікування мікротріщин зубів методом глибокого фторування емалі. *Intermedicaljournal*. 2024. № 1. С. 100-105.
5. Пат. 104318 Україна, МПК А61С5/00 (2006.01). Спосіб лікування пришийкового карієсу зубів / С. П. Ярова, І. І. Заболотна ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - № u201506608 ; заявл. 06.07.2015 ; опубл. 25.01.2016, Бюл. №2. Режим доступу:
<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=219865>.

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ АКНЕ
Звягінцева Ю.К., Аббасова А.Б., Фісун О.О., Трутаєва Л.М.

Харківський медичний університет

м. Харків, Україна

lm.trutaieva@knmu.edu.ua, oofisun.st22@knmu.edu.ua,
ababbasova.st22@knmu.edu.ua, ykzviahintseva.st22@knmu.ua

Акне є найпоширенішим шкірним захворюванням у світі, яке торкається близько 85 % людей у віці від 12 до 24 років, а також до 10 % дорослого населення у більш зрілому віці.

В межах 70 – 90 % підлітків відчувають акне під час статевого дозрівання. Частіше зустрічається у хлопчиків, що пов'язують з підвищеним рівнем тестостерону. У дорослого населення акне навпаки частіше зустрічається у жінокособливо у зв'язку з гормональними змінами (менструальний цикл, вагітність, використання контрацептивів) і проявляється у близько 40 – 50 % після 25 років, що у порівнянні з чоловіками вдвічі частіше.

Легка форма акне спостерігається найчастіше, у відсотковому співвідношенні це до 80 % пацієнтів. Помірні та важкі форми акне займають залишок у 15-20% випадків і вимагають медичного втручання.

За рахунок візуальних проявів у пацієнтів відзначається психологічний дискомфорт у вигляді депресії, зниження самооцінки та ін., і відповідної терапії потребує до 50 %, як серед підлітків такі дорослих. Окрім того близько 20 % пацієнтів страждають від запальних рубців[1].

Розповсюдження, прояви і наслідки хвороби різняться у різних частинах світу, так, наприклад, у країнах із західною дієтою (багатою на вуглеводи та жир) акне зустрічається частіше, апредставники азіатських та африканських етнічних груп можуть мати меншу частоту запальних акне, але вищий ризик гіперпігментації. Такий стан захворювання показує необхідність комплексного підходу до лікування акне, і має включаючи медичну терапію, психологічну допомогу та косметологічну корекцію.

Сучасне лікування акне залежить від ступеня тяжкості захворювання і включає три основні підходи: зовнішня терапія, яка включає застосування ретиноїдів, бензоїлпероксидів, антибіотиків, системне лікування – оральні ретиноїди, гормональна терапія, антибіотики та разом з терапією займаються корекцією способу життя, що включає дієту, правила догляду за шкірою (регулярне очищення шкіри, вибір гіпоалергенної косметики, своєчасне звернення до фахівця)та управління стресом. Рекомендації можуть бути адаптовані лікарем під індивідуальні особливості пацієнта.

Зовнішня терапія, як місцеве лікування, використовується для лікування легких та помірних форм захворювання з використанням:

- бензоїлпероксид: протизапальний та антимікробний засіб, що допомагає усунути бактерії *Cutibacteriumacnes*;

- ретиноїди (адапален, третиноїн, ізотретиноїн): сприяють оновленню шкіри, запобігають закупорці пор;
- азелаїнова кислота: знижує запалення, освітлює постакне;
- кліндаміцин або еритроміцин – місцеві антибіотики;
- саліцилова кислота: м'яко відлущує шкіру та очищає пори.

При середньому та тяжкому ступені акне застосовується системна терапія з можливим призначенням наступних засобів лікування:

- антибіотики (тетрацикліни, доксициклін, міноциклін): зменшують запалення та пригнічують бактерії;
- ізотретиноїн (системний ретиноїд): потужний засіб для лікування важких форм акне, однак потребує контролю через можливі побічні ефекти;
- гормональна терапія (оральні контрацептиви або антиандрогени): застосовується у жінок з акне, пов'язаних із гормональними порушеннями[2].

Косметичні процедури використовують, як доповнення у лікуванні, яке дієводопомагає покращити стан шкіри, до них відносять:

- хімічні пілінги (гліколева, саліцилова кислота): покращують текстуру шкіри, усувають постакне;
- лазерна та світлова терапія: прибирають запалення та зменшують кількість бактерій;
- мікродермабразія: вирівнює шкіру та зменшує шрами;
- ін'єкції кортикостероїдів: для лікування великих запальних вузлів [3].

Список літературних джерел:

1. Dermatol Ther. 2022 Apr;35(4), Low-dose oral isotretinoin for the treatment of adult patients with mild-to-moderate acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis Fatimah Al Muqarrab 1, Amer Almohssen.
2. J Drugs Dermatol. 2023 Jun 1;22(6):554-558, Ceramide-Containing Adjunctive Skin Care for Skin Barrier Restoration During Acne Vulgaris Treatment Zoe Diana Draelos, Nada Baalbaki, Gene Colon, Brigitte Dreno/
3. G.Ital Dermatol Venereol. 2020 Jun;155(3):280-285. Chemical peeling for acne and melasma: current knowledge and innovations Claudio Conforti , Iris Zalaudek, Roberta Vezzoni .

ВИКОРИСТАННЯ MDMA В ЛІКУВАННІ ПТСР

Зеленська К.О., Зионг Т.Т.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,

ttzyonh@knmu.edu.ua

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) — це хронічне порушення психічного стану, що може розвинутися після травматичної події. Поширеність досягає від 1% до 9% серед цивільного населення і від 11% до 50% серед військових. Більш уразливими до цього стану є жінки, особи з психічними розладами або ті, хто має низький рівень соціальної підтримки. Клінічні протоколи лікування включають психотерапію та фармакотерапію, попри те, що багато пацієнтів переживають труднощі, такі як побічні ефекти медикаментів чи низька ефективність лікування. Відносно новий метод терапії MDMA-АТ («MDMA-assistedtherapy», психотерапія з використанням 3,4-метилендіоксі-N- метамфетаміну) показує обнадійливі результати у зменшенні симптомів ПТСР, але питання його безпеки й економічної доцільності все ще потребуєдетального вивчення.

Метою роботи є дослідження використання MDMA для терапії ПТСР, оцінка його ефективності, безпеки та можливостей інтеграції в чинні лікувальні підходи.

Матеріали й методи. Для досягнення поставленої мети були проаналізовані медична та фармацевтична література, клінічні протоколи лікування.

Результати. Зацікавленість у подоланні стигми психоделічних речовин для лікування ПТСР підкріплюється численними експериментами з різними речовинами: кетаміном, псилоцибіном, триптаміном (LSD), N, N-диметилтриптаміном (аяваска). Найкращі результати показує саме MDMA. [2]

MDMA має значний вплив на нейробиологічні процеси, що допомагає лікувати ПТСР. Він знижує активність амігдали, що допомагає зменшити страх і покращує роботу з травматичними спогадами. Стимулюючи префронтальну кору, MDMA покращує емоційну регуляцію і здатність до рефлексії.

У гіпокампі — покращує пам'ять та зменшує симптоми, такі як флешбеки. Крім того, він вивільняє окситоцин, що сприяє довірі та емоційному зв'язку, а підвищення рівня серотоніну допомагає зменшити тривожність і депресію. [2]

За даними великого дослідження 2020–2022 рр., MDMA-АТ значно зменшив симптоми ПТСР, знизивши загальний бал CAPS-5 на -23,7 порівняно з -14,8 у групі плацебо, що показує різницю в лікуванні -8,9 ($P < 0,001$). Величина ефекту для MDMA-АТ порівняно з плацебо становить $d = 0,7$. Крім того, терапія MDMA покращила функціонування, знизивши шкалу інвалідності Шихана на -3,3 в порівнянні з -2,1 для плацебо (різниця -1,20, $P = 0,03$, $d = 0,4$). 86,5% учасників групи MDMA-АТ показали клінічно значуще покращення після 18 тижнів, а 71,2% більше не відповідали критеріям ПТСР. У групі MDMA-АТ також було більше учасників, які досягли ремісії (46,2% проти 21,4% у групі

плацебо). [3]

У метааналізах було показано, що терапія MDMA призводить до значного зниження тяжкості симптомів посттравматичного стресового розладу, оціненого за шкалою DSM-5 (CAPS-5), порівняно з контрольною групою.

Пацієнти, які отримували MDMA-АТ, мали вищий рівень значущої відповіді та ремісії, аніж ті, хто отримував плацебо. Однак між групами не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті побічних ефектів або суїцидальних думок. [4]

У дослідженні на початку 2024 року 90 учасників були рандомізовані для отримання MDMA-терапії (46 учасників) або плацебо (44 учасники) під час трьох експериментальних сеансів, з трьома підготовчими та дев'ятьма інтеграційними сесіями. Симптоми оцінювали за допомогою шкал TAS-20, SCS та IASC через два місяці після останнього сеансу. Терапія MDMA призвела до значного покращення показників TAS-20, SCS та більшості факторів IASC, таких як міжособистісні конфлікти, ідеалізація розчарування, проблеми покинутості та самосвідомість. Було помічено значний позитивний вплив на трансдіагностичні психічні процеси особистих переживань, які часто асоціюються з поганим результатом лікування. [5]

Модель терапії за допомогою MDMA, яка проходила у 3 фази клінічних випробувань, спрямовувала увагу на підтримку учасників за допомогою кваліфікованих і емпатичних терапевтів, поінформованих про травми. Виявлено суттєве поліпшення стану в групі «плацебо з психотерапією», що свідчить про вплив очікувань учасників і терапевтів. Майбутні дослідження мають визначити, чи підсилює MDMA ефективність інших доказових методів лікування ПТСР і як оптимізувати його використання в різних контекстах. [6]

Для оцінки економічної ефективності терапії MDMA у пацієнтів із хронічним ПТСР середнього або важкого ступеня тяжкості використали спеціальну модель, яка враховує зміни в стані здоров'я пацієнтів. Лікування передбачало 3 підготовчих (90 хвилин), 3 інтервенційних (8 годин) і 9 інтеграційних (90 хвилин) сеансів, загальна тривалість яких становила приблизно 4 місяці. Під час сеансів учасники отримували психотерапію у поєднанні з MDMA або плацебо. Пацієнти оцінювалися за рівнем покращення: відсутність ПТСР, легкий ПТСР, важкий ПТСР або, у крайніх випадках, смерть. Дослідження враховувало реальні дані клінічних випробувань із 5-річним спостереженням. У результаті базовий показник ефективності витрат (ICER) становив \$83 845 за один рік життя з поправкою на якість (QALY). Хоча витрати на терапію MDMA-АТ (\$64 745) були вищими, ніж на стандартне лікування (\$33 132), терапія з MDMA забезпечила приріст QALY на 0,377. Крім того, довгострокові витрати на медичні послуги були меншими для MDMA-АТ, ніж для стандартної терапії. Це свідчить про те, що терапія MDMA-АТ може бути економічно вигідним варіантом для лікування пацієнтів із тяжкими формами ПТСР. [7]

Попередні дослідження MDMA для посттравматичних стресових розладів показали, що ті, хто нещодавно отримував лікування СІЗЗС (селективними

інгібіторами зворотного захоплення серотоніну), можуть не так сильно реагувати на MDMA. Це дає підґрунтя для подальших і глибших досліджень, які охоплюють анамнез життя і хвороби пацієнтів, попередні курси лікування тощо.

Європейське агентство з лікарських засобів розглядає можливість послаблення обмежень щодо наркотичних засобів. Для успішного впровадження психоделічної терапії (PAT) німецькі науковці зазначають потребу в забезпеченні комплексного підходу щодо цього питання, а саме освітні ресурси та фінансування для досліджень, етичні принципи, культурну компетентність і співпрацю між урядом і сектором охорони здоров'я. [8]

Висновки. MDMA у супроводі психотерапії є перспективним методом лікування ПТСР, особливо для пацієнтів, які не реагують на стандартні методи терапії. Лікування з використанням психоделіка офіційно проводять в Австралії. Американська фармацевтична асоціація заявила, що розробка протоколів для широкого застосування вимагає подальших досліджень. Для України ця тема є новою, і поки що вона не включена до стандартів лікування. У 2024 році МОЗ України затвердило уніфікований клінічний протокол медичної допомоги пацієнтам з гострою реакцією на стрес, ПТСР та порушенням адаптації, в якому затвердили переважно класичні методи лікування, включаючи фармакотерапію та психотерапію.

Експерти визнають, що цей напрямок має перспективу, але зазначають необхідність подолання суспільної стигми, а також розробки регламентів та відповідної інфраструктури, яка відповідала б потребам українських пацієнтів і ресурсам. Незважаючи на високу ефективність і прийнятний профіль безпеки, науковці наголошують на необхідності подальших досліджень з цієї теми. Яким би не було рішення щодо психоделіків, одним із найвагоміших елементів лікування залишається саме психотерапія.

Джерела літератури:

1. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги: гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації: затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2024 року № 1265.
2. Glatman Zaretsky T. et al. The Psychedelic Future of Post-Traumatic Stress Disorder Treatment // *Current Neuropharmacology*. 2023. Vol. 22, No. 4. P. 636–735.
3. Mitchell J. M. et al. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial // *Nature Medicine*. 2023. Vol. 29, No. 10. P. 2473–2480.
4. Shahrour G. et al. MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) // First published: 09 October 2024.
5. An der Kolk B. A. et al. Effects of MDMA-assisted therapy for PTSD on self-experience // *PLoS One*. 2024. Vol. 19, No.1.

6. O'Donnell K. C. et al The conceptual framework for the therapeutic approach used in phase 3 trials of MDMA-assisted therapy for PTSD // *Frontiers in Psychology*. 2024. Vol. 15.
7. Stanicic F., Zah V., Grbic D., De Angelo D. Cost-effectiveness of midomafetamine-assisted therapy (MDMA-AT) in chronic and treatment-resistant post-traumatic stress disorder of moderate or higher severity: A health-economic model // *PLoS One*. 2024. Vol. 19, No. 11.
8. Perez Rosal S. R. et al. Expert recommendations for Germany's integration of psychedelic-assisted therapy // *BMC Medical Education*. 2024. Vol. 24. Art. 1202.

БІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ВІСПИ МАВП

Кравченко В.М., Сенюк І.В., Філімонова Н.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
citochrom@gmail.com

Резюме. Поточний спалах віспи мавп (МРХ) став глобальним питанням занепокоєння за останні кілька місяців. МРХ – це зоонозне захворювання, спричинене вірусом МРХ (МРХV), який є одним із видів *Orthopoxvirus*. Таким чином, він схожий на натуральну віспу, спричинену вірусом натуральної віспи, і доведено, що вакцини та препарати проти віспи захищають від МРХ. Хоча МРХ не є новою хворобою і рідко призводить до летального результату, поточний спалах МРХ у кількох країнах є незвичайним, оскільки він відбувається в країнах, які не є ендемічними для МРХV.

Тому, аналіз досліджень щодо біологічних, клінічних та епідеміологічних аспектів вірусу є корисним для підвищення обізнаності про передачу МРХV, симптоми та ознаки, профілактику та заходи захисту. Аналіз літературних даних надає зацікавленість у проведенні досліджень для подальшого розуміння МРХV з метою боротьби з нинішнім спалахом та покращення медичних послуг і практики.

Ключові слова: віспа мавп, МРХ, МРХV, вірусний спалах, нові інфекційні захворювання.

Вступ. Вірус віспи мавп (МРХV) відноситься до сімейства *Poxviridae* під назвою *Orthopoxvirus*. Цей вірус викликає інфекцію з клінічною картиною, що нагадує натуральну віспу, яка спричинена інфекцією вірусу вітряної віспи. МРХV вперше був виділений у 1958 році від лабораторних мавп із захворюванням, схожим на віспу, у дослідницькому центрі Копенгагена в Данії [1, 2]. Геномні дослідження охарактеризували МРХV у країнах Центральної Африки басейну Конго та Західної Африки з диференціальною епідеміологією та клінічними проявами [3]. Більшість спалахів МРХV за межами Африки походять з країн Західної Африки з менш важким захворюванням і первинною інфекцією [4].

Мета та завдання дослідження. Проаналізувати доступну літературу про МРХV з метою узагальнити доступні дані щодо основних біологічних, клінічних та епідеміологічних аспектів вірусу та важливі наукові відкриття.

Результати та їх обговорення. З початку 2022 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомила про випадки МРХ у кількох регіонах, що вказує на тривожну повторну появу МРХ. У травні 2022 року ВООЗ підтвердила спалах МРХV в Африці та неендемичних країнах світу, особливо в Європі. Станом на червень 2022 року Панамериканська організація охорони здоров'я (РАНО) і ВООЗ (РАНО/ВНО) зафіксували загалом 1423 підтвержені випадки МРХ у 31 неендемичній країні без смертельних випадків. Близько 87% цих випадків були зареєстровані у 23 країнах європейського регіону [5]. Зросло занепокоєння щодо поточного спалаху МРХ, оскільки існує дефіцит нових звітів, і це призвело до поширення оманливої інформації.

МРХV має дволанцюговий геном ДНК із 196858 пар основ (bp) із приблизно 200 генами [6]. Як ортопоксвірус, його геном містить дві теломери, що складаються з ідентичних, але протилежно орієнтованих послідовностей коротких тандемних повторів [7]. Ця область інвертованих кінцевих повторів (ITR) становить приблизно 3% (6379 bp) генома МРХV і бере участь у реплікації та інкапсуляції геному [8].

МРХV кодує всі ферменти транскрипції та реплікації, необхідні для вірусного геному [9]. Було висунуто гіпотезу, що прогресуюча втрата генів, несуттєвих для патогенезу людини, призвела до появи високоадаптованого вірусу, який викликає серйозні захворювання та здатний ефективно та швидко передаватись від людини до людини [9, 10]. Відповідно до дослідження, проведеного Елде та його колегами, варіація кількості копій генів може бути ключовим елементом у регулюванні придатності вірусу [11, 12]. Серед МРХV було виявлено поліморфізм у некодуючій області ITR з 12 варіантами. Чотири з 23 (17,4%) послідовностей цілого генома показали значну геномну нестабільність вище правого ITR. Делеція розміром 625 bp між основами 189820 і 190444 була присутня в колекції зразків (розташування генома на основі МРХV-COG 2003 358). МРV-Z-N2R і перші 103 bp основного комплексу гістосумісності класу I-подібного протеїну (ОМСР) роду *Orthopoxvirus* видаляються цією делецією. Функція МРV-Z-N2R невідома, оскільки VARV та західноафриканський геном МРХV не містять подібних генів. ОМСР – це секретований протеїн, який зв'язується з NKG2D і перешкоджає природним клітинам-кілерам знищувати інфіковані клітини [13].

Порівняно зі здоровими людьми клінічні біомаркери, пов'язані з інфекцією трох, включають тромбоцитопенію, лейкоцитоз, гіпоальбумінемію, низький рівень нітрогену сечовини крові та підвищення рівня трансаміназ.

Серед цих біомаркерів тромбоцитопенія була визначена як найпоширеніша біохімічна зміна у пацієнтів [14]. Останні дослідження показали, що підвищена експресія аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), як біомаркери для інфекції МРХV, має низьку прогностичну цінність. Повідомлялося про підвищення рівнів кількох цитокінів у пацієнтів з трох (незалежно від тяжкості захворювання), включаючи інтерлейкіни (IL)-1RA, IL-1 β , IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 IL-13, IL-15, IL-17, CCL5 і CCL2. У важких випадках (що визначаються як наявність > 250 уражень) концентрації IL-10, IL-2R, CCL5 і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF) були вищими, ніж у пацієнтів з менш тяжким захворюванням [15]. Важливо відзначити, що жоден біомаркер не може бути використаний для підтвердження або скасування випадку інфікування трох, тому для всіх підозрюваних випадків слід проводити лабораторне діагностичне дослідження.

Висновки. За останні два десятиліття наше суспільство пережило кілька надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я, спричинених вірусними збудниками, зокрема SARS-CoV, MERS-CoV, вірусом Ебола, вірусом Зіка та SARS-CoV-2. Поширення цих вірусів серед людської популяції спонукало до розробки швидкого та точного діагностичного тестування, яке можна проводити в польових умовах, особливо в умовах обмежених ресурсів. ПЛР у реальному часі у даний час використовується як еталонна молекулярна техніка для діагностики цих інфекцій і поточних пацієнтів з трох. Однак цей лабораторний метод є відносно дорогим, вимагає технічних знань і використовує інструмент, який несумісний з використанням у віддалених районах із низьким рівнем ресурсів, де критично необхідні спостереження та заходи стримування. Менш ніж за три роки пандемія COVID-19 винесла кілька уроків і принесла швидкий прогрес у сфері діагностичних технологій для швидкої, доступної та точної діагностики вдома або в польових умовах. Безумовно, ці факти пандемії COVID-19 будуть вирішальними для протистояння нинішньому спалаху віспи в багатьох країнах і майбутнім біозагрозам громадському здоров'ю.

Список літературних джерел:

1. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. Bull World Health Organ. 1972;46(5):593–597

2. Foster SO, Brink EW, Hutchins DL, et al. . Human monkeypox. *Bull World Health Organ.* 1972;46(5):569–576
3. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005;86(10):2661–2672.
4. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of monkeypox as the most important orthopoxvirus infection in humans. *Front Public Health.* 2018;6:241.
5. Epidemiological Update Monkeypox in non-endemic countries - 13 June 2022: PAHO/WHO; [06.12.2024]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-monkeypox-non-endemic-countries-13-june-2022>.
6. Maksyutov RA, Gavrilova EV, Shchelkunov SN.. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay. *J Virol Methods.* 2016;236:215–220.
7. Simpson K, Heymann D, Brown CS, et al. Human monkeypox – after 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine.* 2020;38(33):5077–5081.
8. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Safronov PF, et al. Analysis of the monkeypox virus genome. *Virology.* 2002;297(2):172–19.
9. Harrison SC, Alberts B, Ehrenfeld E, et al. Discovery of antivirals against smallpox. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(31):11178–11192.
10. Hendrickson RC, Wang C, Hatcher EL, et al. Orthopoxvirus genome evolution: the role of gene loss. *Viruses.* 2010;2(9):1933–1967.
11. Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, et al. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):232–239.
12. Elde NC, Child SJ, Eickbush MT, et al. Poxviruses deploy genomic accordions to adapt rapidly against host antiviral defenses. *Cell.* 2012;150(4):831–841.
13. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005;3:201–213.
14. Yinka-Ogunleye A., Aruna O., Dalhat M., Ogoina D., McCollum A., Disu Y., Mamadu I., Akinpelu A., Ahmad A., Burga J., et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:872–879.
15. Johnston S.C., Johnson J.C., Stonier S.W., Lin K.L., Kisalu N.K., Hensley L.E., Rimoin A.W. Cytokine modulation correlates with severity of monkeypox disease in humans. *J. Clin. Virol.* 2015;63:42–45

ВИКОРИСТАННЯ ДІЛОВИХ ІГОР, ЯК ЗАСОБУ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ОСВІТИ

Кузнецова М.О., Бібіченко В.О., Кузнецова І.К.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,
e-mail: ma.kuznetsova@knu.edu.ua

Розвиток вищої освіти в умовах війни і перехід на дистанційний формат навчання, обумовлюють пошук нових педагогічних технологій. Однією з таких технологій є - ділова гра. Застосування даної технології дозволяє збільшити вмотивованість здобувачів вищої освіти, сприяє розвитку навичок самоосвіти, і самостійної роботи. Крім того, підвищує інформативність і результативність навчання, а також сприяють розгляду клінічної ситуації з різних боків в процесі зміни ролей. При розгляді наукової літератури присвяченій даній тематиці стає зрозумілим, що ефективність ділової гри залежить від багатьох факторів. Так, від грамотності аналізу результатів гри керівником і обговоренню зі здобувачами буде більш ефективним процес отримання знань. Ще одним ключовим фактором, який впливає на результативність гри є вихідний рівень підготовки учасників гри, так в умовах якщо спостерігається низький рівень знань тоді і результати гри будуть негативними. Всі дослідження, які присвячені даній тематиці проводились переважно для визначення їх ролі в підготовці немедичних спеціалістів (економісти, управлінці тощо). Саме тому вкрай актуальними є дослідження присвячені визначенню ролі ділових ігор в підвищенні якості медичної освіти.

Метою даного дослідження було визначення впливу ділових ігор на якість підготовки здобувачів вищої медичної освіти.

Матеріали та методи. До проведення дослідження було залучено 44 здобувачі вищої освіти, які навчались на 3 курсі I-IV медичного факультетах Харківського національного медичного університету. Було використано соціологічний метод дослідження, який реалізувався за допомогою опитування. Для цього було розроблено спеціальний опитувальник, який розповсюджувався за допомогою Google-forms в соціальних мережах.

Результати. Під час аналізу результатів опитування було отримано доволі цікаві дані. Так, 89% здобувачів зазначили, що на практичних заняттях викладачі використовували ділові ігри, інші 11% мали складнощі з відповіддю на це запитання. Водночас, 95% опитаних респондентів зазначили, що під час гри здобули нові навички і підвищили рівень знань, інші 5% респондентів не відчували різниці.

В 90% випадків використання ділової гри сприяло підвищенню вмотивованості здобувачів, 8% вважали, що їм просто було цікаво відвідувати заняття, а ще 2% мали складнощі з відповіддю на запитання.

Водночас 77% опитаних зазначили, що зміна ролей в ході ділової гри, допомогло їм зрозуміти причинно-наслідкові зв'язки виникнення та розвитку

патологічних процесів і хвороб, інші 13% вказали, що під час гри змогли вдосконалити свої навички диференційної діагностики і ще 10% що це допомагало їм структурувати і інтегрувати та узагальнювати предметний зміст зі своїм суб'єктивним досвідом.

Крім того в 65% здобувачі вважали, що застосування ділових ігор допомагає забезпечувати не тільки контроль їхніх знань, а ще й головним чином самого процесу навчання тобто трансформації яка виникає зі здобувачем при засвоєнні навчального матеріалу, а інші 35% не змогли надати чіткої відповіді на дане питання.

Висновки. Отже, засновуючись на даних проведеного дослідження можна зробити висновок, щодо того, що грамотне використання ділових ігор, може стати фактором, який сприятиме підвищенню якості вищої медичної освіти. Водночас, ефективність їх застосування знаходиться в тісному взаємозв'язку між вихідним рівнем знань, який напряду залежить від якості професійної підготовки здобувачів на попередніх курсах. Крім того, це сприяє зростанню мотивації і інтересу до вивчення дисципліни та відповідно покращенню якості надання освітніх послуг.

ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНЦІЙ МАЙБУТНІХ ФАРМАЦЕВТІВ: ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ З ДИСЦИПЛІНИ «КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА» У НАВЧАЛЬНІЙ АПТЕЦІ

Новикова Л.Г., Білан О.А.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

l.novikova@kmu.edu.ua, o.bilan@kmu.edu.ua

Резюме. Розглянуто використання навчальної аптеки «Pharmacy Training Center» для розвитку фармацевтичних компетенцій студентів. Практичні заняття з дисципліни «Клінічна фармація та фармацевтична опіка» спрямовані на відпрацювання комунікативних та професійних навичок. Запропоновано кейси для ситуаційного навчання, які дозволяють опанувати раціональну фармакотерапію, клінічне мислення та взаємодію з пацієнтами.

Ключові слова: фармацевтична опіка, клінічна фармація, навчальна аптека, практичні навички, комунікація, фармакотерапія, кейс-завдання, компетенції, навчання, симуляція.

Abstract. The use of a «Pharmacy Training Center» for developing pharmaceutical competencies in students is examined. Practical lessons in the discipline «Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care» focus on honing communication and professional skills. Case-based situational learning is proposed to master rational pharmacotherapy, clinical thinking, and patient interaction.

Keywords: pharmaceutical care, clinical pharmacy, Pharmacy Training Center, practical skills, communication, pharmacotherapy, case studies, competencies, learning, simulation.

Вступ. Професійна діяльність сучасного фармацевта в аптечному секторі, особливо в умовах поширення концепції самолікування, спрямована на забезпечення фармацевтичної опіки [1, 2]. Це включає ефективне та раціональне застосування лікарських засобів (ЛЗ) для задоволення індивідуальних потреб пацієнта та покращення результатів лікування відповідно до правил та рекомендацій Належної аптечної практики [3]. Основними завданнями фармацевта є консультування пацієнтів (відвідувачів аптек) щодо правильного прийому та дозування ЛЗ, попередження побічних ефектів, оцінка взаємодії ЛЗ з іншими препаратами з урахуванням супутніх захворювань і загального стану пацієнта. Фармацевт також може пропонувати оптимізацію фармакотерапії, зокрема заміну ЛЗ на комбіновані препарати для зменшення поліпрагмазії, а також надавати інформацію щодо умов зберігання лікарських засобів. Для забезпечення якісної фармацевтичної опіки та належного консультування пацієнтів фахівець повинен знати схеми лікування

найпоширеніших захворювань, володіти знаннями про раціональну фармакотерапію, фармакодинамічні ефекти ЛЗ, а також розуміти їх вплив на органи та системи організму, зокрема при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, печінки, легень тощо.

Для розвитку професійних компетенцій і практичних навичок студентів-фармацевтів у дисципліні «Клінічна фармація та фармацевтична опіка» організовано практичні заняття в навчальній аптеці «Pharmacy Training Center». Проект є частиною співпраці ПВНЗ «Київський Медичний Університет» (КМУ) та корпоративної програми URTEKA від мережі аптек 911. Навчальна аптека, що відкрита в жовтні 2024 у флагманському корпусі КМУ, забезпечує студентам можливість здобувати практичний досвід у реалістичних умовах і є сучасною освітньою платформою.

Мета та завдання дослідження. Мета дослідження - визначення ефективності використання навчальної аптеки для формування професійних компетенцій студентів-фармацевтів [4]. Завдання дослідження: розробити навчальні кейси для відпрацювання практичних навичок [5], вивчити вплив кейс-методу на формування клінічного мислення студентів, оцінити роль навчальної аптеки у забезпеченні якості фармацевтичної опіки.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкт дослідження – практичні заняття студентів у навчальній аптеці. Методи дослідження: розробка кейс-завдань на основі типових ситуацій у фармацевтичній практиці; симуляційні сценарії для моделювання клінічних ситуацій; анкетування студентів для оцінки ефективності методики. Матеріали: типові інструкції з фармацевтичної опіки, нормативні документи Міністерства Охорони Здоров'я України, клінічні рекомендації [4, 6].

Результати та їх обговорення. Аналіз сучасних підходів до фармацевтичної опіки та впровадження інноваційних освітніх технологій у підготовку майбутніх фармацевтів в КМУ було розпочато у 2020 році [7]. У цій статті продовжено розробку зазначеної тематики, акцентуючи увагу на практичному аспекті формування професійних компетенцій студентів через використання навчальної аптеки «Pharmacy Training Center» як освітньої платформи. Представлені результати дослідження спрямовані на вдосконалення методик відпрацювання клінічного мислення, комунікативних навичок і прийняття рішень у реалістичних професійних ситуаціях. Відпрацювання практичних навичок із фармацевтичної опіки є ключовим елементом професійних компетенцій фармацевта [8], а умови проведення практичних занять максимально наближені до реальних професійних ситуацій, що значно підвищує ефективність навчання студентів. Для проведення практичних занять у навчальній аптеці розроблено кейси ситуаційних завдань, які імітують реальні ситуації і дають змогу студентам застосовувати теоретичні знання на практиці [9]. Створення таких кейсів передбачає розробку сценаріїв взаємодії з пацієнтами, які дозволяють відпрацьовувати комплексне консультування та фармацевтичну допомогу, засвоювати теоретичні аспекти фармацевтичної

опіки, набувати практичного досвіду [10, 11, 12, 13]. Розробка кейсів здійснюється в декілька етапів:

1. Визначення навчальних цілей

Фармацевтична опіка: кейси мають бути спрямовані на розвиток практичних комунікативних навичок, таких як консультування пацієнтів щодо прийому ліків, профілактики побічних ефектів і взаємодії ЛЗ.

Клінічна фармація: практичні завдання, які дають змогу студентам аналізувати симптоми основних захворювань, призначення ЛЗ, контролювати дозування, а також виявляти потенційні ризики для здоров'я.

2. Створення сценаріїв клінічних ситуацій

Типи пацієнтів: оберіть різні профілі пацієнтів (люди похилого віку, вагітні, діти, пацієнти з хронічними захворюваннями), щоб продемонструвати особливості фармацевтичної опіки для різних категорій пацієнтів.

Захворювання та фармакотерапія: включіть захворювання, при яких потрібно консультувати пацієнта щодо правильного застосування ліків, контролю симптомів і побічних дій. Наприклад, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, бронхіальна астма, бактеріальні інфекції, захворювання шкіри, ревматичні захворювання, алергічні прояви.

3. Опис ситуацій та завдань для студентів

Приклад кейсу 1. Пацієнт із діагнозом артеріальна гіпертензія звертається до аптеки для консультації щодо нового комбінованого препарату Трипліксам. Його турбують головний біль, сухий кашель і запаморочення після прийому ліків. Завдання студента — провести фармацевтичну опіку: уточнити режим дозування, перевірити можливі побічні дії та взаємодії з іншими ліками, дати рекомендації щодо прийому.

Приклад кейсу 2. Пацієнт із бронхіальною астмою отримує комбіновану терапію. Він запитує про правильний порядок використання інгаляторів та таблетованих лікарських препаратів. Завдання студента — пояснити правильну техніку застосування, режим дозування, час прийому та дати рекомендації щодо запобігання побічним ефектам.

Приклад кейсу 3. Пацієнт із ревматоїдним артритом та супутнім захворюванням хронічний гастрит отримує комбіновану терапію. Він запитує про правильний порядок використання Диклофенаку натрію та Преднізолону. Завдання студента — пояснити правильну техніку застосування, режим дозування, час прийому та дати рекомендації щодо запобігання побічним ефектам.

Виконання студентами симуляційних завдань кейсів фіксується у вигляді запису відео-роликів, які аналізуються для виправлення помилок (див. скріншот на рис. 1).



Рис. 1. Кадр з відео-ролику (IV курс, україномовні студенти)

4. Інструкції для викладачів

Оцініть, чи здатний студент правильно визначити проблему та потреби конкретного пацієнта, виявити можливі помилки в терапії або неправильне використання ЛЗ. Викладачі мають надавати зворотний зв'язок студенту, акцентуючи увагу на ключових моментах консультування та етичній взаємодії з пацієнтами.

5. Інтеграція сучасних технологій

Симуляції: використання певних симуляційних програм або відео кейсів може допомогти студентам детальніше відтворити практичні ситуації і вчитися приймати рішення в реальному часі.

Телемедицина: Додати кейси, в яких студенти мають консультувати пацієнтів у форматі дистанційної фармацевтичної опіки, що стає дедалі актуальнішим.

6. Оцінка ефективності

Тестування навичок: після вирішення кейсів студенти можуть проходити тестування або усне опитування для перевірки засвоєних знань та практичних навичок.

Зворотний зв'язок від студентів: опитування студентів щодо складності та реалістичності кейсів дозволить удосконалювати та покращити процес навчання.

Висновки:

Розроблені кейси ситуаційних завдань забезпечують досягнення майбутніми фахівцями програмних результатів навчання і сприяють найшвидшій інтеграції студентів-випускників у практичну діяльність в аптеці. *Практична цінність* використання навчальної аптеки як освітньої платформи полягає у досягненні кращих результатів у фармацевтичній опіці як ключового елементу практичних навичок фармацевта (оцінка раціональної фармакотерапії пацієнтів,

виявлення основних та загрозливих симптомів захворювання, розвиток комунікативних навичок). *Перевагою навчання* за допомогою кейсів ситуаційних завдань є міждисциплінарний підхід, тобто поєднання знань з різних дисциплін — фармакології, клінічної фармакології, фармакотерапії, токсикології та менеджменту, що дозволяє студентам забезпечити всебічний підхід до фармацевтичної опіки. Важливою метою впровадженої технології навчання – кейсів – є *самостійне виконання практичних завдань* студентами, що надає їм можливості самостійно виконувати роль та функції фармацевта, сприяє розвитку критичного мислення, впевненості та професійної відповідальності. *Інтеграція сучасних технологій у процес навчання* буде сприяти застосуванню інформаційних систем і симуляційних програм для відтворення реальних клінічних ситуацій та удосконалення навичок роботи з електронними рецептами, базами даних ліків тощо. Студенти-фармацевти можуть навчитися *формуванню довіри пацієнта*, а саме: покращення прихильності пацієнта до лікування (*adherence* – факт того, що хтось поводить себе точно за правилами, переконаннями тощо), зменшення ризику самолікування, зниження кількості небажаних побічних ефектів від неправильного використання ліків.

Майбутньою метою розробки кейсів можуть стати спеціальні професійні навички фармацевта: 1) навчання пацієнтів самоконтролю (навчання пацієнтів з хронічними захворюваннями, наприклад, цукровий діабет, бронхіальна астма, гіпертонічна хвороба); 2) рекомендації щодо використання медичних пристроїв (глюкометрів, тонометрів, інгаляторів, девайсів для контролю стану здоров'я і зворотного зв'язку з лікарем або платформою, наприклад, *E-health* тощо); 3) надання фармацевтичної та першої медичної допомоги у специфічних випадках, наприклад, пацієнтам із рідкісними захворюваннями або специфічними терапевтичними потребами, консультування осіб похилого віку, пацієнтів з дітьми, вагітних, годуючих жінок, консультування пацієнтів у критичних ситуаціях воєнного стану або катастроф, специфічна комунікація з пацієнтами з посттравматичним синдромом та ін.; 4) надання консультацій пацієнтам у форматі дистанційної фармацевтичної опіки і опрацювання сценаріїв комунікації з пацієнтами на платформі телемедицини тощо.

Список літературних джерел:

1. Мнушко З.М., Ляпунов О.С., Бойчук Т.М. Клінічна фармація. – Харків: НФаУ, 2020.
2. Громова О.А., Грошова Т.А. Фармацевтична опіка в аптечній практиці. – Київ: Медицина, 2019.
3. Слободніченко А.Т. Основи фармацевтичної опіки. – Вінниця: Нова Книга, 2021.
4. Наказ МОЗ України № 1178 від 2011 року "Про затвердження інструкції з організації діяльності навчальної аптеки".
5. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанець, І.В. Купновицької. – Харків: НФаУ – Золоті сторінки,

2013. – 912 с. (затверджено МОНМС України, лист № 1/11-6546 від 22.07.2011 р.).
6. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А. Зупанець, В.П. Черних, Т.С. Сахарова та ін. – Харків: НФаУ : Золоті сторінки, 2011. – 704 с. (затверджено МОНМС України, лист № 1/11-4521).
 7. Novykoval L. G., Bilan O. A., Kukhar O. O. Usage of Modern Learning Material Embadding Methods for Development of the Communication Competencies and Consulting Skills. *World Science*. 2020. 6(58), Vol.3. С. 45–50. Режимдоступу: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30062020/7117.
 8. Клінічна фармакологія: підручник / Бабак О.Я., Біловол О.М., Безугла Н.П., Волков В.І., Зупанець І.А.; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – 2-е вид., перероб. та доп. – Київ: Медицина, 2010. – 776 с. (затверджено МОЗ України як підручник для студентів вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів IV рівня акредитації).
 9. Gebru A. Communication Skills in Pharmacy Practice: A Practical Guide for Students and Practitioners (5th Edition) / By William N. Tindall, Robert S. Beardsley, Carole L. Kimberlin. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 2012. Vol. 22. P. 67–69.Режим доступу: <https://cutt.ly/zeZQIICQ>.
 10. Anne Smith, David Taylor. *Pharmacy Practice*. – Oxford: Oxford University Press, 2020.
 11. Karen J. Tietze. *Clinical Skills for Pharmacists: A Patient-Focused Approach*. – Elsevier, 2021.
 12. Robert J. Cipolle, Linda Strand, Peter Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management*. – McGraw-Hill Education, 2020.
 13. *Pharmacy Practice Resources*.Режимдоступу: www.pharmacypracticenews.com.

Секція 1. Сучасні напрями та шляхи підвищення якості медичної та фармацевтичної освіти
ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУВАЧАМИ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ТЕХНОЛОГІЙ
ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ПРИ ВИВЧЕННІ ФАРМАКОЛОГІЇ

Паутіна О.І.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,

oi.pautina@knu.edu.ua

Важко уявити сьогодення без сучасних інформаційних технологій, які не тільки стрімко розвиваються, а й активно впроваджуються в усі сфери життя. Сьогодні вже багато країн світу активно використовують штучний інтелект (ШІ) в медицині, освіті та інших сферах. Щодо розвитку даної технології в Україні, вона тільки набирає своїх обертів. Дискусії щодо переваг та недоліків впровадження ШІ тривають. Так, безумовно, можна говорити про позитивну роль ШІ в сучасній медицині, дозволяючи аналізувати величезні обсяги інформації, підвищувати точність діагностики і, як наслідок, процесів лікування та допомогти лікарям значно скоротити час при обробці даних.

Сучасні здобувачі медичної освіти в Україні є активними користувачами технологій ШІ, тож Мета роботи – проаналізувати переваги та недоліки технологічного навчання над традиційним у вивченні фармакології.

Вивчення фармакології за традиційними методами потребує глибоких знань з основних медичних дисциплін: анатомії, фізіології, біохімії та ін., які є фундаментом для розуміння дії лікарських засобів. Опанування фармакології надає здобувачеві здатність вміти оцінювати показання та протипоказання для застосування препаратів й розвиває їх аналітичне мислення. Оскільки розвиток фармакологічної науки не стоїть на місці, здобувачам освіти потрібно постійно стежити за новими дослідженнями, впровадженням нових ліків, при цьому опрацьовуючи велику кількість інформаційних джерел про лікарські засоби. Саме такий підхід до навчання дозволяє здобувачам медичної освіти засвоїти теоретичні знання й успішно застосовувати їх в майбутній клінічній практиці.

Але в сьогоденні переважає саме сучасний технологічний підхід до навчання серед здобувачів освіти. Під час вивчення фармакології здобувачі активно користуються технологією ШІ, яка допомагає швидко опрацювати велику кількість інформації, надати детальний механізм дії, змодельовати ефекти, показання до застосування та надати прогнозовані побічні ефекти, а також розрахувати дозування та зазначити принципи взаємодії лікарських засобів. Це значно швидше надає можливість здобувачам отримувати готову інформацію та не потребує великої кількості часу на пошук, аналіз та вивчення матеріалу заняття. Але ж, в подальшому, надмірне використання технології ШІ під час навчання призведе до зниження розвитку критичного мислення та навичок самостійного аналізу даних, які необхідно мати кваліфікованому лікарю в майбутньому.

Тож, безумовно, впровадження сучасних інформаційних технологій, зокрема ШІ, в медичну освіту значно розширює можливості для здобувачів освіти, проте й вимагає дотримуватися балансу між технологічними та традиційними підходами до навчання.

АНАЛІЗ МЕТОДІВ ВИКЛАДАННЯ ЛАТИНСЬКОЇ МОВИ

Савіна В.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

vv.savina@kntmu.edu.ua

Обґрунтування проблеми. Латинська та латинізована грецька лексика є основним джерелом поповнення безперервно та прогресивно зростаючої термінології у всіх галузях науки і техніки. Викладання латинської мови в медичному вузі переслідує ряд спеціальних цілей. Латинська мова належить до найдавніших мов, тому і методика її викладання багато в чому носить консервативний характер, послуговуючись прийомами, від яких вже давно відійшла методика викладання живих іноземних мов. Навчання ведеться на основі комбінації граматико-перекладного, свідомо-порівняльного методів та методу читання. У цій роботі висвітлено методи, які безпосередньо допомагають викладачеві зацікавити студентів, стимулювати їх бажання вчити латину.

Метою даної роботи є дослідження нових методів викладання латинської мови. **Завдання** – аналіз основних та висвітлення нових сучасних методів викладання латині. **Основні методи:** відбір, порівняння, аналіз, опис, класифікація, ест.

Результати дослідження та їх обговорення. Кожні кілька років з'являються нові методи навчання та нові підручники іноземних мов, у тому числі латинської мови. Зазвичай вони є ефективнішими, ніж попередні, і в багатьох випадках ці методи чи підручники швидко просуваються. Нові методи та підручники можуть відображати поточні розробки у лінгвістичній/прикладній теорії або останні педагогічні тенденції.

В залежності від взаємодії викладач та здобувачі методи викладання поділяються на пасивні, активні та інтерактивні. Суть пасивних методів полягає у подачі викладачем інформації здобувачам та її подальшому відтворенні здобувачами. Активний метод, зберігаючи роль викладача як транслятора інформації, передбачає не авторитарний, а демократичний стиль взаємодії. Інтерактивні методи викладання створюють умови для організації пізнавальної діяльності, яка реалізується завдяки спільній діяльності студентів, коли всі учасники взаємодіють друг з одним. Задача викладача – спрямовувати діяльність студентів. До переваг активних та інтерактивних методів викладання відносять: можливість зворотного зв'язку, заохочення інтелектуальної активності та самостійності кожного здобувача, формування навичок міжособистісної взаємодії у групі. Але не всі активні та інтерактивні методи є ефективними для всіх навчальних дисциплін рівною мірою. Розглянемо окремі форми інтерактивного методу, які можуть бути застосовані у викладанні латинської мови майбутнім медикам. Найбільш популярними є навчальні ігри. Виконуватися такі ігри можуть як індивідуально, так і в малих групах.

Особливо різноманітні лексичні ігри. Сюди відносяться анаграми, кросворди, лото, підбір пар карток «слово – переклад», диктант із загадок. Словотворчі ігри доцільно використовувати переважно у розділі «Клінічна термінологія» для закріплення нового матеріалу. Цікавий варіант ситуаційної гри case-study: студентам видається виписка з історії хвороби пацієнта і пропонується пояснити всі клінічні терміни, що зустрілися (зробити розбір за терміноелементами), не менш цікавою є гра «Рецепт з помилками».

Інформаційно-комунікативні технології принципово відрізняються від інших форм інтерактивного методу тим, що партнером зі спілкування стає не людина, а комп'ютерна програма. Дані технології можуть використовуватися як в аудиторній, так і позааудиторній роботі. Наприклад, тести в аудиторній роботі є засобом контролю, що економить аудиторний час, у позааудиторній – засобом навчання, самопідготовки до занять, тренування. Презентації в аудиторній роботі виступають як засіб наочності, замінюючи традиційні крейду та дошку, плакати та роздатковий матеріал.

Висновки. Основною характеристикою інтерактивних методів викладання є взаємодія учнів як з викладачем, так і між собою. За метою взаємодії їх можна поділити на індивідуально-змагальні, кооперативні та кооперативно-змагальні методи. Змагальна складова реалізується переважно у ігрових техніках, кооперативна – у групових. За партнером взаємодії можна поділити на методи суб'єктно-суб'єктні та інформаційно-комунікативні. В останньому випадку партнером у спілкуванні, поруч із викладачем, виступає комп'ютерна програма, а інтерактивність набуває форми «кооперації з комп'ютером».

МОДЕРНІЗАЦІЯ ПРАКТИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ З МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ ПІД ЧАС ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ

¹Садовниченко Ю.О., ¹М'ясоєдов В.В., ²Пастухова Н.Л.

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,
²ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України», м. Київ,
Україна,
yo.sadovnychenko@kntmu.edu.ua

Практична підготовка здобувачів вищої освіти є одним з наріжних каменів формування майбутньої професійної компетентності та запорукою подальшого становлення як фахівців. Електронне навчання значною мірою ускладнює забезпечення формування практичних навичок в студентів у повному обсязі, що тривалий час було предметом обґрунтованої критики застосування технологій дистанційного навчання у вищій медичній освіті. Проте створення нового програмного забезпечення, діджиталізація медицини та розвиток цифрової педагогіки дозволяють удосконалювати методику навчання майбутніх лікарів. Метою нашої роботи був аналіз нових підходів до практичної підготовки в умовах електронного навчання здобувачів вищої освіти з медичної біології.

Курс медичної біології передбачає опанування, зокрема, практичних навичок щодо роботи з світловим мікроскопом та розв'язування задач з молекулярної біології і генетики.

Уміння розв'язувати задачі забезпечується кумуляцією можливостей системи дистанційного навчання Харківського національного медичного університету на платформі Moodle (завдання типу Cloze, DragandDrop, FillintheBlank тощо), сумісної роботи на інтерактивних дошках Jamboard та Miro, генеалогічних сервісів CeGat та Progeny, формувального оцінювання виконання завдань для самостійної роботи студентів.

Повноцінне формування навичок роботи зі світловим мікроскопом раніше вважалося неможливим без безпосереднього доступу здобувачів до обладнання, проте повна автоматизація цитогістологічних лабораторій та розширення можливостей діагностики захворювань з застосуванням штучного інтелекту зміщує акценти на опанування студентами цифрових інструментів. Тому на кафедрі медичної біології впроваджується використання віртуальної мікроскопії, зокрема ресурсів Швейцарського інституту тропічного й громадського здоров'я та OMERO (University of Dundee & Open Microscopy Environment, United Kingdom).

Перепонами реалізації зазначених вище цифрових рішень для підвищення якості навчання і викладання можуть бути неможливість застосування окремих сервісів на мобільних пристроях, недосконалість цифрової компетентності стейкхолдерів, недостатність викладацької майстерності, дефіцит часу для

створення контенту та пошуку нових методичних підходів для оцінювання навчальних досягнень здобувачів освіти, відсутність обладнання для сканування наявних на кафедрі мікропрепаратів тощо.

Таким чином, опанування практичних навичок з медичної біології в умовах дистанційного навчання потребує постійної модернізації інноваційних методичних підходів, які у комбінації з традиційним аудиторним навчанням дозволяють гнучко реагувати на сучасні виклики у вищій медичній освіті.

РОЛЬ ФОСФОЛІПІДІВ У ЗАГОЄННІ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Сенюк І.В., Кравченко В.М., Галузінська Л.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
citochrom@gmail.com

Резюме. Фосфоліпіди є основними компонентами клітинних мембран зі складною структурою, високою гетерогенністю та унікальними біологічними функціями, і використовувалися з давніх часів для лікування серцево-судинних захворювань. Їх важливість і роль були недостатньо досліджені щодо їх біологічної активності та функціональності. Тому, аналіз сучасних знань про роль фосфоліпідів у патофізіології та терапії серцево-судинних захворювань, які все більше визнаються є актуальними та перспективними. Фосфоліпіди, які використовуються в окремих препаратах або в комплексних засобах із сучасними лікарськими засобами, довели свою позитивну та цінну дію не лише щодо захисту тканин міокарду, запалення та фіброзу, а й вплив ангіогенез, коагуляцію або серцеву регенерацію частіше на експериментальних моделях з використанням лабораторних тварин. Таким чином, незважаючи на те, що наукове співтовариство в основному не визнає важливість фармакологічного потенціалу фосфоліпідів, які мають незначні побічні ефекти і можуть стати ідеальною мішенню для майбутніх терапевтичних стратегій у лікуванні інфаркту міокарда. Визнання та розуміння механізмів їх дії може запропонувати новий погляд на нові терапевтичні стратегії для пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда, зменшивши тягар і покращивши загальний соціальний та економічний результат.

Ключові слова: інфаркт міокарда, фосфоліпіди, запалення, утворення рубця, позаклітинний матрикс.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті в усьому світі. Майже половина серцево-судинних захворювань представлена ішемічною хворобою серця [1], з найбільш драматичним і деструктивним її ускладненням – гострим інфарктом міокарда [2].

Гострий інфаркт міокарда є результатом раптового зниження коронарного кровотоку, що викликає дисбаланс у споживанні кисню кардіоміоцитами. Незалежно від причини незадовільної коронарної іригації, раптове зменшення кисню викликає постійне пошкодження клітин серця, наприклад апоптоз або ішемічний некроз. Як наслідок, розвивається порушення функції серця разом із підвищеною схильністю до аритмій [2, 3]. Реперфузія закупореної судини мінімізує пошкодження; однак це не завжди вдається запобігти подальшому ремоделюванню шлуночків і серцевій недостатності [2].

Незважаючи на обширні дослідження в останні десятиліття, окрім реваскуляризаційних втручань, існують обмежені терапевтичні стратегії, які можуть бути перспективними в лікуванні пацієнтів, які страждають на гострий

інфаркт міокарда [4 , 5]. Зміна фосфоліпідного профілю завжди пов'язана з підвищеною частотою серцево-судинних захворювань. Знижений вміст фосфоліпідів у фракції ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) пов'язаний із високою частотою серцево-судинних захворювань [6] і підвищеним окисненням фосфоліпідів, які є ключовим біомаркером для раннього виявлення окисного стресу, пов'язаного із захворюваннями міокарда [7].

Фосфоліпіди інтенсивно вивчалися в минулому. Однак, оскільки поспішна розробка нових методів вивчення протеїнів, таких як імунобіологічне націлювання за допомогою антитіл або виявлення мРНК/ДНК методами ПЛР, їх важливість і роль були занижені за причини відсутності доступної методології дослідження для вивчення їх біологічної активності та функціональності. Таким чином, незважаючи на те, що наукове співтовариство переважно нехтує ними, фосфоліпіди можуть стати ідеальною мішенню для майбутніх терапевтичних стратегій у лікуванні інфаркту міокарда.

Мета та завдання дослідження. Вивчення ролі фосфоліпідів у терапії післяінфарктних станів.

Матеріали та методи дослідження. Згідно ключовим словам, проведений аналіз літературних даних у базах наукових публікацій Google Scholar, PubMed, Scopus та Web of Science.

Результати та їх обговорення. Загоєння після інфаркту міокарда можна розділити на три фази, що перекриваються, з різними характеристиками та результатами [8]. Запальна фаза – це початкова фаза, що починається після провокованої ішемії в серці [9], характеризується швидкою інфільтрацією нейтрофілів [10, 11] і створенням запального осередку [12, 13], активується надходження моноцитів або фібробластів до пошкодженої ділянки міокарду. Нейтрофіли є найбільш суперечливими клітинами [14, 15], які спочатку вважалися потенційною терапевтичною мішенню [16], але з шкідливими результатами в клінічному застосуванні [17], що підкреслило важливість знань детальних механізмів і біологічних процесів перед будь-яким клінічним застосуванням. Інфільтрація нейтрофілів викликає після інфаркту міокарда масову регуляцію всіх типів цитокінів і хемокінів, так званий «цитокіновий шторм», який безпосередньо корелює з розміром уражених ділянок, що призводить до додаткового апоптозу кардіоміоцитів, таким чином погіршуючи прогноз патологічного процесу [18]. Фаза проліферації накладається на фазу запалення та утворює тканину як механічну опору для пошкодженого серцевого м'язу після видалення клітинних залишків. Далі фібробласти та моноцити синтезують TGF- β 1, який спрямований на гальмування запальних процесів [19] та пролонгує фазу загоєння й формування зрілого рубця. Фосфоліпіди беруть активну участь у всіх процесах і процесах під час загоєння після інфаркту міокарда.

Фосфоліпіди використовувалися з давніх часів для лікування серцево-судинних захворювань, хоча й не в контексті тих знань, які ми маємо зараз. Було показано, що споживання певних продуктів, що містять біоактивні молекули ліпідів, таких як фосфоліпіди, має сприятливий вплив на пацієнтів із

захворюваннями серця, особливо горіхів і насіння бобових [20]. Плоди олійної пальми (*Elaeis guineensis*), що містять велику кількість фосфоліпідів, використовувалися для профілактики серцево-судинних захворювань [21], хоча було помічено, що обробка при високій температурі посилює окиснення фосфоліпідів з подальшим негативним впливом на здоров'я (тобто серцева органотоксичність) [22]. *Sinomenium acutum* – це рослина, що містить велику різноманітність біологічно активних компонентів, включаючи алкалоїди та фосфоліпиди, і використовується в традиційній китайській медицині для зменшення аритмій і підтримки здоров'я серця [23]. Нещодавно було продемонстровано, що традиційна китайська «трав'яна формула», яка перешкоджає шляху перекисного окиснення фосфоліпідів (Данлоу), має кардіопротекторну дію та знижує больовий поріг у пацієнтів зі стенокардією [24].

Навіть нові розроблені препарати, такі як імідаприл (інгібітор ангіотензинперетворюючого ензиму), як було продемонстровано в дослідженнях на тваринах, запобігають серцевій недостатності шляхом опосередкованої модуляції рівнів PA, PC, SL і DAG і таким чином зменшують фіброз, накопичення колагену та шлуночкову недостатність [25].

Подібним чином, нова композиція фосфоліпідно-аспіринового комплексу (PL-ASA) була розроблена для зменшення місцевого гострого шлунково-кишкового ушкодження, а також посилення інгібування тромбоцитів порівняно зі звичайним аспірином або таблетками, вкритими кишковорозчинною оболонкою [26].

Соя, ймовірно, яка найбільш широко використовувалась у стародавній і традиційній медицині також виявляє кардіопротекторну дію. Екстракт сої може модулювати співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ, що є потужним предиктором здоров'я серця [27]. Крім того, додавання соєвих фосфоліпідів до ліпідознижувальних лікарських засобів для пацієнтів із ішемічною хворобою серця та гіперхолестеринемією, стійкою до дієти з низьким вмістом ліпідів, не тільки знижує рівень холестеролу, а й пригнічує агрегацію тромбоцитів як вторинну позитивну складову фармакологічного понетціалу. Соєві боби містять PC, PE, PI та PS в однакових кількостях.

Останнім часом фосфоліпідні ліпосоми використовуються все більше як системи доставки різних ліків до некторизованих ділянок серцевого м'язу, включаючи терапевтичні засоби на основі РНК (такі як siRNA, miRNA) [28].

Кардіоліпін (CL) є надійним терапевтичним агентом для підтримки загоєння після інфаркту міокарда. 4-гідрокси-транс-2-ноненал, сигнальна молекула, утворена з CL, виявляє різноманітну біологічну активність, включаючи інгібування синтезу протеїну та ДНК, а також активацію мітохондріальних ферментів. Навіть захисний ефект мелатоніну щодо зменшення утворення активних форм кисню частково пояснюється його здатністю зберігати хімічну структуру CL [29]. Відновлення мітохондрій на тлі модельної патології (інфаркту міокарда лабораторних тваринах), можливе за допомогою фармакологічного інгібування ацил-КоА-лізокардіоліпін-

ацилтрансферази 1 (відомо, що каталізує ацилювання лізокардіоліпіну зворотньо до кардіоліпіну) шляхом введення дафаглітапіну [30].

Висновки. Оскільки розвиток інфаркту міокарда передбачає численні структурні та функціональні зміни серцевого м'язу, які сприяють і підтримують розвиток серцевої недостатності, надзвичайно важливо мінімізувати ці зміни та запобігти небажаному ремоделюванню. Фосфоліпіди демонструють лікувальні властивості під час загоєння після інфаркту міокарда, з важливим впливом на всі задіяні біологічні процеси: запалення, проліферацію, ангиогенез та фіброз. Вони використовувалися як терапевтичні агенти з давніх часів; однак ми лише почали визнавати та розуміти їх складну роль у модуляції та регуляції біологічних процесів. Відсутні або незначні побічні ефекти введення фосфоліпідів визначають їх як ідеальні терапевтичні агенти. Таким чином, визнання та розуміння механізмів їх дії може запропонувати новий погляд на нові терапевтичні стратегії для пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда, зменшуючи тягар і покращуючи загальний соціальний та економічний результат.

Список літературних джерел:

1. Gaziano T.A., Bitton A., Anand S., Abrahams-Gessel S., Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr. Probl. Cardiol.* 2010;35:72–115.
2. Mechanic O.J., Gavin M., Grossman S.A. *StatPearls*. StatPearls; Treasure Island, FL, USA: 2023. Acute Myocardial Infarction.
3. Scheen A.J. From atherosclerosis to atherothrombosis: From a silent chronic pathology to an acute critical event. *Rev. Med. De Liege.* 2018;73:224–228.
4. Writing Committee Members. Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K., Blankstein R., Boyd J., Bullock-Palmer R.P., et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;16:54–122.
5. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthelémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42:1289–1367.
6. Agarwala A.P., Rodrigues A., Risman M., McCoy M., Trindade K., Qu L., Cuchel M., Billheimer J., Rader D.J. High-Density Lipoprotein (HDL) Phospholipid Content and Cholesterol Efflux Capacity Are Reduced in Patients With Very High HDL Cholesterol and Coronary Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:1515–1519.
7. McGranaghan P., Kirwan J.A., Garcia-Rivera M.A., Pieske B., Edelman F., Blaschke F., Appunni S., Saxena A., Rubens M., Veledar E., et al. Lipid Metabolite Biomarkers in Cardiovascular Disease: Discovery and Biomechanism Translation from Human Studies. *Metabolites.* 2021;11:621.
8. Frangogiannis N.G. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr. Physiol.* 2015;5:1841–1875.

9. Frangogiannis N.G. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015;30:240–245.
10. Lyck R., Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. *Curr. Opin. Hematol.* 2015;22:53–59.
11. Ong S.B., Hernandez-Resendiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2018;186:73–87.
12. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: A neglected therapeutic target. *J. Clin. Investig.* 2013;123:92–100.
13. Curaj A., Schumacher D., Rusu M., Staudt M., Li X., Simseyilmaz S., Jankowski V., Jankowski J., Dumitrascu A.R., Hausenloy D.J., et al. Neutrophils Modulate Fibroblast Function and Promote Healing and Scar Formation after Murine Myocardial Infarction. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3685.
14. Andreadou I., Cabrera-Fuentes H.A., Devaux Y., Frangogiannis N.G., Frantz S., Guzik T., Liehn E.A., Gomes C.P.C., Schulz R., Hausenloy D.J. Immune cells as targets for cardioprotection: New players and novel therapeutic opportunities. *Cardiovasc. Res.* 2019;115:1117–1130.
15. Saxena A., Russo I., Frangogiannis N.G. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: Learning from past failures to meet future challenges. *Transl. Res.* 2016;167:152–166.
16. Christia P., Frangogiannis N.G. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Investig.* 2013;43:986–995.
17. He W., Chen P., Chen Q., Cai Z., Zhang P. Cytokine storm: Behind the scenes of the collateral circulation after acute myocardial infarction. *Inflamm. Res.* 2022;71:1143–1158.
18. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2007;74:184–195.
19. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8:349–361.
20. Souza R.G.M., Gomes A.C., Naves M.M.V., Mota J.F. Nuts and Legume Seeds for Cardiovascular Risk Reduction: Scientific Evidence and Mechanisms of Action. *Nutr. Rev.* 2015;73:335–347.
21. Wattanapenpaiboon N., Wahlqvist M.W. Phytonutrient Deficiency: The Place of Palm Fruit. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2003;12:363–368.
22. Ebong P.E., Owu D.U., Isong E.U. Influence of Palm Oil (*Elaeis Guineensis*) on Health. *Plant Foods Hum. Nutr.* 1999;53:209–222.
23. Zhao X.-X., Peng C., Zhang H., Qin L.-P. *Sinomenium Acutum*: A Review of Chemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Clinical Use. *Pharm. Biol.* 2012;50:1053–1061.
24. Ma X., Wang Q., Liu C., Liu J., Luo G., He L., Yuan T., He R.-R., Yao Z. Regulation of Phospholipid Peroxidation Signaling by a Traditional Chinese Medicine Formula for Coronary Heart Disease. *Phytomedicine.* 2023;114:154749.

25. Lopez C., Briard-Bion V., Menard O., Rousseau F., Pradel P., Besle J.-M. Phospholipid, sphingolipid, and fatty acid compositions of the milk fat globule membrane are modified by diet. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:5226–5236.
26. Guerra E., Verardo V., Caboni M.F. Determination of bioactive compounds in cream obtained as a by-product during cheese-making: Influence of cows' diet on lipid quality. *Int. Dairy J.* 2015;42:16–25.
27. Pimentel L., Gomes A., Pintado M., Rodríguez-Alcalá L.M. Isolation and analysis of phospholipids in dairy foods. *J. Anal. Methods Chem.* 2016;2016.
28. Schmelz E.M., Dillehay D.L., Webb S.K., Reiter A., Adams J., Merrill A.H., Jr. Sphingomyelin consumption suppresses aberrant colonic crypt foci and increases the proportion of adenomas versus adenocarcinomas in cf1 mice treated with 1,2-dimethylhydrazine: Implications for dietary sphingolipids and colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1996;56:4936–4941.
29. Babahosseini H., Roberts P.C., Schmelz E.M., Agah M. Bioactive sphingolipid metabolites modulate ovarian cancer cell structural mechanics. *Integr. Biol.* 2013;5:1385–1392.
30. Ferioli F., Caboni M.F. Composition of phospholipid fraction in raw chicken meat and pre-cooked chicken patties: Influence of feeding fat sources and processing technology. *Eur. Food Res. Technol.* 2010;231:117–126.

ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ПАЦІЄНТАМ ВІКОВОЇ ГРУПИ

Сікалов І. В., Єрмоленко Т. І.

Харківський національний медичний університет

м. Харків, Україна

vsivan.1m20@knmu.edu.ua

Старіння населення є одним з найбільш важливих демографічних процесів який призвів до довгострокових наслідків у багатьох країнах світу. Тому політика зменшення соціальної вразливості людей похилого та старечого віку повинно стосуватися передусім покращення їхнього здоров'я та якості життя [1]. Дослідження в області вікової фармакології край важливі для розуміння основ взаємодії лікарської речовини із старіючим організмом та наукового обґрунтування призначення лікарських препаратів у відповідних разових, добових дозах, на курс лікування пацієнтам похилого віку. Фармакотерапія повинна бути направлена на проведення ефективного, безпечного лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів вікової категорії та доступною з економічної точки зору, як для пацієнта, так і для лікувальних закладів.

Метою нашої роботи було проаналізувати наукові данні, що розкривають спеціальні критерії безпечності та ефективності лікарської терапії у пацієнтів похилого та старечого віку.

Фармакологічна ефективність лікарських препаратів залежить від анатоμο-фізіологічних, біохімічних, генетичних особливостей організму, наявності патологічних процесів та захворювань і інших факторів. Істотне значення мають чутливість рецепторів, функціональний стан та резервні можливості регуляторних систем, компенсаторних механізмів також процеси, що приймають участь у всмоктуванні, розподілу, депонуванні, метаболізму, екскреції фармакологічно активних речовин або їх метаболітів із організму.

Структурні, метаболічні та функціональні зміни, що відбуваються на молекулярному, клітинному, органному, системному рівнях при старінні організму, не можуть не відобразитися на фармакологічній ефективності лікарських препаратів. Однією із головних проблем в раціональній і безпечній фармакотерапії пацієнтів вікової групи є наявність декількох хронічних захворювань у одного пацієнта. Це потребує призначення в лікуванні більш ніж 4-5 лікарських препаратів різних фармакотерапевтичних груп, які потенційно не рекомендовані для пацієнтів даної групи, що є ризиком розвитку небажаних реакцій, ятрогенних захворювань. У свою чергу це ускладнює процес лікування, потребує призначення додаткових лікарських засобів, підвищує

рівень витрат на лікування. Лікарські засоби, які для пацієнтів несуть у більшій мірі ризик, ніж користь, називають потенційно не рекомендованими лікарськими засобами (ПНЛЗ) [2]. Для підвищення безпеки фармакотерапії пацієнтів похилого та старечого віку обумовлює необхідність використання спеціальних критеріїв що оцінюють безпеку лікарської терапії у даній популяції. До них відносяться критерії Бірса, розроблені Американським геронтологічним товариством (AGS Beers Criteria®), які регулярно переглядаються товариством та оновлюються критерії оскільки стають доступними все нові лікарські засоби та результати наукових досліджень. Останнє оновлення було у 2023 році, експертна група AGS Beers Criteria® переглянула понад 7300 високоякісних досліджень ліків у своєму останньому оновленні. Експерти оновили перелік лікарських препаратів: які відносяться до ПНЛЗ для літніх пацієнтів що можуть мати великий ризик розвитку небажаних реакцій; лікарських препаратів, які з обережністю призначають літнім пацієнтам. Лікарі та пацієнти повинні контролювати вплив цих ліків, щоб уникнути їх негативної дії. Оновлено перелік комбінацій лікарських препаратів, коли при одночасному застосуванні декількох лікарських препаратів відбувається взаємодія між ними підвищуючи шкідливий вплив на організм хворих. Оновлено перелік ліків, які потрібно уникати або змінювати їх дозу у пацієнтів із порушеною функцією нирок. Критерії AGS Beers Criteria® не застосовуються до пацієнтів які приймають паліативну допомогу [3].

Потрібно відмітити, що AGS Beers Criteria® є ресурсом в роботі лікарів для полегшення вибору препарату, а ні в якому разі, як заміна їх знань, досвіду.

Висновки. В лікуванні пацієнтів похилого та старечого віку все більшого значення набуває використання в клінічній практиці критеріїв неефективної фармакотерапії тобто переліків потенційно не рекомендованих лікарських засобів для запобігання розвитку негативних явищ та летальності серед пацієнтів. Що набуває актуальності у створенні обмежувальних вітчизняних переліків в лікуванні хворих похилого та старечого віку.

Список використаних джерел.

1. Теслюк Р. Т., Бідак В. Я. Старіння населення України та соціальна вразливість людей похилого віку // Економіка та суспільство. – 2023. – Вип. №56. URL:<https://economyandsociety.in.ua/index.php/journal/article/view/2954/2872> (дата звернення 02.12.2024).
2. Curti D. Gallagher P. F., O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *TherAdvDrugSaf.* 2019. PMID: 30800270. PMID: [PMC6378636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30800270/). DOI: [10.1177/2042098619829431](https://doi.org/10.1177/2042098619829431) URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30800270/> (дата звернення 02.12.2024).
3. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults // *J Am GeriatrSoc/* 2023 Jul; 71 (7) : 2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372. Epub 2023 May URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37139824/> (дата звернення 02.12.2024).

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ N-(2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)-АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ З 1,3,7-ТРИМЕТИЛКСАНТИНОМ

Сирова Г.О., Чаленко Н.М., Козуб С.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

nm.chalenko@knu.edu.ua

Резюме. Створення фармацевтичних композицій являється особливим напрямком сучасної фармації, це пояснюється насамперед тим, що інтенсивність фармакологічного ефекту може підсилюватися при поєднанні певних компонентів. Відомо, що фармацевтичні композиції використовують для фармакокорекції різноманітних патологічних станів (больові синдроми, інфекційні захворювання та інші), в тому числі і запальних процесів. На моделі ф.н. експериментально доведено, що фармацевтична композиція N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти (мефенамінової кислоти) з 1,3,7-триметилксантином (кофеїном) доцільна відносно процесів ексудації і перспективна для подальшого вивчення.

Abstract. The development of pharmaceutical compositions is a particular area of modern pharmacy, primarily because the intensity of the pharmacological effect can be enhanced by combining specific components. It is known that pharmaceutical compositions are used to pharmacocorrection various pathological conditions (pain syndromes, infectious diseases, etc.), including inflammatory processes. It has been experimentally proved on the model of formalin edema of N-(2,3-dimethylphenyl)-anthranilic acid (mefenamic acid) with 1,3,7-trimethylxanthine (caffeine) is appropriate for exudation processes and is promising for further study.

Ключові слова: запалення, антиексудативна активність, нестероїдні протизапальні засоби, фармацевтична композиція, мефенамінова кислота, кофеїн.

Вступ. Відомо, що запальний процес являє собою складну, комплексну реакцію організму у відповідь на ураження тканин різноманітними патогенними подразниками. Будь-яке пошкодження тканин, незалежно від причин, що його викликали, може призвести до запалення. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) належать до найчастіше призначених лікарських препаратів, що використовуються у світовій медичній практиці для лікування запальних процесів і больових синдромів (у комбінації з іншими засобами або індивідуально), також їх широко застосовують для зниження підвищеної температури тіла. Особливої уваги набувають питання розвитку побічних ефектів НПЗЗ, які проявляються ураженням різних органів і систем [3, 9].

В теперішній час загальноновизнаною вважається класифікація НПЗЗ, яка заснована на хімічній будові. Принципово виділяють дві великі групи НПЗЗ: кислотні та некислотні препарати. До першої групи відносяться похідні

саліцилової кислоти (ацетилсаліцилова кислота, саліцилат натрію та ін), пропіонової кислоти (напроксен, ібупрофен), індолоцтової кислоти (індометацин), антранілової кислоти (вольтарен, мефенамова кислота), оксиками (піроксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам). Друга група включає похідні амінофенолу (фенацетин, парацетамол), піразолону (бутадіон, амідопірин, анальгін), сульфонамідів (німесулід, целекоксиб, еторикоксиб) та ін. [3-6].

Незважаючи на значний арсенал і різноманіття за будовою НПЗЗ пошук нових вітчизняних високоефективних і малотоксичних препаратів з протизапальною дією, а також їх фармацевтичних композицій являється актуальною задачею сучасної фармації сьогодні. Основними вимогами до таких фармацевтичних препаратів є те, що вони повинні мати широкий спектр фармакологічної дії; їх дози мають бути якомога меншими; а токсичність має бути низькою та побічні ефекти мають бути мінізовані. Значна кількість монопрепаратів не відповідає таким вимогам, а попередні дослідження чітко демонструють, що такі якості притаманні комбінованим лікарським засобам, перевага яких полягає в їх здатності потенціювати фармакологічні ефекти один одного [1-2, 6-7, 12-13].

Враховуючи викладене вище, **метою** нашої роботи стало створення нової двокомпонентної фармацевтичної композиції на основі похідного антранілової кислоти: N-(2,3-диметилфеніл)-антранілова кислота (мефенамінова кислота) [2] і 1,3,7-триметилксантина (кофеїн) [9, 11]; обидва компоненти введено нами у фармацевтичну композицію середньо терапевтичних дозах; дослідження антиексудативної активності (АЕА) створеної нами фармацевтичної композиції порівняно з моноведенням компонентів та з референс-препаратом – диклофенаком натрію.

Матеріали і методи. АЕА створеної фармацевтичної композиції та її компонентів вивчалася на щурах лінії WAG середньої ваги (200-230) г за допомогою експериментальної моделі «формалінового набряку» (ф. н.) у порівнянні з референс-препаратом диклофенаком натрію.

Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу щура 0,1 мл 2 % розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою плетизмометра (ПТС Life Science (США) до моделюючої ін'єкції формаліну і через 4 години після введення флогогена (формаліну) на момент максимального розвитку набряку.

Розподіл тварин відбувався за схемою: щури були розподілені на 7 груп по 6 тварин в кожній. Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно внутрішньошлунково (в/шл) вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї групи моделювали ф. н. і також однократно в/шл вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 3-ї–6-ї груп на фоні ф.н. однократно в/шл у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу вводили дослідні лікарські засоби та їх фармацевтичну композицію: тваринам 3-ї групи – мефенамінову кислоту (50 мг на 1 кг ваги тварини), 4-ї групи — мефенамінову кислоту (100 мг на 1 кг ваги тварини), 5-ї кофеїн (0,6 мг/кг), 6-ї

групи – композицію мефенамінової кислоти (50 мг/кг) з кофеїном (0,6 мг/кг), 7-ї групи – референс-препарат диклофенак натрію (8 мг/кг). Дози перераховано на щурів з урахуванням коефіцієнту видової чутливості.

Максимальний розвиток ф. н. спостерігається через 4 години після його моделювання. 3 % крохмальний слиз (групи 1 та 2), лікарські засоби (групи 3 - 5) та їх фармацевтичну композицію (група 6), а також і референс-препарат (група 7) вводили за 1 годину до цього моменту з урахуванням їх фармакокінетичних характеристик. Збільшення набряку виражали у мілілітрах (мл). Відсоток пригнічення запалення розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_d}{V_k} \cdot 100\%,$$

де: V_k – об'єм лапи у контролі мінус вихідний об'єм цієї лапки до набряку, мл;

V_d – об'єм лапи, яка набрякла в досліді мінус вихідний об'єм цієї лапи, мл.

Результати дослідження. Об'єми лап щурів у всіх дослідних групах на початку дослідження статистично достовірно не відрізнялися і в контрольній групі об'єм лап складав $0,57 \pm 0,01$ мл.

Моделювання ф. н. сприяло статистично достовірному збільшенню об'єму лап щурів до $0,78 \pm 0,02$ мл, що на 36,84 % перевищувало вихідні дані. Введення на фоні ф. н. мефенамінової кислоти (групи 3 та 4) сприяло зменшенню об'єму лап щурів, що статистично вірогідно не відрізнялося від референс-препарата ($0,66 \pm 0,006$ мл). За результатами розрахунків: АЕА мефенамінової кислоти було менше (40,6 % - група 4; 40,9% - група 3), ніж у диклофенаку натрію (45,5 %), тому нами для створення фармацевтичної композиції нами було обрано дозу мефенамінової кислоти 50 мг/кг для щурів, яка показала більшу АЕА (група 3).

Моновведення кофеїну сприяло пригніченню процесів ексудації на 22,7 %. Додавання до мефенамінової кислоти кофеїну сприяло збільшенню її АЕА: фармацевтична композиція мефенамінової кислоти з кофеїном продемонструвала пригнічення процесів ексудації на 59,1 %, що перевищувало АЕА кофеїну на 36,4% і АЕА референс-препарата диклофенака натрія на 13,6%. Тобто, кофеїн потенціював АЕА мефенамінової кислоти і підтвердив свою роль ад'юванта.

Висновок. Проведений порівняльний аналіз дозволяє зробити висновок, що лідером нашого експериментального дослідження на лабораторних щурах є нова, вітчизняна, створена нами фармацевтична композиція N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти (мефенамінової кислоти 50 мг/кг щура) з 1,3,7-триметилксантином (кофеїном 0,6 мг/кг щура). На моделі ф.н. експериментально доведено, що фармацевтична композиція N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти (мефенамінової кислоти) з 1,3,7-триметилксантином (кофеїном) доцільна відносно процесів ексудації і

перспективна для подальшого вивчення. Експериментально доведено роль кофеїну, як ад'юванта мефенамінової кислоти відносно процесів ексадації.

Список літературних джерел

1. Вікторов О.П. Вибір та медичне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Управління закладом охорони здоров'я*. 2009. №1. С. 36-44.
2. Войтенко Г.Н. Мефенамінова кислота-Дарниця: зменшуючи лихоманку, активує імунний захист. *Укр. мед. часопис*, №1(81): С. 75–78.
3. Гладких Ф.В., Чиж М.О. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020;4:253–66. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>
4. Голубов М. І., Суворова З. С. Лікарські форми нестероїдних протизапальних препаратів: проблеми та перспективи (огляд літератури) // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 17 (2). С. 125-133.
5. Лук'янчук В.Д. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури). *Український медичний альманах*. 2008. №3. С. 208-211.
6. Міщенко О. Я., Березняков А. В., Мищенко О. Я. Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування: аналіз доказів ефективності в терапії м'язово-суглобного болю // *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 30-31 берез. 2017 р. Х.: НФаУ, 2017. Т. 1. С. 204-209.*
7. Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта / І.С. Чекман, О.П. Вікторов, Н.О. Горчакова, А.С. Свінціцький [та ін.]. К.: Поліграф Плюс, 2011. 118 с.
8. Свінціцький А.С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. // *Практ. лікар*. 2012. № 4. С. 5-12.
9. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Туманов В.А. та ін. Біохімічні механізми дії кофеїну (огляд літератури) // *Фітотерапія. Часопис. Медицина*. 2018. № 1. С.4-8.
10. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020 Jul 10: 114147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
11. Woppana S.H., Peterson M., Du A.L. et al. Caffeine: what is its role in pain medicine? // *Cureus*. 2022. Vol. 14 (6). P. 1.
12. Syrova G. O. The experimental research on the antiinflammatory action of the new piroxicamcaffeine pharmaceutical composition / G.O.Syrova, L.V.Lukianova, N.M.Chalenko // *Science Review*. 2018. Vol. 4, № 3(10). P. 72-76.
13. Syrova G. O. 1,3,7-trimethylxanthine – known adjuvant of non-steroidal anti-inflammatory drugs of different chemical structures / G. O. Syrova, L. V. Lukianova, N. M. Chalenko // *Proceedings of the First International conference of European Academy of Science, Bonn, November 30, 2018 / European Academy of Science. – Bonn, 2018. – P. 34–35*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ 4-[5-(4-МЕТИЛФЕНІЛ)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-1-ІЛ]БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІДУ З 1,3,7-ТРИМЕТИЛКСАНТИНОМ НА РІВЕНЬ ДІЄНОВИХ КОН'ЮГАНТІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ФОРМАЛІНОВОГО НАБРЯКУ

Сирова Г.О., Савельєва О.В., Тішакова Т.С.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
ho.syrova@knmu.edu.ua, ov.savelieva@knmu.edu.ua, ts.tishakova@knmu.edu.ua

Резюме. Вивчено вплив фармацевтичної композиції целекоксибу (4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід) з кофеїном (1,3,7-триметилксантином) на рівень дієнових кон'югантів в сироватці крові щурів в умовах формалінового набряку. Встановлено, що кофеїн потенціює зниження рівня дієнових кон'югантів досліджуваного целекоксибу в сироватці крові у щурів в умовах формалінового набряку. Фармацевтична композиція знижує рівень дієнових кон'югантів в сироватці крові у щурів інтенсивніше, ніж моноведення целекоксибу, але менш інтенсивно, ніж диклофенак натрію.

Abstract. Effect of the pharmaceutical composition of celecoxib (4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) with caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) on the level of diene conjugates in blood serum studied rats under conditions of formalin edema. It was established that caffeine potentiates the decrease in the diene conjugates level of the studied celecoxib in the blood serum of rats under the conditions of formalin edema. The pharmaceutical composition reduces the level of serum diene conjugates in rats more intensively than a single injection of celecoxib, but less intensively than sodium diclofenac.

Ключові слова: дієнові кон'юганти, кофеїн, целекоксиб, сироватка крові, щури, формаліновий набряк.

Вступ. Питання комплексного лікування запалення, що супроводжується болем, традиційно є одним з пріоритетних в сучасній клінічній медицині. Фармакотерапія запалення, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, базується на «принципах сходів» з використанням препаратів різних фармакологічних груп, серед них значна роль належить нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ) [8].

Основними показаннями до призначення НПЗЗ в даний час є гострі та хронічні ревматичні захворювання, гострі неревматичні захворювання - травми, болі в спині, післяопераційні болі, мігрені та інші захворювання [13,15].

Відомо, що основні фармакологічні властивості НПЗЗ пов'язані з інгібуванням синтезу циклооксигеназ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) – ключових ферментів метаболізму арахідонової кислоти. Однак, на жаль, навіть сучасні НПЗЗ не

можуть вважатися позбавленими негативних побічних реакцій. При медичному використанні НПЗЗ виникають певні небажані побічні ефекти: збоку центральної нервової системи- 1-2%, серцево-судинної системи- 0,5 - 1,5%, шлунково-кишкового тракту - > 10% та інші. Тому, шляхи пошуку ефективних НПЗЗ, з одного боку, а з іншого - послаблення проявів побічних ефектів та їх негативних наслідків стали одним із провідних напрямків у клінічній фармакології.

Пріоритетним питанням для вирішення цієї проблеми є створення комбінованих препаратів відомих НПЗЗ з представниками інших фармакологічних груп. Дослідники кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету вивчали протизапальну та анальгетичну дії фармацевтичних композицій відомих НПЗЗ різної хімічної будови з кофеїном. Результати показали, що кофеїн є ад'ювантом НПЗЗ відносно больових синдромів та процесів запалення [1,2,5,10,11,12,14]

Мета та завдання дослідження. В теперішній час наукові дослідження кафедри присвячені вивченню протизапальних, анальгетичних властивостей представників найсучаснішої групи НПЗЗ – коксибів, а саме целекоксибу. Відомо, що целекоксиб - один з небагатьох препаратів, які можна застосовувати протягом тривалого часу, тому що він практично позбавлений ризику ускладнень, як з боку шлунково -кишкового тракту, так і з боку серцево -судинної системи.

Відомо, що запалення в перші дні призводить до змін у ліпідному спектрі крові та пригніченню білковосинтезуючої функції печінки. В гострій стадії запалення призводить до змін показників переокислення ліпідів (ПОЛ) у вигляді їх первинних продуктів – дієнових кон'югатів (ДК), що є первинними продуктами ПОЛ, відносяться до токсичних метаболітів, які шкідливо впливають на ліпопротеїди, білки, ферменти та нуклеїнові кислоти. Подальшими продуктами ПОЛ є альдегіди та кетони (малоновий диальдегід та ін.), яким належить важлива роль у синтезі простагландинів, прогестерону та інших стероїдів. В результаті взаємодії диальдегідів з вільними групами мембранних сполук утворюються кінцеві продукти ПОЛ (основи Шиффа та ін.), безперервне накопичення яких дестабілізує мембрану та сприяє деструкції клітини.

Тому, метою нашого дослідження стало вивчення впливу целекоксибу та його композиції з кофеїном, на процеси ПОЛ у вигляді їх первинного продукту - ДК у сироватці крові щурів при гострому запаленні, викликаному формаліном.

Матеріали та методи. Для вивчення протизапальної дії на лабораторних тваринах (білих щурах лінії WAG) було проведено біохімічні дослідження, метою яких було вивчення впливу целекоксибу та його композиції з кофеїном на рівень ДК в сироватці крові щурів за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку.

Щури були поділені на 6 груп по 6 тварин у кожній групі. Тварини 1-ї групи були контролем, їм одноразово перорально внутрішньошлунково

вводили 3% розчин крохмального слизу (2 мл на 200 г щура). Тварини 2-ї групи моделювали формаліновий набряк шляхом субплантарного введення 2% розчину формаліну в задню лапу щура, та внутрішньошлунково вводили 3% крохмальну слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 3-ї-6-ї груп одноразово, внутрішньошлунково у вигляді суспензії на 3% крохмального слизу вводили досліджувані препарати: 3-ї групи - целекоксиб у дозі 5 мг на 1 кг ваги щура, 4-ї групи - кофеїн у дозі 0,6 мг на 1 кг ваги щура, 5 - ї групи - фармацевтичну композицію целекоксиб (5 мг на 1 кг ваги щура) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги щур), 6-ї групи – референс-препарат диклофенак натрію (8 мг на 1 кг ваги щура). Максимальний розвиток формалінового набряку спостерігається через 4 години після його моделювання, тому 3% крохмальний слиз та досліджувані лікарські препарати та їх фармацевтичну композицію вводили за 1 годину до цього моменту, з урахуванням їх фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей. Тварин усіх груп декапітували під ефірним наркозом [3,4]. Щурів утримували в умовах віварію згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин. Дослідження проводилися з дотриманням принципів «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей» [9] та постанови Першого національного конгресу з біоетики [7].

Протизапальна дія досліджувальних речовин вивчалася за допомогою біохімічного показника ДК. Визначення рівня ДК у сироватці крові проводили за стандартним методом В. І. Скорнякова. Вміст ДК визначали на спектрофотометр СФ - 46 при 233 нм. Принцип методу заснований на тому, що при протіканні процесів ПОЛ на етапі генерації активних форм кисню в молекулах поліненасичених жирних кислот виникає система супряжених подвійних зв'язків, що супроводжується появою максимуму в поглинанні спектру при 233 нм [6].

Слід зазначити, що величина ДК залежить від жирнокислотного складу. Ступінь окиснення ліпідів визначають також за співвідношенням вмісту в них продуктів, що поглинаються УФ-випромінюванням на різній довжині хвиль, тобто за співвідношенню 233/215 нм (індекс окиснення), де 215 нм – це максимум поглинання насичених ліпідів.

Принцип метода. У ході визначення до 0,5 мл сироватки крові додавали 4,5 мл суміші гептану з ізопропиловим спиртом (1:1). Перемішували впродовж 10 хвилин й додавали 0,5 мл дистильованої води. Після розшарування проби з верхньої (гептанової) фракції відбирали в окрему пробірку 0,5 мл і додавали 2,5 мл 96% етилового спирту.

Оптичну щільність проби визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 233 нм (проти етилового спирту). Вміст ДК розраховували за формулою:

$$DK = \frac{(D_0 - D_x) \cdot 15}{0,022} \text{ мкмоль/л ,}$$

где 0,022 – коефіцієнт мікромолярної екстензії Дк; 15 – коефіцієнт розведення в сироватці в кінцевому гептановому екстракті.

Результати та їх обговорення. Відомо, що вплив патогенних факторів призводить до порушення оптимального співвідношення функціональної активності прооксидантних та антиоксидантних систем, що супроводжується збільшенням інтенсивності вільнорадикального окиснення мембранних фосфоліпідів [16].

Результати біохімічних досліджень, щодо вивчення протизапальної дії целекоксибу та його композиції з кофеїном на рівень ДК у сироватці крові щурів, представлені на рис 1.

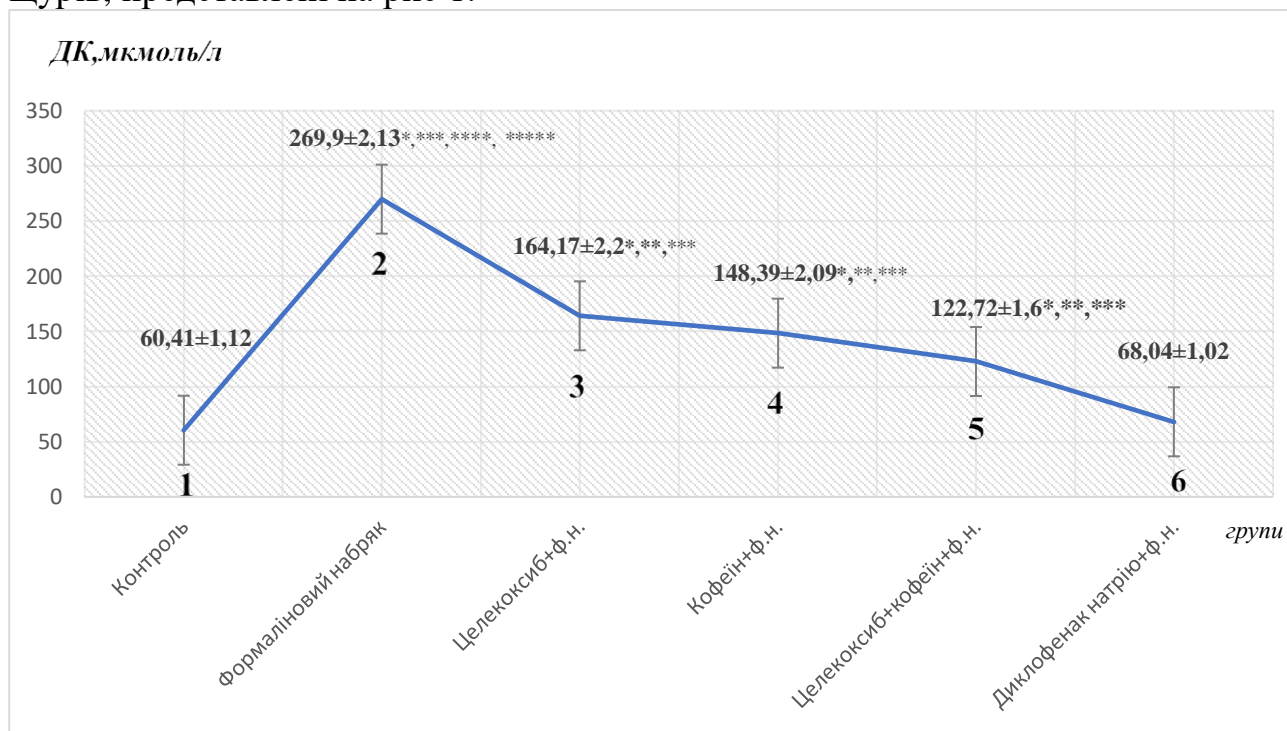


Рис. 1. Вплив целекоксибу та його фармацевтичної композиції з кофеїном на рівень ДК в сироватці крові щурів в умовах формалінового набряку.

Примітка 1. (середні ± помилка середньої) * – різниця достовірна в порівнянні з контрольною групою, $P < 0,05$;

Примітка 2. (середні ± помилка середньої) ** – різниця достовірна в порівнянні з групою ФН, $P < 0,05$;

Примітка 3. (середні ± помилка середньої) *** – різниця достовірна в порівнянні з групою диклофенак натрію + ФН, $P < 0,05$;

Примітка 4. (середні ± помилка середньої) **** – різниця достовірна в порівнянні з групою целекоксиб + ФН, $P < 0,05$.

Примечание 5. (середні ± помилка середньої) ***** – різниця достовірна в порівнянні з групою кофеїн + ФН, $P < 0,05$.

Проведені нами біохімічні дослідження показали, що у другій групі тварин (формаліновий набряк), які не отримували лікування, у сироватці крові щурів статистично достовірну різницю щодо контрольної групи, а саме інтенсифікацію процесів ПОЛ: рівень ДК у сироватці крові у щурів збільшувався у 4,5 рази порівняно із контрольною групою (група 1). Введення целекоксбу (група 3), кофеїну (група 4) та їх фармацевтичної композиції (група

5) сприяло статистично достовірному зниженню рівня ДК у сироватці крові щурів, в 1,6 (група 3) -1,8 (група 4) – 2,2 (група 5) разів у порівнянні з формаліновим набряком (група 2).

Додавання ад'юванту (кофеїну) до целекоксибу (група 5) сприяло більш ефективному зниженню рівня ДК у сироватці крові щурів, у порівнянні з моноведенням компонентів фармацевтичної композиції, але отриманні данні статистично достовірно відрізнялися від референс препарату (поступалися йому).

З результатів дослідження можливо зробити **висновок**, що кофеїн потенціює зниження рівня ДК досліджуваного целекоксибу в сироватці крові у щурів в умовах формалінового набряку, фармацевтична композиція знижує рівень ДК в сироватці крові у щурів інтенсивніше, ніж моноведення целекоксибу і кофеїну, але менш інтенсивно, ніж диклофенак натрію.

Список літературних джерел:

1. Г. О. Сирова, В. М. Петюніна. Коксиби: за і проти /Сучасні концепції викладання природничих дисциплін у медичних освітніх закладах: матеріали XII Міжнародної науково-методичної інтернет- конференції, Харків, 5-6 грудня 2019 р. / ХНМУ. – Харків, 2019. – С. 95–97. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstreams/49d87f13-cf92-4fc8-b454-540ef21f2ddc/download>
2. Г. О. Сирова, Н. М. Чаленко, В. М. Петюніна. Дослідження анальгетичної та антиексудативної активності фармацевтичної композиції 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(тріфторметил)-піразол-1-іл] бензолсульфонаміду з кофеїном / Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки : матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок (Харків, 17 листопада 2021 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків : ХНМУ, 2022. – С. 178–181. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstreams/3a189a7e-3943-499b-a156-ea27399f1c45/download>
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. Київ, 2001. 527 с. Режим доступу: <https://zenodo.org/records/8139960/files>
4. Задорожна Г.О., Хоменко О.М. Методичний посібник для виконання експериментальних робіт із використанням щурів. Дніпро, 2019. 40 с. Режим доступу: <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wpcontent/downloads/metodichki/eksper-rob-z-vykor-schuriv.pdf>
5. Сирова Г.О., Савельєва О.В., Тішакова Т.С. Пат. на корисну модель 125971 Україна, МПК А61К 31/52, А61К 47/00. Спосіб підсилення протизапальної дії мелоксикаму / (UA); патентовласник Харківський національний медичний університет. № u2018 00843, заявл. 30.01.2018; опубл. 25.05.2018, Бюл. № 10. 8 с. Режим доступу: <https://iprop-ua.com/inv/rh62ntvd/>

6. Спектрофотометричне визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів./ Медична лабораторна діагностика (програми та алгоритми) / За ред. проф. О.І. Карпіщенко.- СПб.: Інтермедика. 1997. С.48-52.
7. Сучасні проблеми біоетики / відп. ред. Ю.І. Кундієв. Київ: Академперіодика, 2009. 278 с. Режим доступу: <https://clinpharm.nuph.edu.ua/upload/files/Zaoch>
8. Шуба Н., Воронова Т., Кокунов Ю. Ризики НПЗЗ та вибір безпечної терапії. Український ревматологічний журнал. 2018. №7(428). С. 3-8. Режим доступу: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/10712/npvp-riski-i-vybor-bezopasnoj-terapii>
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. Strasbourg, 1986, № 123. 51 p. Режим доступу: <https://rm.coe.int/168007a67b>
10. Ganna O. Syrova, Olena V. Savelieva, Tetyana S. Tishakova, Larysa V. Lukianova. Experimental research of the effect of coxibs on the ceruloplasmin level in rat serum on the formalin-induced edema model. Wiadomości Lekarskie. - 2022. - Vol .LXXV. P. 2065. Режим доступу: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/09/WLek202209103.pdf>
11. G. O. Syrova, L. V. Lukianova, N. M. Chalenko 1,3,7-trimethylxanthine – known adjuvant of non-steroidal anti- inflammatory drugs of different chemical structures / Proceedings of the First International conference of European Academy of Science, Bonn, November 30, 2018 / European Academy of Science. – Bonn, 2018. – P. 34–35. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/items/d391f124-90f9-4fb2-8840-a1089b0b4bdb>
12. N. M. Chalenko, A. M. Demchenko, G. O. Syrova, O. L. Levashova, S. M. Kozub, P. A. Kozub. Study of analgesic and anti-exudative activity of compositions n-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-amino-5-(pyridine-4-yl)-4h-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetamide in experiment / // Scientific research in the modern world : Proceedings of the 5th International scientific and practical conference, Toronto, Canada, 9–11 March 2023 / Perfect Publishing. – Toronto, 2023. – P. 98–107. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/items/aaf4d716-0c04-40d5-9f75-b94c69ce10b4>
13. Sharon L, Kolasinski SL, Neogi T, et all. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis care & Research. 2020. №72(2). P. 149-162. DOI: 10.1002/acr.24131. Режим доступу: <https://www.arthritis.org/getmedia/d57cf9f5-e096-43a2-832d-dbc174065a58/Kolasinski-2020-american-college-of-rheumatology-a.pdf>
14. Stukalkina D., Tishakova T. Experimental study of the anti-inflammatory effect of 4- hydroxy-2-methyl-N-(4-methylthiazole-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide, 1,3,7 trimethylxanthine and their composition. Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів до 215-ої річниці утворення Харківської вищої медичної школи, Харків, 30–31 січня 2019 р. / ХНМУ.– Харків, 2019. – С. 79–81. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/items/831090a3-7855-4ea0-9308-92881f987f2f>

15. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KK. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020. №69(4). P. 617–29. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl>
Режим доступа: <https://europepmc.org/article/med/31937550>
16. Thomas M. Bioactive Oxidatively Truncated Phospholipids in Inflammation and Apoptosis: Formation, Targets, and Inactivation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. № 24. P. 56–6 Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445850/>

ЗНАЧУЩІСТЬ САМОСТІЙНИХ ПОШУКОВИХ РОБІТ СТУДЕНТІВ В ОПАНУВАННІ АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

Старкова І. В., Тіщенко О. М.

Харківський національний медичний університет, м.Харків, Україна

iv.starkova@knmu.edu.ua

Майже три роки зберігається воєнний стан в Україні, що зумовлено нападом російської федерації. Не дивлячись на складні умови, молодь держави продовжує здобувати вищу освіту за принципом змішаного навчання – чергуванням очних та дистанційних занять.

Натепер можна стверджувати, що медична освіта є найскладнішим видом навчання й потребує чималих зусиль як з боку викладачів, так і студентів. Майбутній лікар повинен отримати глибокі знання з предметів, що формують програму навчання; оволодіти практичними навичками й сформуванню клінічне мислення. Сучасне суспільство диктує багато вимог до спеціаліста-медика й потребує, щоб він був конкурентоспроможним. Гідна афіліація до медичного простору України – завдання, яке майбутній лікар повинен почати вирішувати ще протягом отримання вищої медичної освіти.

Отож, перед викладачами медичного вишу постає завдання щодо підготовки майбутнього лікаря, яка буде відповідати вимогам суспільства.

Мета роботи – визначити деякі сучасні інструменти у викладанні, що спрямовані на покращення опанування акушерства та гінекології.

Дисципліна акушерство та гінекологія виступає як одна з самих складних у закладі вищої медичної освіти. Вона передбачає вивчення великого обсягу теоретичного матеріалу, набуття й доведення до досконалості практичних навичок, формування клінічного мислення. Деякі питання з акушерства та гінекології важкі для розуміння навіть досвідченим лікарям, призводять до багатьох суперечливих дискусій й складнощів у повсякденній практичній діяльності. Тому пропонується первинний самостійний варіант опанування цих тем.

Насамперед йде мова про реферативний огляд складного питання дисципліни у вигляді створення презентації. Цей вид роботи активізує пошукову діяльність студентів, оскільки підбір літературних джерел зазвичай не обмежується вивченням лише вітчизняними наукових праць, а передбачає залучити інформацію з робіт закордонних авторів. Виступ студента з оглядом, під час практичного заняття, надає можливість не тільки ознайомити присутніх зі стандартними питаннями, що включають етіологію, патогенез та клінічну картину стану, а й вивчити сучасні тенденції у діагностиці та лікуванні відносно патології, про яку створена

доповідь. Найбільш вдалі роботи можуть бути представлені у вигляді студентських наукових робіт з подальшою їх публікацією, що є певним заохоченням й може вплинути на фінальну оцінку з дисципліни.

Таким чином, самостійна пошукова робота студентів є складовою частиною в опануванні акушерства та гінекології та може бути представлена у двох варіантах: створенні презентацій та написання робіт, що можуть бути опубліковані. Вказані інструменти навчання мобілізують студентів та збільшують їх зацікавленість в отриманні знань з предмета.

РОЛЬ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ткаченко О.В., Трутаєв С.І., Гончаров О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
citochrom@gmail.com

Резюме. Розробка лікарських засобів, від доклінічних до клінічних досліджень, є тривалим і складним процесом. Важливою частиною розробки лікарських засобів і клінічних випробувань є забезпечення безпечного та ефективного використання ліків. Клінічна фармакологія відіграє важливу роль у прийнятті обґрунтованих рішень на етапі розробки лікарських засобів, оскільки вона зосереджена на впливі фармакологічних агентів на пацієнтів. Такі дисципліни, як фармакокінетика, фармакодинаміка та фармакогеноміка, є складовими клінічної фармакології. Це перспективна дисципліна з широким спектром застосувань на всіх етапах розробки ліків, включаючи вибір оптимальних доз для досліджень фази I, II і III, оцінку біоеквівалентності та біоподібних досліджень і планування клінічних досліджень. Долучення знань та навичок з клінічної фармакології у дослідження, а також до вимог регуляторних органів покращить процес розробки лікарських препаратів і прискорить процес їх розробки. Клінічна фармакологія також застосовується для безпосереднього догляду за пацієнтами з метою персоналізації лікування. Для оптимізації дозування на індивідуальному рівні використовуються такі інструменти, як терапевтичний моніторинг фармацевтичних препаратів, фармакогеноміка та точне дозування на основі моделювання. Важливо підвищувати обізнаність та навчати наукову спільноту та медичних працівників щодо її застосування та особливого потенціалу.

Ключові слова: клінічна фармакологія, технологія ліків, біоеквівалентність, персоналізація.

Вступ. Розробка ліків відбувається через заплановану послідовність досліджень, яка включає початкову доклінічну фазу і подальші клінічні дослідження. У цій послідовності ранні дослідження *in vitro*, *in vivo* та *in silico* надають життєво важливу інформацію для подальших досліджень [1]. Клінічні фармакологічні дослідження в процесі розробки лікарських засобів включають дослідження *in vitro* та *in vivo* і спрямовані на оцінку фармакокінетики лікарського засобу, його фармакодинаміки, а також впливу внутрішніх і зовнішніх факторів на експозицію та реакцію лікарського засобу [2]. Порівняно з низькомолекулярними лікарськими засобами, біологічні препарати можуть потребувати інших досліджень. Наприклад, програми розробки моноклональних антитіл зазвичай не включають дослідження балансу маси тіла, харчового ефекту або впливу препарату на інтервал QT, але вимагають оцінки імуногенності, що зазвичай не потрібно для низькомолекулярних лікарських засобів. Починаючи з попередньої

наради з розгляду заявки на новий лікарський засіб, клінічні фармакологи Управління клінічної фармакології (Office of Clinical Pharmacology, OCP) надають рекомендації розробникам лікарських засобів протягом усього процесу розробки, включаючи рекомендації та поради щодо того, які питання клінічної фармакології необхідно вирішити для кожного досліджуваного лікарського засобу, а також щодо того, коли і яким чином проводити необхідні дослідження [3, 4].

Крім того, розробляються офіційні настанови для допомоги розробникам лікарських засобів. OCP випустив шість настанов з клінічної фармакології та взяв участь у розробці 24 міждисциплінарних настанов з широкою тематики щодо розробки лікарських засобів. Кожна опублікована настанова є результатом багаторічних регуляторних досліджень і відображає сучасні погляди агентства на певну тему [5]. Наприклад, нещодавно опубліковані настанови для промисловості «Дослідження взаємодії лікарських засобів *in vitro* – ензим цитохром P₄₅₀ і транспортер-опосередкована взаємодія лікарських засобів» та «Дослідження взаємодії лікарських засобів у клінічній практиці – ензим цитохром P₄₅₀ і транспортер-опосередкована взаємодія лікарських засобів» відображають більш ніж десятирічний досвід регуляторних досліджень і широкої співпраці FDA з промисловістю, науковою спільнотою та іншими регуляторними органами. Крім того, при підготовці фінальних рекомендацій були враховані коментарі, які отримані під час публічного обговорення проєктів настанов [6, 7].

У ці безпрецедентні та складні часи особливо важливо використовувати можливості клінічної фармакології, оскільки вона надає унікальні інструменти для інтеграції різних видів даних і перетворення їх в обґрунтовані інтерпретації та прогнози [8]. Наглядним прикладом важливості цієї дисципліни для прийняття регуляторних рішень є пандемія COVID-19, під час якої клінічні фармакологи OCP надавали консультації щодо критично важливого етапу реалізації противірусної активності *in vitro* потенційних лікарських засобів для лікування хвороби у відповідні клінічні режими дозування. Аналіз наявних даних, який показав, що пероральне застосування гідроксихлорохіну за безпечного режиму дозування навряд чи призведе до утворення концентрацій у легенях, ефективних проти SARS-CoV-2, підтримав рішення FDA відкликати дозвіл на екстрене використання пероральних форм хлорохіну фосфату та гідроксихлорохіну сульфату для лікування COVID-19 [9].

Мета та завдання дослідження. Довести перспективну та важливу роль клінічної фармакології у розробці та оцінці лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження. Проведений аналіз літературних даних проводився у базах наукових публікацій Google Scholar, PubMed, Scopus та Web of Science, згідно ключовим словам.

Результати та їх обговорення. В останні десятиліття стрімко розвивається модельно-інформований розвиток медицини, в якому широкий спектр кількісних моделей використовується для полегшення розробки нових лікарських засобів та охорони здоров'я. Ці моделі, які забезпечують платформу для інтеграції сучасного розуміння патологічних станів, характеристик пацієнта і фармакології, використовуються для оптимізації і вибору дозування, розробки

клінічних програм і випробувань, виявлення підтверджуючих доказів терапевтичної ефективності і розробки нової політики [10]. Протягом останнього десятиліття широко впроваджуються системи електронних медичних записів, а смартфони та інші девайси надають можливість пацієнтам постійно генерувати величезні обсяги даних про стан здоров'я [11]. Використання цифрових технологій у сфері охорони здоров'я та телемедицини зросло через пандемію COVID-19, а цифрова екосистема охорони здоров'я стрімко розвивається. З'являється можливість прагнути отримати реальні докази з реальних даних для зміцнення громадського здоров'я. Хоча реальні дані та реальні докази традиційно використовуються FDA для нагляду за безпекою. Закон «Про ліки XXI століття» приділяє додаткову увагу їх використанню для підтримки регуляторних рішень, у тому числі для підтримки схвалення нових показань для схвалених лікарських засобів, а також для підтримки або задоволення вимог до постмаркетингових досліджень. Співвідношення реальних даних до реальних доказів може сприяти виконанню місії клінічної фармакології, заповнюючи прогалини у знаннях між клінічними випробуваннями та реальною клінічною практикою [12, 13, 14].

Наприклад, існує потреба в розумінні застосування ліків та клінічних результатів у певних пацієнтів, які можуть бути недостатньо представлені або відсутні у клінічних випробуваннях, що проводяться у рамках програм з розробки ліків, наприклад, пацієнти з дисфункцією органів або ті, що приймають супутні ліки, вагітні жінки, особи, у яких метаболізм лікарських засобів відрізняється, або люди похилого віку [15, 16]. На основі реальних даних можна краще зрозуміти профіль користь-ризик лікарського засобу для відповідних підгруп пацієнтів і розробити адекватні стратегії моніторингу та управління терапією. Реальні дані також можуть бути використані для вибору оптимальних режимів лікування та дозування для різних популяцій пацієнтів [17, 18]. Крім того, реальні дані можна використовувати для спрощення клінічних випробувань і розробки лікарських засобів [19, 20].

Висновки. Постійний прогрес у клінічній фармакології може стати основою для більш раціональної та ефективної розробки лікарських препаратів і покращення доступу до нових методів лікування, які адаптовані до потреб пацієнта задля досягнення максимальної фармакологічної ефективності та безпеки.

Список літературних джерел:

1. Al Ammari M., AlBalwi M., Sultana K. The effect of the VKORC1 promoter variant on warfarin responsiveness in the Saudi Warfarin Pharmacogenetic (SWAP) cohort. *Sci. Rep.* 2020;10:11613.
2. Bukhari N., Azam F., Alfawaz M., Zahrani M. Identifying a Novel DPYD polymorphism associated with severe toxicity to 5-FU chemotherapy in a Saudi patient. *Case Rep Genet.* 2019;2019:5150725.
3. Darwich A.S., Ogungbenro K., Vinks A.A. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons

- from the past and a roadmap for the future. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;101:646–656.
4. Darwich A.S., Ogungbenro K., Vinks A.A. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;101:646–656.
 5. de Velde F., Mouton J.W., de Winter B.C.M., van Gelder T., Koch B.C.P. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol. Res.* 2018;134:280–288.
 6. Fang L., Kim M.J., Li Z. Model-informed drug development and review for generic products: summary of FDA public workshop. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018;104:27–30.
 7. Gal J., Milano G., Ferrero J.M. Optimizing drug development in oncology by clinical trial simulation: Why and how? *Brief Bioinform.* 2018;19:1203–1217.
 8. Gonzalez D., Rao G.G., Bailey S.C. Precision dosing: public health need, proposed framework, and anticipated impact. *Clin. Transl. Sci.* 2017;10:443–454.
 9. Howard M., Barber J., Alizai N., Rostami-Hodjegan A. Dose adjustment in orphan disease populations: the quest to fulfill the requirements of physiologically based pharmacokinetics. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018;14:1315–1330.
 10. Marshall S., Madabushi R., Manolis E. Model-informed drug discovery and development: current industry good practice and regulatory expectations and future perspectives. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2019;8:87–96.
 11. Marsousi N., Desmeules J.A., Rudaz S., Daali Y. Usefulness of PBPK modeling in incorporation of clinical conditions in personalized medicine. *J. Pharm. Sci.* 2017;106:2380–2391.
 12. Neely M. Scalpels not hammers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;101:368–372.
 13. Neely M.N., Kato L., Youn G. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018;62.
 14. Pingault J.B., O'Reilly P.F., Schoeler T., Ploubidis G.B., Rijdsdijk F., Dudbridge F. Using genetic data to strengthen causal inference in observational research. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19:566–580.
 15. Polasek T.M., Shakib S., Rostami-Hodjegan A. Precision dosing in clinical medicine: present and future. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018;11:743–746.

16. Polasek T.M., Rostami-Hodjegan A., Yim D.S. What Does it Take to Make Model-Informed Precision Dosing Common Practice? Report from the 1st Asian Symposium on Precision Dosing. *AAPS J.* 2019;21:17.
17. Polasek T.M., Rostami-Hodjegan A., Yim D.-S. Springer; 2019. What Does it Take to Make Model-Informed Precision Dosing Common Practice? Report from the 1st Asian Symposium on Precision Dosing.
18. Templeton I.E., Jones N.S., Musib L. Pediatric dose selection and utility of PBPK in determining dose. *AAPS J.* 2018;20:31.
19. Wang Y., Zhu H., Madabushi R., Liu Q., Huang S.M., Zineh I. Model-informed drug development: current US regulatory practice and future considerations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;105:899–911.
20. Zhu P., Sy S.K.B., Skerjanec A. Application of pharmacometric analysis in the design of clinical pharmacology studies for biosimilar development. *AAPS J.* 2018;20:40..

АНАЛІЗ ДЕМОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В УКРАЇНІ ЯК КРИТЕРІЮ СУСПІЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я

Ткачова О.В., Бутко Я.О., Міщенко О.Я., Бондарєв Є.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна,

tkachevaov@gmail.com

Резюме. Проаналізовані основні демографічні показники в Україні за останні роки, починаючи з повномасштабного російського вторгнення. Отримані результати показали, що демографічна ситуація в Україні на сьогодні має кризовий характер, про що свідчить різке зниження чисельності населення (на 32%), значні показники смертності, що перевищують народжуваність у три рази, незначна частка дітей (близько 17%) та велика частка осіб, старших за працездатний вік (59%), масштабна міграція населення України за кордон (більше 7 млн.) та зниження у 2023 році на 9 років середньої тривалості життя у чоловіків порівняно з 2020 роком. Негативні демографічні процеси в Україні є несприятливим чинником для подальшого формування та розвитку трудового потенціалу України.

Summary. The main demographic indicators in Ukraine in recent years, starting with the full-scale russian invasion, were analyzed. The results obtained showed that the demographic situation in Ukraine today is in crisis, as evidenced by a sharp decline in the population (by 32%), significant mortality rates exceeding the birth rate by three times, a small share of children (about 17%) and a large share of people over working age (59%), large-scale migration of the Ukrainian population abroad (more than 7 million) and a decrease in the average life expectancy of men by 9 years in 2023 compared to 2020. Negative demographic processes in Ukraine are an unfavorable factor for the further formation and development of Ukraine's labor potential.

Ключові слова: демографічні показники, Україна, народжуваність, смертність, кількість населення в Україні, міграція населення, середня тривалість життя.

Вступ. Одним із основних завдань економічного та соціального розвитку країни є проведення ефективної демографічної політики, спрямованої на збільшення тривалості життя, трудової активності, збереження та зміцнення здоров'я населення. Тому серед медичних показників здоров'я населення важливу роль відіграють демографічні показники.

Демографічні дані використовують у практиці охорони здоров'я з метою:

- 1) оцінки стану здоров'я населення;
- 2) планування заходів у галузі охорони здоров'я;
- 3) складання науково обґрунтованих прогнозів і цілеспрямованої організації медичної допомоги;
- 4) вибору пріоритетів у галузі охорони здоров'я

До задач демографії належать: аналіз статистичних даних про рівні народжуваності і смертності, шлюбів і розлучень, тривалості життя; короткочасні та довгострокові прогнози стану та динаміки руху населення.

Починаючи з початку своєї незалежності Україна зазнала значних втрат населення внаслідок низької народжуваності, високої смертності та міграції українців за кордон. На 1 січня 1993 року населення України складало максимальну чисельність – 52,2 мільйонів. Але, вже станом на 2014 р. населення становило 45,4 млн осіб (87 % від максимального), що відповідає чисельності населення в 1966 році. А станом на 01.01.2022 року за даними Держкомстату кількість населення України становила 41,2 млн., що на 11,2 млн менше, ніж у 1993 році [5].

За прогнозом ООН згідно з середнім рівнем показників народжуваності, кількість населення в Україні до 2100 року може скоротитися до 15,3 мільйонів. Таке вражаюче скорочення чисельності українців не може не шокувати, навіть, якщо це станеться через 75 років [10].

Але, не зважаючи на такий прогноз, за даними Олександра Гладуна, заступника директора з наукової роботи Інституту демографії та проблем якості життя НАНУ, люди все одно будуть приїжджати в Україну, а завдяки цьому чисельність населення буде значно більшою ніж 15 мільйонів [4].

Мета та завдання дослідження. Провести аналіз демографічних показників в Україні за останні роки починаючи з повномасштабного російського вторгнення.

Матеріали та методи дослідження. Для проведеного аналізу демографічних показників використано методи демографічної та соціальної статистики, системи показників, які характеризують демографічні та соціальні процеси, тенденції та закономірності їх розвитку.

Результати та їх обговорення. Підвищена увага вчених до демографічних проблем є закономірною, оскільки в сучасних умовах розвитку економічної системи виникла глибока демографічна криза [4].

Слово «демографія» походить від грецьких слів demos — народ і grapho — описувати. Демографія — це наука про населення, чи статистика населення. Під населенням (народонаселенням) розуміється сукупність людей, об'єднаних спільністю проживання на певній території (країни, регіону) [6].

Предметом демографії є дослідження відтворення населення як сукупності взаємопов'язаних структур і процесів шлюбності, народжуваності, міграції, смертності тощо. Саме ці структури називаються демографічними структурами. Такими є статеві структури (статевий склад), вікові структури (віковий склад), а також шлюбна та сімейна структури (шлюбний та сімейний склад) населення. Саме ці структури, з одного боку, прямо або побічно, впливають на відтворення населення та на його складові (народжуваність, смертність, взяття та припинення шлюбу), а з іншого – самі прямо або опосередковано залежать від цих процесів [6].

Об'єктом демографії є народонаселення – це сукупність людей, яка природно-історично виникла і постійно самовідновлюється внаслідок природної зміни поколінь.

Демографічні показники є одним із визначальних для забезпечення стабільного й безпечного розвитку держави, а проблеми оптимального демографічного розвитку слід розглядати як першочергові інтереси держави, як фактор і водночас як результат її функціонування [6].

Від демографічних характеристик працездатного населення і показників демографічного розвитку залежить розвиток трудового потенціалу і, як результат, величина сукупного національного доходу [6].

Проведений аналіз останніх статистичних даних показав, що в Україні від початку великої війни від 28% до 32% скоротилась народжуваність. У 2023 році в Україні народилося 187 387 дітей. Це на 32% менше, ніж у 2021 році: тоді народилось 273 772 немовляти. За перше півріччя 2024 року в Україні народилось 87 655 дітей, що на 9% менше, ніж за аналогічний період минулого року. Водночас зафіксовано 250 972 смертей. Тобто, показники смертності перевищують показники народжуваності у 3 рази [9, 11].

Загалом скорочення народжуваності в Україні спостерігається з 2013 року. Відтоді й до початку повномасштабної війни щороку народжувалось на 6–7% менше дітей. Слід особливо відзначити вплив на зниження народжуваності погіршення соціально-економічної ситуації — це вагомий чинник, що зумовлює рівні показників народжуваності. За даними соціологічних опитувань більше 40 % жінок вказують на незадовільний матеріальний рівень як причину відсутності бажаної кількості дітей [12].

Ще один чинник спаду народжуваності — незадовільний стан репродуктивного здоров'я жінок. Поширеною є екстрагенітальна патологія — у кожній третій жінки виявляються анемія, хвороби системи кровообігу, сечостатевої системи тощо.

Гострою залишається проблема невиношування вагітності. Однією з головних тенденцій у стані репродуктивного здоров'я населення є аборти, що мають серйозні наслідки для здоров'я жінки.

Для аналізу демографічних процесів важливим є розуміння статевого співвідношення населення. Як бачимо із даних статистики на 100 дівчаток народжується близько 105-106 хлопчиків. Переважання чоловіків спостерігається в молодому віці до 29 років включно, далі в наступних вікових групах скорочення чисельності чоловічого населення відбувається швидшими темпами, особливо у віці 60 років і старших. Збройні конфлікти, унаслідок яких гине переважно демографічно активна частина населення, також впливають на співвідношення чоловіків та жінок [9].

Аналізуючи віковий склад населення, визначають у його структурі питому вагу осіб 0—14, 15—49, 50 років і старших. Це дає можливість визначити тип вікової структури населення. Відповідно до розподілу населення за вказаними віковими групами розрізняють прогресивний, регресивний і стаціонарний типи населення (табл. 1).

Україна відноситься до демографічно «старих» країн світу. За прогнозом Міністерства економіки України, до 2025 р. частка населення у віці 60 років і старше зросте до 30 %.

Таблиця 1. Типи вікової структури населення

Тип вікової структури	Питома вага населення (%)	
	0 -14 років	50 років і старші
Прогресивний	Перевищує	-
Регресивний	-	Перевищує
Стаціонарний	Приблизно однакова	

Збільшення у складі населення осіб похилого віку та пов'язане з цим збільшення їхніх звертань по медичну допомогу висуває перед органами та закладами охорони здоров'я низку важливих проблем, у першу чергу — посилення уваги до вказаних контингентів з боку лікарів первинної медико-санітарної допомоги, у тому числі сімейної медицини, а також необхідність вирішення таких медико-соціальних проблем, як догляд за самотніми, госпіталізація хворих із тривалими хронічними захворюваннями тощо.

В Україні частка громадян віком до 17 років у структурі постійного населення країни тримається на рівні 18,1% (2019 р.) – 17,9% (2021 р.) [5]. Зменшення частки дітей у структурі населення, з одного боку, та збільшення частки осіб старших вікових груп, з іншого, призводить до зростання економічного (демографічного) навантаження на осіб працездатного віку. В Україні поглибився процес старіння населення. Так, якщо на початок 2014 р. особи у віці старшому за працездатний становили 22,7%, то на початок 2024 року – 59% [1, 12].

Отже, Україна відноситься до країн з високим ступенем старіння, у зв'язку зі щорічним зменшенням частки дітей і зростанням частки осіб 60-ти років і старших. Тому демографічне навантаження на осіб працездатного віку є несприятливим причому з року в рік воно зростає - зменшується кількість дитячого та працездатного населення та збільшується кількість осіб пенсійного віку.

Важливим демографічним показником громадського здоров'я є смертність, яка характеризує здоров'я населення з точки зору поширення найтяжчої патології. Зараз в Україні "на одного новонародженого громадянина припадає троє померлих. Це співвідношення є одним з ключових показників демографічної кризи. Для порівняння, у доковідних у 2018-2020 роках на одну дитину припадало двоє померлих" [2].

Для оцінки рівнів загального показника смертності використовується спеціальна шкала: до 10 % низький; 10 – 15 % середній; 15 – 25 % високий; >25 % дуже високий. В Україні за статистичними даними спостерігається високий показник смертності.

Вивчення структури причин смертності дає найбільш повне уявлення про стан здоров'я населення, відображає ефективність заходів, що проводяться органами і установами охорони здоров'я і держави в цілому по оздоровленню

населення. В даний час провідне місце в структурі смертності займають захворювання серцево-судинної системи (60,3%), потім – новоутворення (13,5%). Досить високий відсоток (10%) припадає на смертність від зовнішніх причин (нещасні випадки, травми, отруєння).

Позитивним демографічним показником в Україні є щорічне зменшення смертності немовлят. Так, у 2021 році померло 1971 немовля, що на 0,86 % менше за попередній рік. У 2020 році серед дітей першого року життя померли 1 988 дітей, що на 9,18 % менше за 2019 рік.

Експертами Всесвітнього Дитячого фонду (ЮНІСЕФ) встановлено, що зі зростанням валового внутрішнього продукту (ВВП) смертність немовлят зменшується. Велику роль у заходах щодо зниження смертності немовлят відіграє стан акушерсько-гінекологічної та педіатричної допомоги. Саме забезпеченням належного рівня організації цих видів допомоги в Україні значною мірою пояснюється позитивна тенденція зниження рівня смертності немовлят упродовж багатьох років.

Серед демографічних показників є ще один показник, який використовується для інтегральної оцінки здоров'я населення, — середня очікувана тривалість життя (СОТЖ). Аналіз матеріалів глобальної стратегії ВООЗ «Здоров'я для всіх у ХХТ столітті» свідчить про чіткий взаємозв'язок між СОТЖ і показником ВВП на душу населення [7].

У залежності від значення ВВП на душу населення було відібрано дві групи країн: найбідніші — з показником менше 1000 доларів США — та найбагатші, в яких ВВП на душу населення становив більше 20 000 доларів США (за класифікацією ООН відповідно найменш розвинуті країни та країни з розвиненою ринковою економікою). Серед 26 найбідніших країн СОТЖ для населення в цілому становила 50,6 років. У цій самій групі є 4 країни, де цей показник був нижчим за 40 років (Гвінея-Бісау, Замбія, Мозамбік, Руанда).

У групі країн із середнім ВВП на душу населення понад 20 тис. доларів США показник СОТЖ у цілому становив 78,1, у тому числі для чоловіків - 75,1, для жінок — 81,3 років, що значно перевищує показники найбідніших країн.

Яка ж на сьогодні середня тривалість життя в Україні? За даними аналітиків, через війну скоротилася середня тривалість життя. Зокрема, 2020 року середня тривалість життя чоловіків становила 66,4 року, 2023-го – 57,3 року. Жінки 2020 року в середньому жили 76,2 року, 2023-го – 70,9 року [4, 11].

Війна додала нових чинників, які ще більше погіршують демографічну ситуацію в Україні. Одним з наслідків війни є масштабна міграція населення України за кордон. На 8 листопада 2022 р. понад 7,8 млн українських біженців були змушені залишити Україну, майже 4,7 млн з них отримали тимчасовий захист [3, 8].

Взагалі, демографічна ситуація в Україні сьогодні має кризовий характер. Проявами цього є різке зниження чисельності населення, від'ємним коефіцієнт природного приросту, мала частка молодшої вікової групи (дітей) у віковій структурі. Дещо вищою за середньосвітове значення є частка жінок (54 %) у статевій структурі населення.

За даними Фонду народонаселення ООН, в Україні станом на 2023 рік проживає 36,7 млн людей: 64,6% людей віком від 15 до 64 років; 20,2% людей віком 65+; 15,2% громадян віком до 14 років [8, 12].

Висновки:

1. Демографічна ситуація в Україні має кризовий характер. Проявами цього є різке зниження чисельності населення (на 32%), від'ємним є коефіцієнт природного приросту, незначна частка дітей та велика частка осіб, старших за працездатний у віковій структурі (59%). Дещо вищою за середньосвітове значення є частка жінок (54 %) у статевій структурі населення.
2. Відповідні демографічні процеси в Україні, що значно погіршилися після повномасштабного російського вторгнення, сформували несприятливу з точки зору потреб сучасної економіки вікову структуру населення і є несприятливим чинником для подальшого формування та розвитку трудового потенціалу України.

Список літературних джерел:

1. Баб'як Г.П., Шушпанова П.Г. Демографічні чинники формування та розвитку трудового потенціалу [Електроний ресурс] – Режим доступу: <http://dspace.wunu.edu.ua/bitstream/316497/27106/1/%D0%91%D0%B0%D0%B1%D1%8F%D0%BA%20%D0%A8%D1%83%D1%88%D0%BF%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2.pdf>
2. Бурцева А. Смертність в Україні у 2024 році утричі більша за народжуваність — Оpendатабот [Електроний ресурс] – Режим доступу: <https://suspilne.media/806481-smertnist-v-ukraini-u-2024-roci-utrici-bilsa-za-narodzuvanist-opendatabot/#:~:text>
3. Вплив міграції на соціально-економічну ситуацію в Україні : аналіт. доп. / [В. Потапенко, А. Головка, О. Валевський та ін.] ; за ред. В. Потапенка. – Київ : НІСД, 2023. – 33 с. – <https://doi.org/10.53679/NISS-analytrep.2023.01>
4. Гладун О. В Україні продовжується глибока демографічна криза, названо причини [Електроний ресурс] – Режим доступу: <https://sud.ua/ru/news/ukraine/182371-v-ukrayini-prodovzhuyetsya-gliboka-demografichna-kriza-nazvano-prichini>
5. Державний комітет статистики України [Електроний ресурс] – Режим доступу: <http://ukrstat.gov.ua>.
6. Драган О. І. Демографія : конспект лекцій / О. І. Драган., Т. І. Тертична. – Київ : НУХТ, 2014. – 132 с.
7. Комплексний демографічний прогноз України на період до 2050 р. (колектив авторів) / за ред. чл.-кор. НАНУ, д.е.н., проф. Е.М. Лібанової. – К.: Український центр соціальних реформ, 2006. – 138 с.
8. Кікоть К. Демографічна криза в Україні: мільйони біженців, воєнні втрати та як покращити ситуацію [Електроний ресурс] – Режим доступу: <https://espresso.tv/poyasnuemo-demografichna-kriza-v-ukraini-milyoni-bizhentsiv-voenni-vtrati-ta-yak-pokrashchiti-situatsiyu>
9. Прасад А. Народжуваність в Україні скоротилася на третину від довоєнного рівня. Журнал Forbes Ukraine. 05.08.2024 р. [Електроний ресурс] –

Режим доступу: <https://forbes.ua/news/narodzhuvanist-v-ukraini-skorotilasya-na-tretinu-vid-dovoennogo-rivnya-opendatabot-31012024-18877>

10. Прогноз ООН: у 2100 році населення України скоротиться до 15,3 млн [Електроний ресурс] – Режим доступу: <https://suspilne.media/790237-prognoz-oop-u-2100-roci-naselenna-ukraini-skorotitsa-do-153-mln/>

11. Руда О. Тривалість життя українців скоротилась: скільки живуть і від чого найчастіше помирають [Електроний ресурс] – Режим доступу: <https://tsn.ua/ukrayina/trivalist-zhittya-ukrayinciv-skorotilas-skilki-zhivut-i-vid-chogo-naychastishe-pomirayut-1850764.html#:~:text6>.

12. Соціально-демографічна ситуація в Україні: шляхи подолання наслідків війни [Електроний ресурс] – Режим доступу: <https://niss.gov.ua/news/komentari-ekspertiv/sotsialno-demohrafichna-sytuatsiya-v-ukrayini-shlyakhy-podolannya>

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Трач В.В., Єрмоленко Т.І.

Харківський національний медичний університет

м. Харків, Україна

vv.trach@knmu.edu.ua

Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) або гіпертонічна хвороба (ГХ) – провідний модифікований фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), що має хронічний характер, потребує довготривалого лікування та відповідає за 8,5 мільйонів щорічних смертей у всьому світі від інсульту, ішемічної хвороби серця, ниркової недостатності тощо. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, 1,28 мільярда дорослих людей у віці 30–79 років хворіють на АГ [4]. В Україні, за даними епідеміологічних досліджень, поширеність гіпертонії серед хвороб системи кровообігу в дорослих становить 46,8% [1, с.105]. Згідно з державною статистикою, оприлюдненою компанією Опендатабот, летальність від ССЗ склала 60,2 % – приблизно 430 013 осіб – від загальної кількості смертей – 714 213 [2]. Хронічні стреси, що розвиваються в громадян через підвищений рівень небезпеки з 2022 року, значно збільшують ризики розвитку АГ, а вартість лікарських засобів (ЛЗ) для лікування ГХ на фармацевтичному ринку України зростає через ускладнену логістику та ряд економічних проблем. Тому в умовах обмеженості ресурсів стандартизація медичної та фармацевтичної допомоги посідає важливе місце в системі державного регулювання за допомогою впровадження у практику стандартів діагностики та лікування у вигляді протоколів надання медичної допомоги, формулярів, страхових переліків ЛЗ. Концепцією розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я визначена актуальність наукових розробок з фармакоеконіміки та впровадження сучасних технологій щодо раціонального використання ЛЗ. Особливого значення фармакоеконімічні дослідження набувають в організації лікарського забезпечення хронічних хворих, до яких належать пацієнти з АГ. У світовій практиці, з метою розробки ефективних моделей лікарського забезпечення та раціонального застосування ЛЗ, все частіше застосовуються методи клініко-еконімічного та фармакоеконімічного аналізу [5].

Таким чином, застосування комплексного підходу у вирішенні проблеми ефективності як лікарського забезпечення так і фармакотерапії хворих на АГ має суттєву актуальність та теоретично-практичне значення при проведенні фармакоеконімічних досліджень.

Мета роботи. Провести фармакоеконімічну оцінку застосування лікарських препаратів при ГХ із застосуванням антигіпертензивних препаратів першої лінії, а саме: інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів (БКК). Порівняти вартість схем

лікування з використанням монопрепаратів та ЛЗ, що містять комбінований склад зазначених фармакотерапевтичних груп. Розрахувати мінімізацію витрат лікування АГ та порівняти вартість використаних моделей (монопрепаратів та комбінованих лікарських форм) і вибрати ту модель, яка має найменші витрати.

Матеріали та методи. У ході дослідження було зроблено аналіз вартості препаратів на фармацевтичному ринку України за допомогою спеціалізованого медичного інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних та фармацевтичних вишів – «Щотижневика АПТЕКА», проведено огляд уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України 12 вересня 2024 року № 1581.

Результати та обговорення. Згідно з рекомендаціями УКПМД лікування АГ необхідно розпочинати, застосовуючи максимально переносиму дозу подвійної комбінації препаратів. У разі недосягнення зниження артеріального тиску (АТ) до цільового зазначеним методом одним з варіантів є призначення потрійної комбінації ЛЗ, що містять іАПФ, БКК, діуретик [3].

Ми проаналізували вартість усіх вітчизняних та імпортованих монопрепаратів вказаних фармакотерапевтичних груп, з кількістю 30 таблеток в упаковці, обчислили їхню середню вартість у початкових дозах. Згідно з нашими розрахунками середня вартість ЛЗ, що у якості діючої речовини містять периндоприл (4 мг), індапамід (1,5 мг), амлодипін (5 мг), склала 140,81 грн., 117,44 грн. та 21,07 грн. відповідно. Враховуючи отримані нами результати та орієнтуючись на формулу розрахунку вартості захворювання (ВЗ), ми визначили, що лікування АГ протягом 30 днів шляхом застосування монопрепаратів буде коштувати 279,32 грн. Альтернативою фармакотерапії за допомогою зазначених антигіпертензивних препаратів першої лінії є комбіновані засоби. Середня вартість комбінованих форм вітчизняних та імпортованих ЛЗ з відповідною кількістю таблеток склала 209,19 грн. Скориставшись формулою мінімізації витрат, з'ясували, що застосування комбінованих ЛЗ для зниження АТ протягом 30 днів може заощадити 70,13 грн, що дозволить заощадити кошти пацієнта або держави, залежно від того, хто оплачує лікування, особливо при довготривалому.

Висновки. Згідно з проведеним дослідженням було встановлено, що лікування ГХ комбінованими антигіпертензивними ЛЗ, у складі яких міститься іАПФ, БКК, діуретик, а саме: периндоприл (4 мг), індапамід (1,5 мг), амлодипін (5 мг) зменшить витрати хворого для досягнення цільового АТ протягом 30 днів у порівнянні із застосуванням зазначених монопрепаратів.

Варто зазначити, що застосування комбінованих ЛЗ також підвищує прихильність хворих до терапії що забезпечує ефективність фармакотерапії і запобігає ускладненням через спрощення режиму прийому ліків.

Використання результатів фармакоеконічного аналізу організаціями системи охорони здоров'я дозволяє оптимізувати витрати за рахунок застосування нових, ефективних схем лікування. А також зміщувати

пріоритети від економії коштів при застосуванні дешевих лікарських засобів в лікуванні до пошуку більш ефективних, хоча з першого погляду може бути і дороговартісними схемами, технологіями лікування.

Список літературних джерел

1. Пасько В., Апихтін К. Варіабельність артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу літнього та похилого віку. *Старіння та довголіття. Ageing and longevity*. Харків, 2024. 5 (3). С. 105-112. DOI: <https://doi.org/10.47855/jal9020>
2. Смертність в Україні. URL: <https://opendatabot.ua/open/death-statistics>
3. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)» від 12 вересня 2024 року. № 1581. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-12-09-2024-1581-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-gipertonichna-hvoroba-arterialna-gipertenziya> (дата звернення: 28.10.2024).
4. Hypertension. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
5. Newman T.V., San-Juan-Rodriguez A., Parekh N., et al. Impact of community pharmacist-led interventions in chronic disease management on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review. *Re sSocial Adm Pharm. USA*, 2020.16(9). PP.1155-1165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.12.016>

САМОЛІКУВАННЯ – ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА СВОЄ ЗДОРОВ'Я

Халепа Д. А., Якубенко С. І., Єрмоленко Т. І.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

dakhalepa.2m22@knu.edu.ua, siyakubenko.2m.22@knu.edu.ua

Актуальність. Сьогоднішня наша країна внесла зміни в життя значної кількості українців, зокрема, коли через воєнні дії не має можливості у громадян звернутися до лікаря і отримати необхідну, якісну медичну допомогу у тому числі і лікарські засоби. У зв'язку з цим поширюється самолікування, яке постає проблемою для галузі охорони здоров'я з одного боку, з іншого – люди вимушені піклуватися про себе самостійно.

Експертами ВООЗ позначено, що самолікування – це використання безрецептурних лікарських засобів для профілактики та лікування порушень самопочуття, симптомів, які розпізнано самостійно людиною. Враховуючи сучасний стан розвитку інформаційних технологій, інтеграцію штучного інтелекту у медицину що призвело до підвищення загального рівня обізнаності населення про різні захворювання, способи їх лікування використовуючи лікарські препарати. Але ВООЗ акцентує увагу на відповідальності хворого за власне здоров'я, враховуючи таку позицію, як основну ідею самолікування, Європейською асоціацією безрецептурних препаратів термін «самолікування» замінила на «відповідальне самолікування». Тому під поняттям «відповідального самолікування» розуміється не тільки застосування лікарських препаратів а правильну самодіагностику, самооцінку патологічного стану, адекватну оцінку власного стану в плані можливості самолікування і вибору лікарських засобів.

Таким чином концепція відповідального самолікування набула сьогодні особливої актуальності в нашій країні викликаною військовою агресією.

Мета нашого дослідження полягала у проведенні аналізу лікарських препаратів, які використовуються споживачами для самолікування.

Методи дослідження. Для проведення опитування споживачів, які прийняли участь у дослідженні, нами було створено опитувальник із 12 запитань. Прийняло участь у опитуванні 44 респондента. Для розрахунків результатів використовували MS Excel 2010.

Результати. Респондентів що прийняли участь у дослідженні було поділено за віком: до 18 років – 4,5%, від 19 до 24 років – 56,8 %, від 25 до 34 років – 0%, від 35 до 44 років 9,1%, від 45 до 54 років 22,7%, від 55 років і більше – 6,8%. За результатами нами було виділено 19 груп лікарських засобів за фармако-терапевтичною класифікацією, які застосовують респонденти в лікуванні. Дослідження показало як розподілився вибір того чи іншого лікарського препарату у залежності від фармако-терапевтичної групи: антибіотики – склали 25 % від загальної кількості; знеболюючі – 84,1 %; протизапальні – 38,6 %; антидепресанти – 2,3 %; гіпотензивні – 13,6%;

седативні та снодійні засоби – 11,4 %; вітаміни та дієтичні добавки – 40,9 %; кардіопрепарати – 11,4 %; засоби від нежиттю – 50 %; ліки від болю в горлі – 61,4 %; противірусні засоби – 34,1 %; препарати для лікувань захворювань дихальної системи – 15,9 %; препарати для лікування шкірних захворювань – 18,2 %; протигрибкові – 18,2 %; препарати для лікування цукрового діабету – 4,5 %; препарати для лікування печінки – 6,8 %; препарати для лікування нирок – 13,6 %; препарати для лікування шлунку – 20,5 %; препарати для лікування підшлункової залози – 9,1% від загальної кількості.

Дуже часто населення використовує «самолікування» як чинник швидкого рішення проблеми через інтенсивну зайнятість в професійній сфері або для особистої незалежності від медичної системи взагалі. Тому нами було внесено до опитувальника питання, чим обумовлений вибір того чи іншого лікарського засобу. Результати показали наступне, що на вибір препарату для лікування впливали: відгуки інших – 59,1 %; власний позитивний досвід – 27,3 %; рекомендації лікаря – 9,1 %; реклама – 4,5 %. Нами було проаналізовано які саме лікарські засоби респонденти самостійно призначають собі і отримали наступний результат: парацетамол – 8,53 %, ібупрофен – 8,53 %, нурофен – 6,20 %, дезлоратодин – 5,43 %, панкреатин – 4,65 %, німесулід – 4,65 % респондентів, інші 14 лікарських засобів склали менше 1 %.

Таким чином, результати показали, що тільки 9,1 % респондентів приймають ліки за призначенням лікаря, більша ж частина приймає рішення застосувати той або інший препарат під впливом інших чинників. Але фармацевтична наука і промисловість сьогодні прогресує дуже великими кроками і на фармацевтичному ринку з'являються все нові лікарські засоби що впливає на безконтрольне їх використання. Тому, коли громадяни використовуючи практику самолікування звертаючись за ліками до аптеки, тоді безумовно зростає роль фармацевта при виборі того або іншого препарату при здійсненні фармацевтичної опіки.

Висновки. Вдалою практикою «відповідальне самолікування» може бути тоді, коли людина володіє знанням та усвідомлює відповідальність за себе, власне здоров'я. Кожна людина має бути обізнана, в якому випадку можна самостійно лікуватися, а в якому необхідно звертатися до лікаря. Бо самолікування, навіть і відповідальне не можливо розглядати як альтернативу лікуванню під наглядом професійного лікаря.

Список літератури.

1. Самолікування. Як не зашкодити самому собі? | Блоги БДМУ. БДМУ | Головна сторінка. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/7255-samolikuвання-ya-ke-ne-zashkoditi-samomu-sobiss/>
2. Концепція відповідального самолікування. Організація фармацевтичної опіки. StudFiles. URL: <https://studfile.net/preview/14265445/page:5/>
3. Self-Medicating for Pain: A Public Health Perspective - PubMed / Liliana Rogozea et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32618602/>
4. Ризики та наслідки самолікування: Держлікслужба. URL: https://www.dls.gov.ua/for_subject/ризики-та-наслідки-самолікування/

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА СТАН НИРКОВИХ КАНАЛЬЦІВ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Чорна Н.С.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
chornans71@ukr.net

На сьогодні у світі проблемою залишається ускладнення цукрового діабету, мікро- та макроангіопатії. До мікроангіопатій належить розвиток гломерулонефриту. При цьому вражаються клубочки нирок.

Дослідження стану нирок щурів, у яких викликаний алоксаном цукровий діабет розвивався 3 місяці, показало, що вражаються не тільки клубочки нирок, а також каналці.

З 8 тварин контрольної патології у 5 спостерігали виразні ураження каналців нирок, у 3 тварин середні. У більшості тварин в проксимальних частинах нефронів та висхідних частинах петель Генле спостерігали відкладення глікогену. При відкладанні глікогену у епітеліальних клітинах нефронів відбувалась деформація каналців нефронів. Відкладення глікогену спостерігали як у коротких петлях субкапсулярної та інтрамедіарної зони кіркової речовини, так і в довгих петлях мозкової речовини, які відносяться до юкстагломерулярних. У частини тварин спостерігали ознаки жирової дистрофії нефроцитів, невеликі вогнища дезорганізації кіркових каналців.

У тварин, які на тлі цукрового діабету отримували густий екстракт з листя берез бородавчастої у дозі 7 мг/кг, виразне ушкодження каналців нирок спостерігалось тільки у 1 тварини, середнє у 3 тварин, а у 4 тварин слабке, або дуже слабке ураження. На тлі препарату порівняння «Канефрон» в дозі 20 мг/кг виразне ураження каналців нирок спостерігалось у 3 тварин, середнє у 1 тварини, та слабке, або дуже слабке у 4 тварин.

Отже, густий екстракт з листя берези бородавчастої, розроблений в Національному фармацевтичному університеті, є перспективним препаратом для запобігання уражень нирок при цукровому діабеті.

Секція 3. Інноваційні підходи до підвищення якості фармакотерапії з позиції доказової медицини.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Щокіна К.Г., Музика Т.Ф., Петрушова Л.О.

Харківський інститут медицини та біомедичних наук, м. Харків, Україна

asya@ukr.net

У структурі захворюваності провідне місце посідають захворювання серцево-судинної системи, як-от, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), тахіаритмії тощо. Тому оптимізація терапії серцево-судинних захворювань є актуальною проблемою медицини та фармакології. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) є одними з препаратів першого вибору для лікування серцево-судинних хвороб. БКК мають широкий спектр фармакологічної дії, багато років з успіхом використовуються в медицині та добре відомі практичним лікарям. Основою фармакодинаміки БКК є їх здатність розслабляти гладенькі м'язи стінок артерій та артеріол і тим самим знижувати загальний периферичний опір судин. Однак не можна забувати, що БКК, як і будь-який лікарський засіб (ЛЗ), мають і побічні ефекти. Проблема побічних дій ліків на сьогодні є дуже гострою. У зв'язку з цим актуальним є аналіз побічних реакцій (ПР) БКК та пошук шляхів їх мінімізації.

Метою роботи було дослідити асортимент БКК на фармацевтичному ринку України, провести аналіз типових ПР БКК, оцінити клінічну ефективність та рівень безпеки препаратів цієї групи на основі даних доказової медицини та визначити шляхи мінімізації їх ПР.

Для проведення дослідження ми використовували державний реєстр лікарських засобів України за 2024 р. та довідник лікарських препаратів Компендіум. Ми проаналізували інформацію про ПР на БКК, на які були надіслані карти-повідомлення із закладів охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області протягом останніх п'яти років. Інформацію про ПР збирали методом пасивного фармаконагляду (методом спонтанних повідомлень) з карт-повідомлень про ПР препарату під час його медичного застосування. Для оцінки клінічної ефективності та безпеки БКК використано відомі бази даних доказової медицини: CochraneLibrary, TripDatabase, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші.

За результатами дослідження встановлено, що на ринку України зареєстровано 65 БКК. 59 з них містять похідні дигідропіридину. За кількістю торгових назв переважають препарати амлодипіну (38). Аналіз карт-повідомлень із зазначенням випадків ПР за 5 років показав, що більшість ПР у вигляді набряків нижніх кінцівок, почервоніння та висипу на шкірі, свербіж, тахіаритмії, нудоти, діареї, запору зафіксовано при застосуванні ЛЗ, які містять амлодипін. Ці ПР не вимагали додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідності пацієнтів. Вищезазначене можна пояснити тим, що препарати амлодипіну є лідерами українського фармацевтичного ринку. Ці ЛЗ є найбільш затребуваними і популярними серед лікарів і споживачів. За даними

систематичних оглядів встановлено, що БКК широко застосовуються в терапії серцево-судинних захворювань. Вони є препаратами першого вибору в осіб похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією, поєднанням АГ та ІХС, гіпертрофією лівого шлуночка, ураженням периферичних артерій тощо. Типовими побічними ефектами похідних дигідропіридину згідно даних літератури є гіпотензія, набряки нижніх кінцівок і рефлекторна тахіаритмія. Аналіз даних доказової медицини дозволив визначити основні напрямки підвищення рівня безпеки БКК та мінімізації/попередження їх ПР. Так, одним із способів мінімізації ПР амлодипіну є використання його S-енантіомеру. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту S-амлодипіну достатньо вдвічі менші дози препарату, що знижує імовірність побічних ефектів. Більш тривалий ефект S-амлодипіну порівняно з рацематом амлодипіну також сприяє зниженню ризику рефлекторної тахікардії. Тобто S-амлодипін є більш безпечною та довготривалою альтернативою рацемату амлодипіну. Використання ізольованого S-амлодипіну замість рацемічної суміші дає змогу зменшити необхідну дозу та, відповідно, знизити ризик ПР.

Другим напрямком підвищення ефективності та безпеки БКК є призначення препаратів останнього покоління. Так, наприклад, одним із найефективніших антигіпертензивних засобів сьогодні є фелодипін. Його фармакодинаміка характеризується високоселективним впливом на периферичні судини, і цей вплив у сто разів сильніший, ніж дія на міокард. Важливе місце в терапії АГ посідає лерканідипін (похідне дигідропіридину третього покоління), який має унікальну фармакокінетику, характеризується високою ліпофільністю та максимальною судинною селективністю. Доведено, що лерканідипін також проявляє нефропротекторні властивості, оскільки, на відміну від інших БКК, препарат розширює не лише аферентні, але й еферентні артеріоли. Лерканідипін є високоефективним у пацієнтів з АГ, поєднаною з хронічною нирковою недостатністю. Наступним напрямком підвищення безпеки БКК є також їх поєднання з антигіпертензивними ЛЗ інших фармакологічних груп. Застосування комбінованих препаратів, до складу яких входять компоненти з різними механізмами дії, фармакокінетику та фармакодинаміку, є одним із перспективних напрямків профілактики ПР. Це дозволяє знизити дозу ліків і зменшити або запобігти розвитку їх побічних ефектів. Найбільш ефективним, наприклад, є комплексне застосування БКК з інгібіторами АПФ або тіазидними/тіазидоподібними діуретиками.

Таким чином, визначено, що БКК посідають важливе місце у структурі фармацевтичного ринку України, їм належить 14% асортименту всіх ЛЗ, що впливають на серцево-судинну систему. Найчастішими побічними ефектами БКК є гіпотензія, набряки нижніх кінцівок і рефлекторна тахіаритмія. Встановлено основні напрямки зменшення ризику ПР БКК, такі як вибір препаратів останнього покоління, поєднання БКК з антигіпертензивними ЛЗ інших фармакологічних груп. Стосовно амлодипіну, застосування S-енантіомеру амлодипіну, перш за все, ізольованого S-амлодипіну замість рацемічної суміші надасть змогу суттєво знизити ризик його ПР.

HISTOMORPHOLOGICAL STUDY OF THE LIVER STATE OF RATS WITH EXPERIMENTAL CARBON TETRACHLORIDE HEPATITIS AND TREATMENT WITH NARROW-LEAVED LAVENDER EXTRACTS

Bogatyrova O.O., Naboka O.I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

elena.bogatyrova@live.com

Introduction. This work is a continuation of the cycle of works on the pharmacological study of extracts of narrow-leaved lavender. Among the substances that are part of the studied extracts are: terpenoids (linalool, linalyl acetate and traces of 1,8-cineole), flavonoids (hyperoside, isoquercitrin) and hydroxycinnamic acids (rosmarinic, chlorogenic). At the next stage of in-depth study of the pharmacodynamics of the above-mentioned lavender extracts, their effect on the course of chronic carbon tetrachloride hepatitis in rats was investigated.

The aim of the work. In this series of experiments, we conducted a histomorphological study of the liver condition of experimental rats and the effect of lavender extracts on the background of chronic carbon tetrachloride hepatitis in rats.

Materials and methods. The morphostructure of the liver of rats with an initial weight of 160-190 g was studied, which were subcutaneously injected with a 50% oil solution of carbon tetrachloride (CTC) at a dose of 0.2 ml/100 g twice a week for 6 weeks; similar organs of rats that, against the background of CTC administration, received narrow-leaved lavender extracts obtained by extraction with a water-ethanol solution of 40 and 70% at doses of 50 mg/kg and 100 mg/kg daily, or comparison preparations silyborat a dose of 100 mg/kg or quercetin at a dose of 50 mg/kg. Histomorphological study of the biomaterial was carried out by standard light microscopy methods.

Results and discussion. According to the results of the studies, it was found that against the background of CTC administration in animals, hydropic and fatty dystrophy of hepatocytes of varying severity were recorded. The infiltrate cells destroyed the boundary layer and penetrated the parenchyma. Significantly increased apoptosis of hepatocytes was observed. At the same time, various stages of apoptotic changes were observed - from the initial ones (chromatin margination, hyperchromatosis, pyknosis, karyorrhexis) to the final ones - formed Councilman bodies, which were pushed out of the hepatic beam into the lumen of the sinusoid, where they underwent phagocytosis. Significant mitosis of hepatocytes was recorded.

The administration of narrow-leaved lavender extract, obtained by extraction with a 70% aqueous-ethanol solution, corrects the hepatotoxic effect of CTC. Against the background of the use of this extract at doses of 50 and 100 mg/kg in 80% of rats, the severity of apoptosis and mitosis in cells was reduced, there were no signs of dystrophy, hepatolysis, small foci of hepatocyte necrosis, round-cell infiltration of part of the triads without destruction of the boundary plate and penetration of infiltrate cells into the parenchyma were observed.

The administration of lavender extracts at doses of 50 and 100 mg/kg showed a hepatoprotective effect. This is indicated by the absence or narrowing of zones of hepatocyte dystrophy, coagulation and lytic necrosis, a decrease in vacuolization, mononuclear infiltration of portal tracts, and the preservation of the initial stage of apoptotic changes. Quercetin prevented the development of hepatocyte dystrophy in 60% of rats. The drug reduced the level of apoptosis (single hepatocytes with chromatin margination and nuclear pyknosis were registered, residual apoptotic bodies in the lumen of the sinusoid), but did not affect the level of mitoses in the cells. The administration of silybor significantly improved the microscopic picture of the liver of most rats, however, small foci of hepatocyte necrosis, mononuclear infiltration of part of the triads were recorded, sometimes with a violation of the integrity of the boundary plate and the penetration of cells into the parenchyma of the lobule. Single apoptotic hepatocytes were also observed.

Conclusions. The results of the studies indicate a high level of hepatoprotective activity of narrow-leaved lavender extracts. The studied extracts correct the hepatotoxic effect of CTC and promote the restoration of hepatocytes. Lavender extracts at doses of 50 and 100 mg/kg were superior to quercetin ($p < 0.05$) and not inferior to silybor in terms of the expressiveness of the reduction in the number of foci of hepatolysis, necrosis and fatty dystrophy.

Section 3. Innovative approaches to improving the quality of pharmacotherapy from the standpoint of evidence-based medicine

CHOLINE BIOSENSOR FOR ASSESSING INFLAMMATORY PROCESSES

¹Julija Razumiene,¹Vidute Gureviciene, ¹Ieva Sakinyte-Urbikiene, ²Liubov Galuzinska, ²Igor Seniuk, ²Dmytro Lytkin

¹ Vilnius University, Vilnius, Lithuania

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Julija.razumiene@gmc.vu.lt

Summary

It is a relation between various inflammation processes and the activity of enzymes belonging to the esterase family. This relationship highlights the importance of their potential applications as markers for investigating inflammation processes. The ability to control this enzymatic activity is also essential for examining the efficacy of drugs. This study presents the first results of developing a rapid esterase evaluation technique using a reagent less amperometric choline biosensor. The enzyme choline oxidase immobilized in the biosensor membrane was an element that ensured high analysis selectivity. The biosensor's efficacy was demonstrated via choline content in hepatitis-type inflammation.

Keywords: inflammation monitoring; choline biosensor; choline oxidase; esterase activity; hepatitis.

Introduction

As a rule, the inflammatory response involves several steps, including tissue destruction, disrupting blood flow, and the proliferation of cellular elements, each of which aims to repair the damaged area [1-4]. In recent decades, a clear connection between various inflammation processes and the activity of enzymes belonging to the esterase family has been demonstrated. Esterases are enzymes also involved in drug metabolism known to be reduced in frail older people. The mechanism for this is not well understood [5]. This relationship highlights the importance of their potential applications as markers for investigating inflammation processes. Determining the starting point of the inflammatory process and predicting its dynamics are very important, not only in acute circumstances involving organ transplantation or implantation but also for the investigation of the efficacy of drugs.

This study presents a rapid esterase evaluation technique using a reagentless amperometric biosensor. The activity of esterase can be effectively assessed by quantifying the concentration of the product, choline, generated during the catalyzed reaction. The enzyme choline oxidase (ChOx) immobilised in the biosensor membrane was an element that ensured high analysis selectivity. The biosensor's efficacy was examined to monitor esterase activity in a model type of inflammation - hepatitis. Modern electrochemical biosensors offer a simpler, cost-effective, and sensitive alternative to traditional methods [6]. The efficacy of the biosensor was assessed in monitoring esterase activity during a hepatitis model of inflammation.

The goal and objectives of the research

The **goal** is to create a rapid and reliable tool for determining esterase activity in biological media.

Objectives: to develop and characterize an amperometric choline biosensor.

To use a choline biosensor to assess esterase activity in model inflammation cases.

Research's materials and methods

Choline oxidase (EC 1.1.3.17, 17 U/mg) from *Arthrobacter globiformis* was purchased from Sigma. Hydrogen peroxide (30%, v/v aqueous solution), choline chloride, and bovine serum albumin (V fraction) (BSA) were obtained from Sigma. Glutaraldehyde 25% was obtained from Merck KGaA. Semipermeable terylene membrane, 12 μM thickness, 0.4 μM diameter of pore were obtained from the Institute Joint Institute of Nuclear Research. The body fluid samples from mice were obtained from the National University of Pharmacy, Ukraine.

A 0.02 M phosphate buffer solution (PBS) was prepared by mixing stock solutions of KH_2PO_4 and Na_2HPO_4 . All other chemicals were of analytical grade and used without further purification. All aqueous solutions were prepared with distilled water.

The layer consisting of 5 μL of a solution comprising ChOx, BSA, and glutaraldehyde was formed on the inner surface of the ring-fixed semipermeable terylene film (working area Ø 2.4 mm) by creating a membrane. Subsequently, it was maintained at 4 °C for a period of 12 hours. The enzymatic membrane was mechanically affixed to the Pt electrode's surface, forming a biosensor. Chronoamperometric measurements were conducted with a custom-made potentiostat (Vilnius University, Life Sciences Centre, Institute of Biochemistry), utilizing a conventional three-electrode electrochemical cell comprising a platinum auxiliary electrode, a saturated Ag/AgCl reference electrode, and the biosensor as the working electrode. These measurements were conducted in a 1.65 mL thermostated electrochemical cell at 20°C. The current-time responses of the biosensor to multiple concentrations of choline and H_2O_2 were monitored at a working potential of 0.6 V versus Ag/AgCl in a stirred PBS buffer solution (pH 7.2). In assessing body fluid samples of mice, 50 μL of samples were added to the cell.

To simulate inflammation, we recreated the model of acute toxic tetrachloromethane hepatitis. Hepatitis is an acute or chronic inflammation of the liver caused by various factors: intoxication with household substances, poisons, drugs, alcohol, autoimmune, and infectious processes. To simulate inflammation, we recreated the model of acute toxic tetrachloromethane hepatitis was reproduced by the method of O. V. Stefanov [7]. The study was conducted at the Biomedical Research Laboratory of the Educational and Research Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy.

The study was conducted following the Law of Ukraine «On Medicinal Products» and in accordance with the requirements of the SEC of the Ministry of

Health of Ukraine for preclinical trials, taking into account the provisions of Directive 86/609/EC of the European Parliament and of the Council of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 «On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes» (Protocol of the Commission on Bioethics of the National Academy of Sciences No. 14 of 10.04.2024)

The experiments were carried out on white outbred male rats weighing 0.22-0.25 kg, divided into two days groups of 6 animals each: intact control - animals without pathology; pathology control - animals with model pathology (tetrachloromethane hepatitis).

Liver pathology was modeled by a single intragastric injection of a 50 % oil solution of tetrachloromethane at a dose of 0.8 ml per 100g of animal weight for two days with a 24-hour interval in the control pathology group. Animals were withdrawn from the experiment on the third day in compliance with the rules of bioethics, anesthetized by decapitation under thiopental anesthesia, and blood was collected for research.

Results and their discussion

This study gave special attention to creating a reagentless amperometric biosensor using the enzyme choline oxidase (ChOx) from *Arthrobacter globiformis* (EC 1.1.3.17). Choline oxidase catalyzes the oxidation of choline to betaine aldehyde (Figure 1). This reaction produces a secondary product, H_2O_2 . The amount of H_2O_2 produced is directly proportional to the amount of choline and is a base of action of usual ChOx-based biosensors. As seen from the inset of Figure 1, the biosensor responses are fast, which allows for a fast analysis.

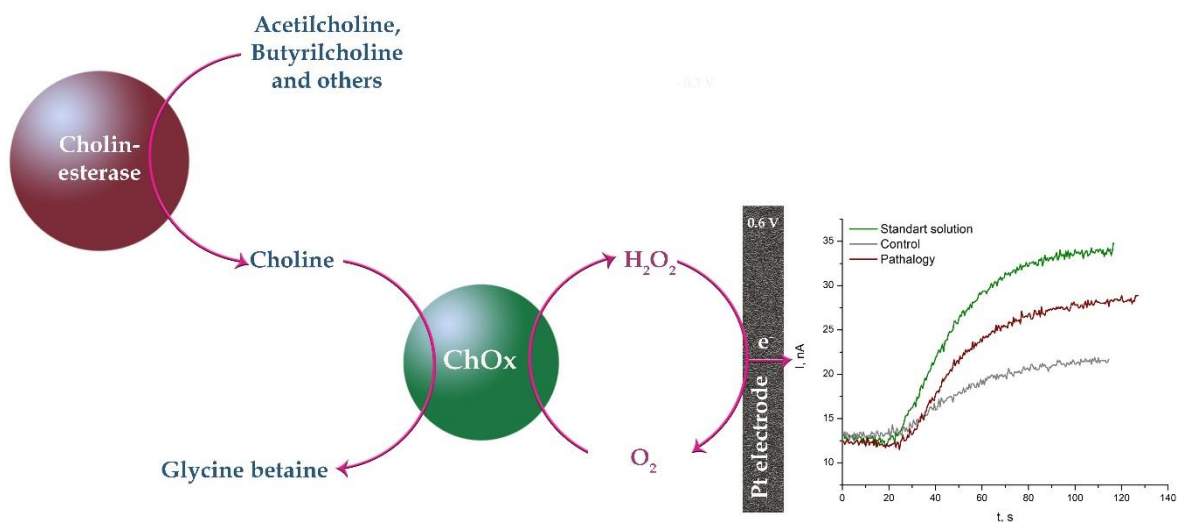


Figure 1. Principle of detecting choline esterase activity based on the amperometric action of the choline biosensor and its current-time responses.

In fact, an efficient H₂O₂ oxidation or reduction on the electrode surface of such biosensors is crucial since, finally, the anodic or cathodic current of H₂O₂ generated in this process will be proportional to the esterase activity in the sample. Therefore, at the beginning of the study, the effectiveness of H₂O₂ oxidation using the proposed biosensor was investigated. Figure 2 illustrates the calibration curve of the biosensor for choline detection.

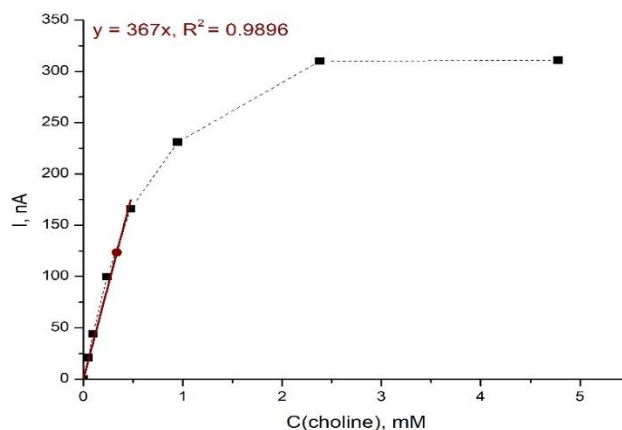


Figure 2. Dependence of steady-state current density (I) on choline concentration, measured under potentiostatic conditions at + 0.6 V vs Ag/AgCl in a stirred PBS, pH 7.2, 20 °C.

The data shows that H₂O₂ oxidation is highly efficient (sensitivity 367nA/mM) at a potential of 0.6 V in a PBS of pH 7.2. This pH value was chosen so there would be no difference between the pH value of the medium in the electrochemical cell and the tested serum added. However, ChOx activity increases towards alkalinity (data not shown); therefore, if necessary, the sensitivity of the analysis can be increased by increasing the pH of the buffer solution.

Stability and repeatability studies are demonstrated in Figure 3. The coefficient of variation (CV) calculated for responses to 0.1 mM of choline was 0.5% (Figure 3, left), which reveals the reliable performance of the biosensor over the course of two weeks (Figure 3, right).

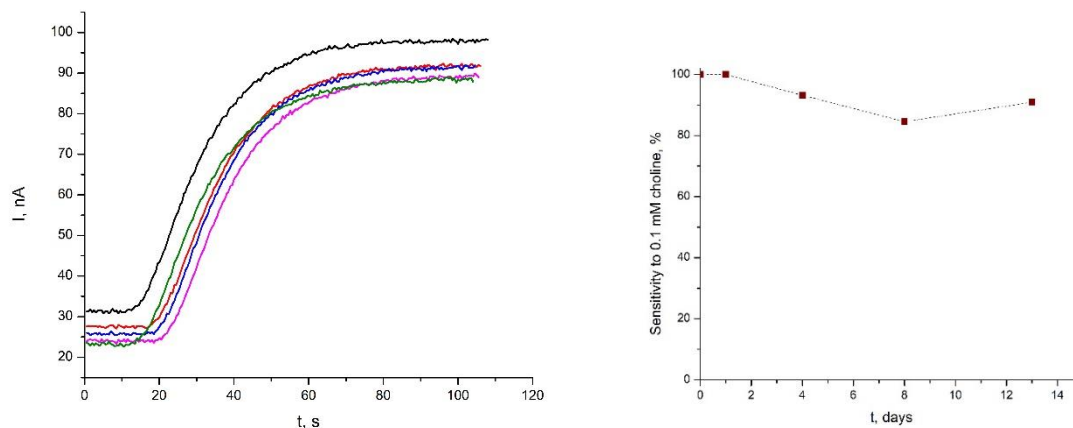


Figure 3. Repeatability (left) and stability (right) of the choline biosensor.

Blood serum samples from control and hepatitis-infected rats were analysed to clarify the differences in choline concentrations in the absence and presence of an inflammatory process. Hepatitis is an acute or chronic inflammation of the liver caused by various factors: intoxication with household substances, poisons, drugs, alcohol, autoimmune and infectious processes. Figure 4 clearly demonstrates that lower choline concentrations were found in the serum of the control rats than in the diseased rats.

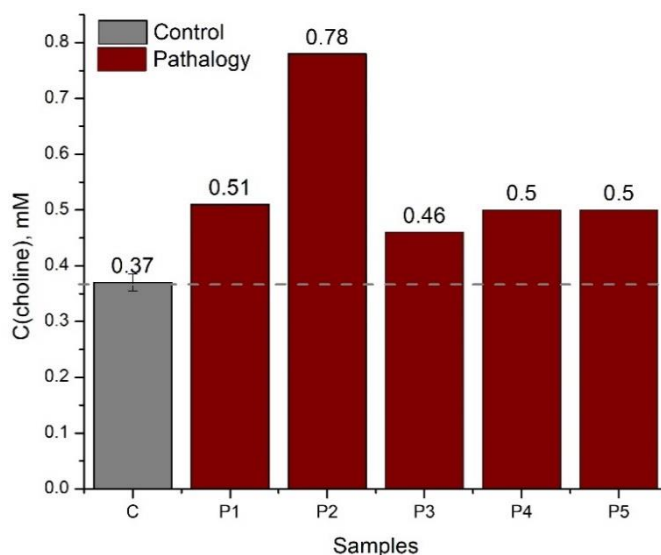


Figure 4. Concentrations of choline in blood serum samples were obtained using a choline biosensor at + 0.6 V vs. Ag/AgCl in a stirred PBS, pH 7.2, 20 °C.

Preliminary studies show that all diseased rats had higher choline concentrations than controls. The choline amount varied from 0.46 to 0.79 mM for diseased rats, while in controls, choline concentration did not exceed 0.37 mM.

The analysis of biological samples such as blood serum has been reliably performed using this biosensor thanks to the additional discriminatory layer used in its design, which prevents the penetration of substances other than H₂O₂ towards the electrode.

Conclusions

The ChOx biosensor showed rapid response, appropriate stability, and sensitivity to choline. Since choline is a product of esterase-catalyzed reactions, the activity of esterases can be evaluated via choline release. The choline-type biosensors that monitor esterase activity could be biomarkers for assessing inflammation dynamics.

This is also very relevant for studying the pharmacological action of drugs with the expected anti-inflammatory effect. To establish the anti-inflammatory effect of the drugs under study, it is desirable to monitor changes in the concentration of inflammatory markers in the biological fluids of laboratory animals with reproducible

pathology in both acute and chronic inflammation. The new choline biosensor can quickly determine the concentration of inflammatory markers in biological fluids and evaluate and adjust treatment with a new investigational drug. The study requires a small volume of biological fluid for analysis, so laboratory animals are not withdrawn from the experiment to obtain test samples. Still, small portions of blood serum or urine are obtained for dynamic studies.

Further studies are needed, including a bigger set of esterases acting in a wider variety of inflammations.

Acknowledgment

The study was funded by the Research Council of Lithuania (LMTLT) under the The Lithuanian–Ukrainian Cooperation Programme in the Fields of Research and Technologies (Project contract No is S-LU-24-12).

References

1. Rossaint J., Margraf A. Inflammation und perioperative Organfunktionen. *Der Anaesthesist*. 2021. No. 70(1). P. 83-92. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00886-4>
2. Sreedhar R., Watanabe K., Arumugam S. In *Japanese Kampo Medicines for the Treatment of Common Diseases: Focus on Inflammation*. Elsevier: Japan, 2017. P. 23-29.
3. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Perioperative Inflammation. *Der Anaesthesist*. 2019. No. 7. P. 421-427. <https://doi.org/10.1007/s00101-019-0596-9>.
4. Macovei L.A., Birsan M., Teodor V. I., Cristofor A. C., Ioanid N., Rezus E. On the Role of Chemical and Molecular Biology in Inflammation Research. *Revista De Chimie*. 2017. No. 68(4). P. 786-8.
5. Hubbard R. E., O'Mahony M. S., Calver B. L., Woodhouse K. W. Plasma esterases and inflammation in aging and frailty. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. No. 64. P. 895–900. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0499-1>.
6. Abou-Hatab K., Ganeshalingam K., O'Mahony M.S., Giurani F., Patel S., Woodhouse K. The effect of community-acquired pneumonia on plasma esterases in older people. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2001. No. 57(1). P. 55-60. doi: 10.1007/s002280000259.
7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О. В. Стефанов. – Київ: Авіцена; 2001. 528 с

Section 1. Modern directions and ways of improving the quality of medical and pharmaceutical education

DEVELOPMENT OF PRESENTATION SKILLS AS AN ASPECT OF THE EDUCATIONAL PROCESS AND A WAY TO IMPROVE THE QUALITY OF MEDICAL EDUCATION

Krainenko O.V., Petrova O.B.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,
ov.krainenko@knmu.edu.ua, ob.petrova@knmu.edu.ua

Statement of the problem. Acquiring professional competencies and acquiring appropriate knowledge and skills have become interwoven with the need to foster a system of extra competencies that meet contemporary standards in the subject area. This also concerns the development of professionally oriented communicative competencies of a future specialist. Exquisite conditions should be created in the framework of the educational process at higher education medical institutions. Practical activity requires the introduction of some learning technologies in the learning process that may attract the students' attention, and help them develop the following skills: critical thinking, emotional intelligence, ability to socialize, and management skills.

In the time of worldwide online education and the broad use of digital technologies, involving students during distance learning in various online educational projects, training, webinars, and seminars has become an indispensable part of the educational process.

The objective of the work is to highlight the relevance of the development of medical students' skills to make captivating and appealing presentations.

Material and Methods. The work uses the method of a systematic approach to the study of the reflection of the issues that arise while developing presentation skills in the educational process in medical universities elucidated in the articles published recently in the scientific literature on the topic.

Results and discussion. To present information quickly, clearly, and in a smart way, to be able to design its structure has become extremely important. Therefore, medical students have to master different techniques and be ready to use them in class, during the defense of projects, discussion of case histories, etc.

The general survey of the rules as to how to make your presentation fruitful, encouraging, and attractive, proposed by James A. Baker, Philip Bourne, and Mark Fowler, has shown that when presenting a material some tips should be taken into consideration. They all agree that the speaker (presenter) must have a deep understanding of the material he has to present, be concentrated on the idea he has to deliver to the audience, be aware of the technologies, use appropriate visual material, and effectively structuralize the content. The knowledge and the messages of the speaker are to be converted in a clear and concise manner.

All the above-mentioned presentation tips should be exercised by the students when making presentations during online classes. Furthermore, that could be a good

idea for the formative assessment of a student's knowledge of some piece of material. These are sure to help the medical students grasp the material they learn much better than just drilling numerous pages trying to memorize the whole bulk. Logical structuralizing of the necessary content for the presentation slides would benefit the students more advantageously.

Of late the brisk five-minute presentations have become even more popular. Concise content improves readability and helps the audience quickly understand the key points of the material presented. This makes students to be selective about the content they choose for the slides. Besides, it is important not only what the student tells, but the way and the style in which the material is presented. The appropriate wording is rather beneficial. Slides with less text make more space, making them more visually appealing. They are concise though no less informative.

Presentations are a great way to teach students to practice all the aspects of the language they speak (vocabulary, grammar, phonetics). They become more self-confident. Presentation skills are helpful when socializing, and teach the student to be patient and tolerant which is crucial for effective communication between a doctor and a patient and will contribute to the development of "soft skills".

Conclusions. Finally, we may conclude that formation and development of presentation skills, which are an integral part of "soft skills" are highly relevant and prove the effectiveness of training medical students. The introduction of such educational technologies into the educational process determines the effectiveness of the training of medical students, on which the success of the future doctors largely depends, as well as the quality of medical education.

Section 3. Innovative approaches to improving the quality of pharmacotherapy from the standpoint of evidence-based medicine

THE MANIFESTATION OF KEY CHARACTERISTICS OF SCIENTIFIC RESEARCH, EXAMINATION, CONCERN, INNOVATIVE APPROACHES OF THE USE OF CAR-T CELLS IN MEDICINE AND SOME CLINICAL POTENTIAL STANDPOINTS IN GENERAL

¹⁻¹⁰Nodar Sulashvili, ¹⁰Margarita Beglaryan, ¹Luiza Gabunia, ¹Nana Gorgaslidze, ¹¹Magda Davitashvili, ¹⁰Ada (Adel) Tadevosyan, ¹²Vira Kravchenko, ^{8,13}Nato Alavidze, ¹³Nino Abuladze, ¹³Ketevani Gabunia, ¹Marika Sulashvili, ¹²Igor Seniuk, ^{4,7}Tamar Okropiridze, ¹Marina Giorgobiani, ^{1,4}Lali Patsia

¹Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

²Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

³Sulkhan-Saba Orbeliani University, Tbilisi, Georgia

⁴International School of Medicine of Alte University, Tbilisi, Georgia

⁵Shota Meskhia Zugdidi State University, Zugdidi, Georgia

⁶School of Medicine of David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁷School of Health Sciences of University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁸East European University, Tbilisi, Georgia

⁹Tbilisi Humanitarian Teaching University, Tbilisi, Georgia

¹⁰Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

¹¹Telavi State University, Telavi, Georgia

¹²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

¹³Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

n.sulashvili@ug.edu.ge

Summary

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy has emerged as a revolutionary approach in immunotherapy, offering significant promise for the treatment of certain cancers, particularly hematologic malignancies. The scientific examination of CAR-T cells focuses on their ability to modify a patient's T cells to target and eliminate cancer cells with precision. This therapy has shown remarkable clinical success but also raises several critical concerns regarding its safety, efficacy, and broader application in clinical practice. This paper delves into the key characteristics of CAR-T cell therapy, including its mechanism of action, development, and clinical outcomes. It highlights the challenges faced in manufacturing, patient eligibility, side effects such as Cytokine Release Syndrome (CRS) and neurotoxicity, and issues related to immune evasion and tumor relapse. Furthermore, the study explores the clinical correlations of CAR-T cell therapy in real-world settings, evaluating its success rates, limitations, and future directions in cancer treatment. The manifestation of these concerns underscores the need for ongoing scientific and clinical investigation to optimize CAR-T cell therapies,

enhance their safety profiles, and expand their application to a wider range of cancers. This paper also discusses potential strategies to address these challenges and improve the accessibility and affordability of CAR-T cell treatments globally. CAR-T cell therapy has proven to be a groundbreaking advancement in cancer treatment, offering a highly targeted approach to immunotherapy with impressive clinical outcomes, particularly for hematologic malignancies. However, despite its significant potential, several key concerns and challenges remain that hinder its widespread use and effectiveness. These include manufacturing complexities, high costs, potential side effects such as Cytokine Release Syndrome (CRS) and neurotoxicity, issues with patient eligibility, and the risk of immune evasion by tumors. Addressing these challenges is essential for maximizing the therapeutic benefits of CAR-T cells. Future research efforts should focus on improving the scalability and affordability of CAR-T therapies, enhancing their safety profiles through better management of side effects, and expanding their applicability to solid tumors. Additionally, innovations in CAR-T cell engineering, including the development of multi-target and universal CAR-T cells, hold great promise in overcoming some of the current limitations. As CAR-T therapy continues to evolve, it is crucial that researchers, clinicians, and policymakers work collaboratively to ensure that this promising treatment becomes more accessible, efficient, and effective for a broader patient population. With continued advancements and addressing the key scientific and clinical concerns, CAR-T cell therapy has the potential to revolutionize cancer care, offering long-term, durable remission for patients and significantly improving survival rates across various cancer types.

Keywords: Use, car-t cells, medicine, clinical correlation, general.

Introduction:

Aim of the research was to study and analyze key characteristics of scientific examination and concern in the use of car-t cells in medicine and clinical correlation in general. The characterization of CAR-T cell products involves evaluating their phenotype, genotype, and functional attributes using techniques such as flow cytometry, PCR-based assays, and cytotoxicity assays. Long-term stability studies assess product viability, potency, and cytokine secretion profiles across different storage conditions to determine shelf-life and facilitate product logistics. Biomarkers serve as crucial tools in the field of cancer immunotherapy, aiding in patient selection and treatment optimization. In the context of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, biomarkers play a significant role in predicting treatment response, identifying potential toxicities, and guiding personalized treatment approaches. Predictive biomarkers in CAR-T cell therapy commonly center on the profiles of tumor antigen expression. The selection of target antigens plays a crucial role in treatment outcomes, with higher and more consistent expression levels correlating with better response rates. The tumor microenvironment (TME) significantly influences CAR-T cell activity. Biomarkers reflecting TME features, such as immune cell infiltration, cytokine profiles, and expression of inhibitory molecules, offer insights into the immunosuppressive nature of the TME and its effects on CAR-T cell

effectiveness. Patients with an inflamed TME, marked by abundant effector T cells and low expression of inhibitory molecules like PD-L1, tend to respond better to CAR-T cell therapy. CAR-T cells demonstrate bystander killing effects, where nearby tumor cells without the target antigen are eradicated via a phenomenon called antigen spreading. This process is triggered by the release of cytokines and the presentation of tumor antigens by antigen-presenting cells (APCs), resulting in the activation of the body's own immune effector cells against the tumor cells. CAR-T cells exhibit strong antitumor capabilities, they can face resistance mechanisms within the tumor microenvironment. The immunosuppressive cell populations like regulatory T cells (Tregs) and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), as well as inhibitory cytokines such as transforming growth factor-beta (TGF- β) and interleukin-10 (IL-10). The resistance mechanisms, strategies involve employing combination therapies with immune checkpoint inhibitors, cytokine modulators, and targeted therapies aimed at disrupting immunosuppressive pathways. CAR-T cell therapy has revolutionized cancer treatment by harnessing the power of the immune system to target and eliminate tumor cells [1-3]

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy represents a groundbreaking approach in immunotherapy, specifically in the treatment of cancers such as hematological malignancies. By genetically modifying a patient's own T cells to express receptors specific to cancer cell antigens, CAR-T therapy offers a potent means of harnessing the body's immune system to fight against tumors. Since its approval, CAR-T cell therapy has demonstrated impressive efficacy in treating certain forms of leukemia and lymphoma, heralding a new era of cancer treatment. However, despite its potential, the use of CAR-T cells in immunotherapy raises several scientific, clinical, and practical challenges that need to be addressed to fully optimize and broaden its application [4-5].

The discussion aims to explore the distinctive features of CAR-T cell therapy, including its mechanism of action, therapeutic benefits, and the scientific innovations behind its development. Furthermore, it delves into the key challenges associated with the use of CAR-T cells, such as issues with scalability, toxicity, patient eligibility, and the complexities of immune resistance. Understanding these challenges is crucial to advancing CAR-T therapies and ensuring their effectiveness and safety across a wider patient population. As this innovative treatment evolves, it holds the promise of revolutionizing cancer care, but overcoming its existing limitations will require ongoing research, technological advancements, and collaboration across multiple scientific disciplines [6-7].

The regulatory landscape and market access for chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy are critical aspects that shape the development, approval, and commercialization of these innovative treatments. This chapter provides an overview of the regulatory pathways, challenges in market access, and considerations for global disparities in accessing CAR-T cell therapy. Despite regulatory approval, reimbursement challenges pose significant barriers to patient access to CAR-T cell therapy. The high cost of manufacturing, limited clinical evidence, and uncertainty regarding long-term outcomes contribute to reimbursement hurdles faced by

healthcare payers. Reimbursement decisions often involve complex assessments of cost-effectiveness, budget impact, and societal value. To address these challenges, manufacturers may engage in value-based pricing agreements, outcome-based reimbursement models, and negotiations with payers to ensure adequate reimbursement for CAR-T cell therapies. Despite regulatory approval, reimbursement challenges pose significant barriers to patient access to CAR-T cell therapy. The high cost of manufacturing, limited clinical evidence, and uncertainty regarding long-term outcomes contribute to reimbursement hurdles faced by healthcare payers. Reimbursement decisions often involve complex assessments of cost-effectiveness, budget impact, and societal value. To address these challenges, manufacturers may engage in value-based pricing agreements, outcome-based reimbursement models, and negotiations with payers to ensure adequate reimbursement for CAR-T cell therapies [8-9].

Global disparities in access to CAR-T cell therapy highlight broader issues related to healthcare equity and affordability. While CAR-T cell therapies have received regulatory approval in regions like North America and Europe, access remains limited in many low- and middle-income countries (LMICs) due to factors such as cost, infrastructure limitations, and regulatory barriers. Addressing these disparities requires collaborative efforts among stakeholders, including governments, pharmaceutical companies, non-governmental organizations (NGOs), and international agencies, to facilitate technology transfer, capacity building, and financial assistance programs [10-11].

While regulatory agencies such as the FDA and EMA play pivotal roles in evaluating safety and efficacy, reimbursement challenges and global disparities in access pose significant hurdles. Addressing these challenges requires collaborative efforts among stakeholders to ensure equitable access to these life-saving therapies for patients worldwide. Ethical considerations and societal implications surrounding chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy are paramount in shaping the discourse on access, equity, and patient autonomy. This chapter delves into the ethical dilemmas, financial toxicity, informed consent, and equity issues associated with CAR-T cell therapy. Ensuring equitable access to CAR-T cell therapy remains a significant challenge, particularly in low- and middle-income countries (LMICs) where healthcare resources are limited. Disparities in access stem from various factors, including high treatment costs, infrastructure limitations, and regulatory barriers. Addressing these disparities requires collaborative efforts among governments, pharmaceutical companies, and international organizations to implement financial assistance programs, technology transfer initiatives, and capacity-building efforts in LMICs [12-13].

Informed consent is a cornerstone of ethical medical practice and is particularly pertinent in the context of CAR-T cell therapy, given its novel and potentially risky nature. Patients must be adequately informed about the benefits, risks, and uncertainties associated with CAR-T cell therapy to make autonomous decisions about treatment. Moreover, the dynamic nature of informed consent necessitates ongoing communication between healthcare providers, patients, and caregivers

throughout the treatment process, including discussions about potential adverse events, treatment response, and long-term effects [14-16].

The high cost of CAR-T cell therapy poses significant financial burdens on patients, healthcare systems, and payers. Financial toxicity, characterized by the economic hardship experienced by patients and families due to healthcare expenses, may lead to treatment non-adherence, bankruptcy, and decreased quality of life. Addressing financial toxicity requires innovative reimbursement models, value-based pricing agreements, and advocacy for insurance coverage and government subsidies to ensure that all eligible patients have access to CAR-T cell therapy without facing financial ruin [17-19].

Equity in clinical trial participation is essential to ensure that diverse patient populations are represented in CAR-T cell therapy research. However, disparities in trial participation based on factors such as race, ethnicity, socioeconomic status, and geographic location persist. Barriers to participation include lack of awareness, language barriers, mistrust of the medical system, and logistical challenges. Increasing diversity in clinical trials requires proactive recruitment strategies, community engagement initiatives, and culturally sensitive approaches to address barriers and promote inclusivity [20-21]

As chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy continues to evolve, future directions and emerging technologies hold the promise of further enhancing efficacy, safety, and accessibility. This chapter explores the potential of next-generation CAR-T cell therapies, combination approaches, gene editing technologies, and the integration of predictive modelling and artificial intelligence (AI) in advancing the field [22-23].

Next-generation CAR-T cell therapies aim to overcome existing limitations by incorporating novel designs, engineering strategies, and targeting mechanisms. Advances in CAR construct design, such as the incorporation of additional costimulatory domains or switchable receptors, offer enhanced T cell activation, persistence, and tumor targeting. Furthermore, the development of universal CAR-T cells, engineered to evade immune rejection and exhibit broad antigen specificity, holds promise for off-the-shelf therapies with improved accessibility and scalability. Combination therapies involving CAR-T cell therapy and other treatment modalities, such as checkpoint inhibitors, targeted therapies, and conventional cytotoxic agents, offer synergistic effects and complementary mechanisms of action. By leveraging the immune modulatory properties of checkpoint inhibitors or the targeted cytotoxicity of small molecule inhibitors, combination approaches aim to overcome tumor immune evasion mechanisms, enhance CAR-T cell trafficking and persistence, and broaden the applicability of CAR-T cell therapy across diverse cancer types and disease stages [24-25].

Advancements in gene editing technologies, particularly CRISPR-Cas9, present new opportunities for precision genome engineering in CAR-T cell therapy. CRISPR-based approaches enable precise modification of T cell genomes to enhance CAR expression, disrupt inhibitory signaling pathways, or introduce safety switches for controlled cell elimination. Additionally, gene editing techniques facilitate the

generation of allogeneic CAR-T cells with improved safety profiles and off-the-shelf availability by eliminating alloreactivity and mitigating graft-versus-host disease (GVHD) risks [26-28].

The goal and objectives of the research

Aim of the research was to study the key characteristics in the use of car-t cells in medicine and clinical correlation in general.

Research's materials and methods

The material of the article was the revised data from scientific publications, which were processed, analyzed, overviewed and reviewed by generalization and systematization. Research studies are based on a review/overview assessment of the development of critical visibility and overlook of the modern scientific literature. Use the following databases (for extensive literature searches to identify some issues of features of using of car-t cells in immunotherapy): PubMed, Scopus, Web of Science, Clinical key, Tomson Reuters, Google Scholar, Cochrane Library, and Elsevier Foundations. The methodology for discussing the scientific issues and features of CAR-T cell immunotherapy involves a systematic approach to review, analyze, and synthesize current knowledge in this rapidly evolving field.

The methodology employed in the exploration of CAR-T cell therapy's features, challenges, and potential is designed to encompass a comprehensive and multi-disciplinary approach. This includes an in-depth review of existing literature, a critical analysis of clinical trials and case studies, laboratory research on CAR-T cell development, and interviews with leading experts in the field. The goal is to synthesize current scientific knowledge, identify gaps, and propose areas of future research and improvement in CAR-T therapy.

1. Literature Review

The first step in this methodology involves conducting a systematic literature review to gather existing knowledge on the use of CAR-T cells in immunotherapy. This review focuses on peer-reviewed journals, clinical trial reports, and meta-analyses that examine various aspects of CAR-T cell therapy. The literature review is structured to cover:

- Scientific foundations: The mechanisms behind CAR-T cell development, engineering, and activation.
- Therapeutic indications: The types of cancers currently treated with CAR-T cells, including hematologic malignancies and research into solid tumors.
- Clinical outcomes: Efficacy data from clinical trials, survival rates, remission statistics, and adverse effects.
- Challenges and limitations: Manufacturing complexities, toxicity issues, patient eligibility, and immune escape mechanisms.
- Future directions: Emerging trends in CAR-T therapy, including next-generation CAR-T cells, combination therapies, and innovations in gene-editing technologies.

2. Clinical Trial Analysis

To evaluate the current state of CAR-T therapy in clinical settings, a detailed analysis of pivotal clinical trials will be conducted. This will focus on FDA-approved CAR-T therapies such as Kymriah (tisagenlecleucel) and Yescarta (axicabtagenequiloleucel) for hematological malignancies, as well as ongoing trials investigating CAR-T for solid tumors. Data from these trials will be analyzed to assess:

- Efficacy: The success rates in treating specific cancers, including complete response and progression-free survival rates.
- Toxicity and adverse events: The frequency and severity of side effects such as cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity.
- Patient outcomes: Considerations of patient demographics, cancer stage, and prior treatments that affect CAR-T therapy's success.

3. Laboratory Research and Innovation

In addition to analyzing clinical data, laboratory research focusing on the development and enhancement of CAR-T cell therapy will be reviewed. Key areas of interest include:

- CAR-T cell engineering: Research into novel CAR designs, such as dual-target CAR-T cells, armored CAR-T cells, and CAR-T cells engineered to overcome tumor immune evasion mechanisms.
- Cell expansion and production techniques: Innovations aimed at improving the efficiency of CAR-T cell manufacturing, reducing costs, and increasing scalability. This includes research on "off-the-shelf" CAR-T cells or universal CAR-T therapies that do not require patient-specific customization.
- Enhancing CAR-T persistence: Strategies to increase the longevity of CAR-T cells in the patient's body, improving their long-term efficacy and reducing the need for repeated infusions.

4. Expert Interviews and Case Studies

To provide insights into real-world clinical application and the challenges clinicians face in CAR-T therapy, interviews with oncologists, immunologists, and cell therapy specialists will be conducted. These interviews will aim to gather qualitative data on:

- Clinical decision-making: Factors influencing the selection of CAR-T cell therapy for individual patients, such as tumor type, comorbidities, and overall health.
- Challenges in patient management: Practical issues encountered during CAR-T infusion, monitoring for adverse effects, and managing the risk of relapse or immune escape.
- Advocacy and policy considerations: Insights into the regulatory landscape, cost barriers, and insurance considerations that affect the accessibility of CAR-T therapy.

Results and Discussion

1. Manufacturing Complexity and Cost

One of the biggest challenges of CAR-T therapy is the **complexity of its production process**. Each treatment is **personalized**, requiring the collection of a patient's T cells, followed by genetic modification and expansion in the lab before re-infusion. This **customized process** is labor-intensive and time-consuming, which drives up the cost of treatment significantly. The need for specialized manufacturing facilities also limits the scalability of CAR-T therapies, making them inaccessible to a large number of patients. **Cost-efficiency** is a major hurdle, especially in healthcare systems that face budget constraints.

2. Toxicity and Side Effects

While CAR-T therapy has demonstrated impressive efficacy, it is **not without its risks**. Two of the most significant and potentially life-threatening side effects are **Cytokine Release Syndrome (CRS)** and **Neurotoxicity**. CRS occurs when CAR-T cells activate a rapid release of inflammatory cytokines, leading to fever, organ failure, and in some cases, death. Neurotoxicity can manifest as confusion, seizures, and encephalopathy, affecting the patient's cognitive and neurological functions. Managing these side effects is critical to ensuring the safety of CAR-T cell therapies, as **proper monitoring and treatment protocols** are required during and after administration.

3. Patient Eligibility and Response Variability

Not all patients are suitable candidates for CAR-T therapy, and **eligibility** depends on a variety of factors, including the patient's overall health, prior treatments, and the type and stage of cancer. **Older patients** or those with certain comorbidities may not tolerate CAR-T therapy as well. Furthermore, **response variability** is a challenge, as not every patient will respond positively to the treatment, even within the same cancer type. Some tumors may have **mutations or variations** that prevent CAR-T cells from targeting them effectively. The development of **immune resistance**—where the tumor evades detection or the CAR-T cells lose their effectiveness over time—remains a critical obstacle.

4. Immune Evasion and Relapse

An important challenge in CAR-T therapy is the issue of **immune evasion** by the tumor. Cancer cells may adapt or downregulate the expression of the specific antigen targeted by the CAR-T cells, rendering the therapy ineffective. **Tumor heterogeneity** also means that not all cancer cells within the tumor will necessarily express the target antigen, leading to incomplete eradication and **relapse**. Researchers are working on **multi-target CAR-T cells** that can target different antigens simultaneously, as well as combining CAR-T therapy with other treatments like **checkpoint inhibitors** to overcome these challenges.

5. Scalability for Solid Tumors

While CAR-T therapy has shown great promise in treating **hematologic malignancies** like leukemia and lymphoma, its effectiveness in treating **solid tumors** remains limited. Solid tumors present several unique challenges, such as **tumor microenvironments** that suppress immune cell activity, and **difficulty in targeting tumor-specific antigens** without affecting normal cells. Unlike blood cancers, which

are easier to reach and target, solid tumors are often surrounded by barriers that make CAR-T cell penetration more difficult. As a result, expanding CAR-T therapy to treat solid tumors remains a significant hurdle.

6. Long-Term Persistence and Efficacy

Another challenge is ensuring the **long-term persistence** of CAR-T cells in the patient's body. For CAR-T therapy to be effective in the long term, the engineered T cells must continue to survive, proliferate, and attack cancer cells. However, these cells may lose their **efficacy** over time due to factors like **immune exhaustion** or the development of regulatory mechanisms that limit their activity. Research is focused on improving the **persistence and durability** of CAR-T cells to ensure that they continue to provide therapeutic benefits long after the initial infusion.

7. Regulatory and Accessibility Issues

The **regulatory framework** for CAR-T therapy is still evolving. Different countries have varying standards for approval, which can complicate the global accessibility of CAR-T therapies. Furthermore, there are concerns about the **equity** of access to CAR-T therapies. Due to their high cost and the complexity of their administration, **patients in lower-income regions** may not have access to these treatments. Regulatory agencies, healthcare providers, and pharmaceutical companies must work together to find solutions to make CAR-T therapy more accessible to a wider range of patients.

8. Ethical Considerations

As with any cutting-edge treatment, **ethical issues** surrounding CAR-T therapy are also important. The **personalized nature** of CAR-T therapy raises questions about **informed consent**, especially when patients are asked to make decisions about experimental treatments. Moreover, **equity in healthcare** remains a concern, as CAR-T treatments are still primarily available in wealthier countries, creating disparities in access. The cost and complexity also raise questions about the fairness of resource allocation in healthcare systems.

CAR-T cells exert their anti-cancer impacts through diverse mechanisms, such as direct cell killing, release of cytokines, and attracting immune cells. When they encounter tumor cells displaying specific antigens, CAR-T cells activate various actions to eradicate cancerous cells and prompt tumor shrinkage. Direct cytotoxicity is achieved through the secretion of cytolytic substances like perforin and granzymes, as well as the presentation of death receptor ligands like Fas ligand (FasL) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), which trigger apoptosis in targeted cells.[16] Additionally, CAR-T cells exhibit activation-induced cell surface markers such as CD107a (LAMP-1), signaling degranulation and cytolytic function [29-30].

Apart from their direct cytotoxic effects, CAR-T cells release pro-inflammatory cytokines like interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-2 (IL-2). These cytokines play a crucial role in stimulating the recruitment and activation of immune cells within the tumor microenvironment. By fostering the influx of innate immune cells like macrophages and natural killer (NK) cells, these cytokines enhance the antitumor immune response through

mechanisms such as antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and phagocytosis [31-32].

CAR-T cells demonstrate bystander killing effects, where nearby tumor cells without the target antigen are eradicated via a phenomenon called antigen spreading. This process is triggered by the release of cytokines and the presentation of tumor antigens by antigen-presenting cells (APCs), resulting in the activation of the body's own immune effector cells against the tumor cells. Although CAR-T cells exhibit strong antitumor capabilities, they can face resistance mechanisms within the tumor microenvironment. These include immunosuppressive cell populations like regulatory T cells (Tregs) and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), as well as inhibitory cytokines such as transforming growth factor-beta (TGF- β) and interleukin-10 (IL-10). To counteract these resistance mechanisms, strategies involve employing combination therapies with immune checkpoint inhibitors, cytokine modulators, and targeted therapies aimed at disrupting immunosuppressive pathways [33-34].

The pathophysiology of CRS revolves around the activation of CAR-T cells, prompting the release of cytokines, which in turn triggers systemic immune activation and endothelial dysfunction. CRS severity is associated with the expansion of CAR-T cells and the extent of tumor burden, with elevated rates noted in patients with more extensive disease [35-36].

Neurotoxicity, termed as immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), represents an additional potentially severe complication of CAR-T cell therapy, marked by neurological manifestations like confusion, aphasia, seizures, and encephalopathy. While the pathophysiology of neurotoxicity remains inadequately elucidated, it is believed to entail endothelial activation, disruption of the blood-brain barrier, and neuro inflammation mediated by cytokines. Neurotoxicity typically arises simultaneously with cytokine release syndrome (CRS) or shortly thereafter, implying shared underlying mechanisms. Nonetheless, neurotoxicity can also present autonomously from CRS, underscoring the diverse nature of toxicities associated with CAR-T cell therapy. The management of neurotoxicity necessitates vigilant neurological surveillance and swift intervention to forestall advancement toward critical conditions like cerebral edema and seizures. Corticosteroids and anti-epileptic drugs might be employed to alleviate neuro inflammation and manage seizure activity, while intensive supportive measures such as sedation and mechanical ventilation might be warranted in severe instances. In general, addressing CAR-T cell-associated toxicities demands a multidisciplinary strategy, entailing tight cooperation among oncologists, intensivists, neurologists, and supportive care experts. This collaborative approach aims to enhance patient outcomes and diminish treatment-related adverse effects and mortality rates [37-38].

The process begins with the engagement of CAR-T cells with target antigens on tumor cells, triggering intracellular signaling cascades. This activation induces the secretion of various cytokines, creating a localized inflammatory environment within the tumor microenvironment.

The systemic spread of pro-inflammatory cytokines results in a widespread inflammatory response, affecting multiple organ systems. This can lead to fever, hypotension, tachycardia, and, in severe cases, organ dysfunction. CRS exhibits a spectrum of clinical manifestations, ranging from mild to severe. Fever, a hallmark symptom, is often accompanied by hypotension, tachycardia, and respiratory distress. Severe CRS may progress to multi-organ dysfunction, necessitating prompt intervention. On-target, off-tumor toxicities occur when CAR-T cells recognize and attack target antigens expressed on normal tissues, leading to unintended adverse effects. Understanding the underlying mechanisms is crucial for mitigating these toxicities. The expression patterns of target antigens play a pivotal role in determining the occurrence of on-target, off-tumor toxicities. Antigens with low or restricted expression on normal tissues are less likely to induce off-tumor effects [39-40].

Immunological cross-reactivity between target antigens on tumor cells and similar antigens expressed on normal tissues can result in unintended recognition and subsequent toxicity. This phenomenon underscores the importance of antigen selection in CAR-T cell therapy. On-target, off-tumor toxicities manifest as a spectrum of adverse events, ranging from mild to severe. Prompt recognition and targeted management are essential for minimizing patient morbidity and optimizing treatment outcomes [41-42].

Secondary malignancies, such as lymphoproliferative disorders and myelodysplastic syndromes, represent rare but serious long-term complications of CAR-T cell therapy. Close surveillance and early intervention are critical for optimizing patient outcomes. Cell harvesting for CAR-T cell therapy usually entails apheresis or leukapheresis methods aimed at extracting peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from individuals. The optimization of apheresis variables, including flow rate and volume, is essential to enhance cell production while minimizing patient discomfort and potential adverse effects [43-44].

Ensuring effective activation of CAR-T cells and the development of a memory phenotype are crucial for sustaining long-lasting antitumor responses. Techniques to boost memory formation encompass adjusting culture media constituents, manipulating cytokine signaling pathways, and optimizing metabolic programming to support prolonged CAR-T cell persistence and activity.[66]

Quality control measures are vital to guarantee the safety, effectiveness, and uniformity of CAR-T cell products. Release testing evaluates product identity, purity, viability, and functional activity based on predetermined criteria. It's crucial to validate manufacturing processes and analytical methods to ensure consistency and adherence to regulatory standards [45-46].

The characterization of CAR-T cell products involves evaluating their phenotype, genotype, and functional attributes using techniques such as flow cytometry, PCR-based assays, and cytotoxicity assays. Long-term stability studies assess product viability, potency, and cytokine secretion profiles across different storage conditions to determine shelf-life and facilitate product logistics [47-48].

Biomarkers serve as crucial tools in the field of cancer immunotherapy, aiding in patient selection and treatment optimization. In the context of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, biomarkers play a significant role in predicting treatment response, identifying potential toxicities, and guiding personalized treatment approaches. Predictive biomarkers in CAR-T cell therapy commonly center on the profiles of tumor antigen expression. The selection of target antigens plays a crucial role in treatment outcomes, with higher and more consistent expression levels correlating with better response rates. Various techniques, including immunohistochemistry, flow cytometry, and molecular profiling, are utilized to evaluate antigen expression on tumor cells. For instance, in B-cell malignancies, CD19 has been a prime target due to its consistent expression on malignant B cells, leading to notable clinical responses [49-50].

The tumor microenvironment (TME) significantly influences CAR-T cell activity. Biomarkers reflecting TME features, such as immune cell infiltration, cytokine profiles, and expression of inhibitory molecules, offer insights into the immunosuppressive nature of the TME and its effects on CAR-T cell effectiveness. Patients with an inflamed TME, marked by abundant effector T cells and low expression of inhibitory molecules like PD-L1, tend to respond better to CAR-T cell therapy. Conversely, an immunosuppressive TME may impair CAR-T cell function and result in treatment resistance [51-52].

Tumor tissue profiling encompasses analyzing biopsy specimens to assess tumor heterogeneity, antigen expression patterns, and immune cell infiltration within the tumor microenvironment (TME). Techniques such as next-generation sequencing (NGS) and single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) offer comprehensive insights into genetic alterations, tumor neoantigens, and immune cell composition. By integrating tumor tissue profiling with peripheral blood immune phenotyping, patient stratification and prediction of treatment response can be improved [53-54].

Personalized medicine approaches aim to optimize CAR-T cell therapy outcomes by considering patient-specific factors. Human leukocyte antigen (HLA) typing facilitates donor selection for allogeneic CAR-T cell therapy, reducing the risk of graft-versus-host disease (GVHD) and enhancing treatment efficacy. Antigen matching ensures the specificity of CAR-T cells towards tumor cells while minimizing off-target toxicities. Additionally, selecting target antigens based on patient-specific tumor characteristics improves treatment specificity and efficacy [55-56].

Biomarker-guided treatment algorithms combine molecular profiling, imaging techniques, and clinical indicators to customize CAR-T cell therapy plans for each patient. By utilizing predictive biomarkers such as tumor antigen expression and characteristics of the tumor microenvironment (TME), these algorithms categorize patients into groups with varying probabilities of response and risk of adverse effects. This personalized strategy enhances treatment effectiveness and reduces the occurrence of unwanted events [57-58].

The integration of predictive modelling and artificial intelligence (AI) holds tremendous potential in optimizing CAR-T cell therapy outcomes and personalized

treatment strategies. Machine learning algorithms analyses complex datasets, including patient demographics, genetic profiles, tumor characteristics, and treatment responses, to identify predictive biomarkers, treatment algorithms, and patient-specific dosing regimens. By leveraging AI-driven predictive modelling, clinicians can enhance treatment efficacy, minimize adverse events, and tailor therapy to individual patient needs [59-60].

In light of the evolving landscape of CAR-T cell therapy, are proposed to optimize clinical practice and policy: **Enhanced Patient Selection:** Implementing comprehensive biomarker profiling and patient stratification strategies is essential to identify the most suitable candidates for CAR-T cell therapy. This involves analyzing various biomarkers related to tumor biology, immune status, and treatment history to determine which patients are most likely to benefit from this innovative treatment approach. By employing advanced molecular and immunological techniques, healthcare providers can tailor CAR-T cell therapy to individual patients, optimizing treatment outcomes and minimizing potential risks. This personalized approach ensures that resources are allocated efficiently and that patients receive the most appropriate and effective care for their specific circumstances. **Multidisciplinary Care:** Forming multidisciplinary teams composed of oncologists, immunologists, hematologists, and supportive care specialists is crucial for delivering comprehensive patient care throughout the CAR-T cell therapy journey. These teams collaborate to provide holistic care, including pre- and post-treatment monitoring, management of adverse events, and supportive care interventions. By leveraging the expertise of various healthcare professionals, patients can receive personalized and integrated care that addresses their unique needs and maximizes treatment outcomes while minimizing complications. **Continued Surveillance:** Establishing long-term surveillance programs is essential to monitor treatment outcomes, late toxicities, and relapse patterns in patients receiving CAR-T cell therapy. This involves developing standardized monitoring guidelines and establishing registries to systematically collect and analyses data over time. These programs enable healthcare providers to track patient progress, identify potential long-term effects of therapy, and optimize patient care strategies accordingly. By implementing robust surveillance initiatives, we can ensure the ongoing safety and effectiveness of CAR-T cell therapy and improve patient outcomes [61-62].

Ensuring equitable access to CAR-T cell therapy for all eligible patients, regardless of socioeconomic status or geographical location, is crucial. This can be achieved through advocating for innovative reimbursement models and value-based pricing agreements that align the cost of therapy with its clinical benefits. Additionally, fostering international collaborations and sharing best practices can help address disparities in access and affordability. By prioritizing patient needs and promoting fair distribution of resources, we can work towards making CAR-T cell therapy accessible to all who can benefit from it [63-64].

Multiple myeloma is a plasma cell neoplasm characterised by the clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow. Despite recent advances in treatment, including novel targeted therapies and immune modulatory agents,

many patients with multiple myeloma experience relapse or refractory disease. CAR-T cell therapy targeting B-cell maturation antigen (BCMA) has emerged as a promising treatment modality for these patients. Clinical trials investigating BCMA-targeted CAR-T cell therapies, such as idecabtagenevicleucel (Abecma) and ciltacabtageneautoleucel (Cilta-cel), have reported high response rates and durable remissions in patients with heavily pretreated disease. Notably, long-term follow-up data from clinical trials have demonstrated sustained responses and durable disease control in a subset of patients, highlighting the potential for CAR-T cell therapy to provide long-term benefit in relapsed or refractory multiple myeloma [10, 29].

Despite the success of CAR-T cell therapy in hematologic malignancies, its application in solid tumors has been more challenging due to tumor heterogeneity, antigen escape mechanisms, and immunosuppressive tumor micro-environments. Solid tumors present unique challenges for CAR-T cell therapy, including the lack of ideal tumor-specific antigens, limited T cell infiltration into solid tumors, and immunosuppressive factors within the tumor microenvironment. However, ongoing research efforts are focused on addressing these challenges through innovative CAR designs, combination therapies, and strategies to enhance T cell trafficking and persistence within solid tumors [1,8,19].

Numerous clinical trials are underway to evaluate the safety and efficacy of CAR-T cell therapy in various solid tumor types, including glioblastoma, pancreatic cancer, and ovarian cancer. These trials employ novel CAR constructs targeting tumor-specific antigens, such as EGFRvIII, mesothelin, and MUC16, with the aim of improving tumor recognition and enhancing anti-tumor immune responses. Early-phase clinical data from these trials are awaited to determine the feasibility and clinical benefit of CAR-T cell therapy in solid tumors. Real-world data and long-term follow-up studies will be essential to assess the durability of responses and long-term outcomes in patients with solid tumors treated with CAR-T cell therapy [15, 29, 47].

Mechanism of Action and Features of CAR-T Cells

CAR-T cell therapy involves the genetic modification of a patient's T cells to express a chimeric antigen receptor (CAR), which is designed to recognize specific antigens present on the surface of tumor cells. The engineered T cells are then infused back into the patient, where they actively seek out and attack the cancer cells. This process significantly enhances the body's immune response, potentially leading to tumor regression and, in some cases, long-term remission. The success of CAR-T therapy lies in its ability to target cancer cells with precision, minimizing the collateral damage to healthy tissue that is often seen with traditional chemotherapy.

The most common CAR-T therapies currently in use target CD19, a protein expressed on the surface of B-cell lymphomas and leukemias. However, ongoing research is exploring the use of CAR-T cells against a broader range of antigens, including those found on solid tumors. This diversification in targets highlights the potential of CAR-T technology to expand beyond hematological malignancies and into other cancer types, including breast, lung, and pancreatic cancers.

Challenges in Manufacturing and Scalability

One of the most significant challenges of CAR-T cell therapy is the complexity

and cost of its production. The process involves isolating a patient's T cells, modifying them in a laboratory setting, and expanding them to a therapeutic level before reintroducing them to the patient. This personalized approach requires specialized facilities and is labor-intensive, which significantly raises the cost of treatment. Additionally, the time required for CAR-T cell production can be a limitation in situations where rapid treatment is needed, particularly in aggressive cancers.

Scaling up the production process to make CAR-T therapies more widely accessible remains a major hurdle. Strategies are being explored to improve the efficiency of manufacturing, such as the use of off-the-shelf CAR-T cells derived from healthy donors or the development of "universal" CAR-T cells that do not require individual patient customization. These innovations, if successfully implemented, could help overcome some of the logistical and financial barriers that currently limit the widespread use of CAR-T therapies.

Toxicity and Side Effects: While CAR-T cell therapy has shown remarkable efficacy, it is not without its risks. The most notable side effects include **Cytokine Release Syndrome (CRS)** and **Neurotoxicity**, which can occur as a result of the aggressive immune response initiated by the CAR-T cells. CRS, which is characterized by a surge in inflammatory cytokines, can lead to fever, organ dysfunction, and even death in severe cases. Neurotoxicity, which can result in confusion, delirium, or seizures, is another serious complication.

Managing these toxicities is a major challenge, and although treatments such as **tocilizumab** (an anti-IL-6 antibody) have been developed to mitigate CRS, the management of side effects remains complex. Developing more targeted and refined CAR-T cell products, along with better pre-treatment screening and monitoring, is essential for reducing these risks and improving patient safety.

Patient Eligibility and Response Variability

Not all patients are suitable candidates for CAR-T cell therapy. Factors such as the patient's overall health, the stage and type of cancer, and previous treatment history can impact eligibility. Additionally, while some patients experience dramatic remissions, others may not respond to CAR-T therapy at all. One of the challenges in immunotherapy, including CAR-T treatment, is the variability in patient response, which can be influenced by factors such as tumor microenvironment, immune status, and the presence of mutations in cancer cells that allow them to evade immune detection.

Moreover, the problem of **immune escape** and **tumor relapse** after CAR-T treatment is a significant concern. Some cancers may evolve to downregulate the targeted antigen, making it difficult for CAR-T cells to recognize and attack the tumor. Research is ongoing to address this issue, with efforts focusing on multi-antigen targeting, combination therapies, and the engineering of CAR-T cells that are less susceptible to tumor immune evasion.

Future Directions and Potential Solutions

To fully realize the potential of CAR-T cell therapies, further innovations are needed to address these challenges. One promising avenue is the development of **next-**

generation CAR-T cells, which incorporate advanced features such as enhanced persistence, reduced toxicity, and improved targeting capabilities. Additionally, strategies to combine CAR-T therapy with other modalities, such as immune checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies, or targeted therapies, could increase treatment efficacy and reduce the risk of relapse.

Another area of focus is the expansion of CAR-T therapy into **solid tumors**, which present unique challenges due to their complex microenvironments and the difficulty in targeting tumor-specific antigens. Advances in gene editing, such as the use of CRISPR technology, may hold the key to overcoming some of these hurdles, allowing for the development of more robust and effective CAR-T cells that can tackle a wider range of cancers.

The inception of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy has its roots deeply embedded in the pioneering strides made within the realms of immunology and genetic engineering, heralding a transformative era in the landscape of cancer therapeutics. While conventional treatment modalities such as chemotherapy and radiation have long served as the linchpins of oncological care, their efficacy is often constrained by formidable limitations, compounded by the burdensome toll of adverse effects, particularly evident in cases of advanced or recalcitrant disease. The quest for more efficacious and less deleterious therapeutic alternatives has thus catalyzed a profound exploration into the promising domain of immunotherapy, which leverages the innate potential of the body's immune system to selectively target and eliminate malignant cells [13, 29, 59].

CAR-T cell therapy, emerging from the intricate domains of T cell biology and cancer immunology, stands as a testament to the transformative potential inherent in this innovative therapeutic paradigm. T cells, the quintessential vanguards of the adaptive immune system, unparalleled capacity to discern and eliminate aberrant cells. By ingeniously engineering T cells to express synthetic receptors endowed with the unique ability to recognize tumor-specific antigens, researchers have embarked on a monumental quest to augment the precision and potency of the immune response against cancer. This groundbreaking approach heralds a departure from conventional treatment modalities, offering the tantalizing promise of conferring enduring and exquisitely targeted therapeutic effects, heralding a new dawn in the age-old battle against cancer [21,22,47].

Current Applications:

1. Hematologic Malignancies
CAR-T therapy has shown remarkable success in treating relapsed or refractory B-cell lymphomas and leukemias. FDA-approved CAR-T products, such as tisagenlecleucel and axicabtagenequiloleucel, target CD19, achieving significant remission rates.
2. Solid Tumors
Despite preclinical successes, CAR-T therapy has limited efficacy in solid tumors due to challenges such as antigen heterogeneity, an immunosuppressive tumor microenvironment (TME), and physical barriers like extracellular matrix components.

3. Beyond Cancer

- Autoimmune diseases: Efforts are underway to adapt CAR-T technology to reset immune responses in diseases like lupus.
- Infectious diseases: CAR-T cells targeting viral antigens offer potential for chronic infections like HIV.

CAR-T cell therapy, a revolutionary cancer treatment, offers potentially long-lasting response in patients with challenging hematologic cancers, by genetically modifying a patient's own T cells to express chimeric antigen receptors (CARs), enabling them to identify and attack the cancerous cells without major histocompatibility complex (MHC) restrictions.

CAR-T cell therapy has excelled in treating hematologic cancers, notably with CD19 targeted products like tisagenlecleucel (Kymriah) and axicabtageneclisoleucel (Yescarta). These treatments have achieved enduring remission in patients with relapsed or refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), culminating in FDA approval and acceptance as a standard treatment for specific patient groups.

CAR-T cells activate upon encountering tumor antigens initiating activation and proliferation, triggering the formation of immunological synapses and initiating signaling cascades.

CAR's intracellular signaling domains usually include CD3 ζ , housing immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) responsive for triggering T cell activation upon antigen recognition. However, adding co stimulatory domains like CD28, 4-1BB(CD137), or OX40(CD134) to CAR constructs provide extra signaling cues that boost T cell activation and proliferation. CD28 co-stimulation enhances easy T cell activation and effector function through increased cytokine production, metabolic reprogramming, and survival signaling pathways. On the contrary, co-stimulation through receptors like 4-1BB and OX40 fosters T cell persistence and memory formation, resulting in prolonged antitumor effectiveness and improved elimination of tumors.

After recognizing antigens and receiving co-stimulatory signals, activated CAR-T cells undergo clonal expansion to produce a strong effector cell population, capable of exerting cytotoxic activity against tumor cells. This proliferative process is driven by cytokines like interleukin-2 (IL-2), interleukin-7 (IL-7), and interleukin-15 (IL-15), which enhance T cell growth and survival. Optimizing the activation and proliferation kinetics of CAR-T cells is essential for maximizing therapeutic efficacy while minimizing toxicities. Strategies for enhancing CAR-T cell expansion include cytokine supplementation, co-stimulatory molecule engagement, and metabolic modulation to promote an optimal balance between effector and memory T cell phenotypes. Moreover, advancements in CAR-T cell engineering, including integrating inducible signaling modules and employing synthetic biology techniques, provide avenues to refine CAR-T cell activation kinetics and improve treatment effectiveness [29-30].

Furthermore, persistent research endeavors are exploring CAR-T cell therapy in various hematologic malignancies and solid tumors. Despite hurdles linked to

tumor heterogeneity and immune resistance, early studies showcased prospective expansion for CAR-T cell therapy from hematological malignancies to the domain of solid tumor oncology.

The CAR-T cell therapy has been propelled forward by remarkable advances in genetic engineering technologies, including viral vector-mediated gene transfer and the advent of sophisticated genome editing methodologies. These pioneering strides have paved the way for the development of increasingly intricate CAR designs, distinguished by their unparalleled versatility in targeting a myriad of tumor antigens, including surface proteins preferentially or exclusively expressed on malignant cells. Furthermore, the judicious integration of costimulatory domains into CAR constructs serves to potentiate T cell activation and persistence, thereby further amplifying their anti-neoplastic efficacy and engendering the potential for sustained therapeutic.

The clinical import of CAR-T cell therapy lies in its extraordinary capacity to elicit profound and durable responses in patients grappling with refractory hematologic malignancies, such as B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), and non-Hodgkin lymphoma (NHL). Remarkably, patients who have exhausted conventional treatment options have borne witness to complete remissions that endure for years following CAR-T cell therapy. These unprecedented therapeutic outcomes have sparked a conflagration of enthusiasm and optimism within the hallowed halls of the medical fraternity, and among patients and their families alike [37,39,43,65].

CAR-T cell therapy hinges upon sophisticated engineering methods to furnish T cells with chimeric antigen receptors (CARs), enabling them to identify tumor antigens. These CARs are artificial receptors made up of different functional segments, including an extracellular antigen binding sector, a hinge and transmembrane domain for structural support, and intracellular signaling domain for cell activation. The antigen binding domain typically contains a single chain variable fragment sourced from a monoclonal antibody. This allows CAR-T cells to recognize tumor associated antigens (TAAs) without relying on the major histocompatibility complex (MHC), ensuring precise and efficient targeting [37-38].

Diverse techniques are employed in the engineering CAR-T cells, including both viral and non-viral gene transfer methodology. Viral vectors such as lentiviral and retroviral vectors, are often favored due to their superior transduction efficiency and stable integration into the host genome, facilitating the efficient delivery of CAR transgenes into T cells. Non-viral techniques, such as electroporation and transposon-based systems, present alternative strategies for CAR-T cell engineering, offering advantages in terms of safety and scalability [4, 46,62].

Maximizing CAR design is imperative for augmenting CAR-T cell potency and longevity. Vital considerations involve choosing a suitable to target tumor specific antigens, adjusting spacer and transmembrane domains to encourage CAR clustering and signaling, and integrating co-stimulatory domains like CD28, 4-1BB, or OX40 to bolster T cell activation and survival [43-44].

CAR-T cell therapy's success depends on selecting specific target antigens expressed on tumor cells while avoiding healthy tissues. Ideal antigens possess high

expression levels in cancer cells, minimal presence in normal tissues, and essential in oncogenesis.

CD19 is among thoroughly investigated target antigens in CAR-T cell therapy, notably for hematologic malignancies like B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). As a B cell specific surface antigen expressed across all stages of B cell development, CD19 presents an attractive target for CAR-T cell therapy. Clinical trials of CD19 targeted CAR-T cells, such as tisagenlecleucel and axicabtagenequiloleucel, have demonstrated remarkable efficacy in inducing lasting remissions in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies [45, 48,63].

New target antigens beyond CD19 are sought for CAR-T cell therapy in various hematologic and solid tumors, including CD20, CD22, CD30, and CD123 in hematologic malignancies, and HER2, EGFR, mesothelial, and GD2 in solid tumors. Antigen diversity, loss variants, and potential toxicities emphasize the need of meticulous antigen selection and precinct evaluation. CAR's intracellular signaling domains usually include CD3, housing immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) responsive for triggering T cell activation upon antigen recognition. However, adding co stimulatory domains like CD28, 4-1BB (CD137), or OX40 (CD134) to CAR constructs provide extra signaling cues that boost T cell activation and proliferation. After recognizing antigens and receiving co-stimulatory signals, activated CAR-T cells undergo clonal expansion to produce a strong effector cell population, capable of exerting cytotoxic activity against tumor cells. This proliferative process is driven by cytokines like interleukin-2 (IL-2), interleukin-7 (IL-7), and interleukin-15 (IL-15), which enhance T cell growth and survival [47,56,58].

Optimizing the activation and proliferation kinetics of CAR-T cells is essential for maximizing therapeutic efficacy while minimizing toxicities. Strategies for enhancing CAR-T cell expansion include cytokine supplementation, co-stimulatory molecule engagement, and metabolic modulation to promote an optimal balance between effector and memory T cell phenotypes. Moreover, advancements in CAR-T cell engineering, including integrating inducible signaling modules and employing synthetic biology techniques, provide avenues to refine CAR-T cell activation kinetics and improve treatment effectiveness. However, notwithstanding its considerable promise, CAR-T cell therapy is not without its formidable challenges and limitations. Issues such as cytokine release syndrome (CRS), neurotoxicity, the risk of on-target/off-tumor toxicities, and the circumscribed durability of responses in select patient cohorts underscore the pressing exigency for continued research and refinement. Additionally, the formidable financial impediments associated with CAR-T cell therapy pose significant hurdles to accessibility for a considerable segment of patients, thereby accentuating the imperative to redress issues of affordability and equitable distribution through strategic policymaking and resource allocation [50,55,64].

Regulatory harmonization aims to streamline and unify approval pathways for CAR-T cell therapies worldwide, facilitating their efficient evaluation and

availability. This process ensures consistent standards for safety monitoring and oversight to safeguard patient well-being. By promoting collaboration among regulatory agencies and adhering to stringent safety protocols, regulatory harmonization accelerates the delivery of innovative therapies to patients while maintaining rigorous standards for efficacy and safety [5,19,61].

The future of CAR-T cell therapy presents exciting possibilities for advancing the field and enhancing patient outcomes. Next-generation CAR-T cell therapies, combined treatment strategies, gene editing technologies, and the integration of AI-driven predictive modelling offer the potential to revolutionize cancer treatment. These innovations bring us closer to the aspiration of achieving lasting remissions and potential cures for individuals facing refractory malignancies [6,18,27].

In the rapidly evolving landscape of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, the journey from bench to bedside has yielded remarkable advancements and transformative outcomes for patients with hematologic malignancies and solid tumors.

CAR-T cell therapy has revolutionized cancer treatment by harnessing the power of the immune system to target and eliminate tumor cells. Clinical trials have demonstrated unprecedented response rates and durable remissions in patients with relapsed/refractory hematologic malignancies, particularly B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and multiple myeloma. Additionally, emerging data from early-phase trials in solid tumors show promising signs of efficacy, although challenges such as tumor heterogeneity, antigen escape, and immunosuppressive micro-environments persist. Safety concerns, including cytokine release syndrome (CRS), neurotoxicity, and on-target/off-tumor toxicities, have been mitigated through improved patient monitoring, management algorithms, and the development of novel safety switches [17,19,28].

Despite the remarkable successes of CAR-T cell therapy, several limitations and challenges remain. These include the limited durability of responses in some patients, the development of resistance mechanisms, and the need for optimization of manufacturing processes to ensure scalability and cost-effectiveness. Future research efforts should focus on refining CAR-T cell designs, enhancing persistence and memory formation, exploring combination strategies with other immunotherapies and targeted agents, and identifying predictive biomarkers to guide patient selection and treatment algorithms.

Cytokine Release Syndrome (CRS) is a systemic inflammatory response initiated by the activation of CAR-T cells. Upon encountering target antigens, CAR-T cells rapidly proliferate, releasing a cascade of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-6 (IL-6), interferon-gamma (IFN- γ), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). This activation sets off a complex signaling network that contributes to the subsequent clinical manifestations of CRS.

CAR-T cell therapy has transformed the treatment landscape for patients with relapsed or refractory hematologic malignancies, offering the potential for durable and often curative responses. While challenges remain in extending the benefits of CAR-T cell therapy to solid tumors, ongoing research efforts hold promise for

expanding its clinical applications and improving outcomes for patients with diverse cancer types. Continued investment in translational research, clinical trials, and collaborative initiatives is essential to realize the full potential of CAR-T cell therapy in oncology.

Conclusion:

CAR-T cell therapy represents a groundbreaking advancement in the treatment of cancers, particularly hematological malignancies. The ability to harness and enhance the body's immune system to target and eliminate cancer cells has transformed the landscape of oncology. However, challenges related to manufacturing, toxicity, patient eligibility, and immune resistance remain significant barriers to the widespread adoption and success of CAR-T therapies. Future research is essential to addressing these challenges, with a focus on improving the scalability of CAR-T production, reducing side effects, and expanding the applicability of CAR-T therapies to a broader range of cancers. The continued development of next-generation CAR-T cells and combination treatment strategies holds promise for overcoming these obstacles and making CAR-T immunotherapy a more accessible and effective option for cancer patients worldwide. As the science behind CAR-T therapy continues to evolve, its integration into standard cancer treatment regimens offers the potential not only to improve survival rates but also to provide a new paradigm for the treatment of previously untreatable or resistant cancers. The path forward will require ongoing collaboration between researchers, clinicians, and industry leaders to overcome current limitations and unlock the full therapeutic potential of CAR-T cells in immunotherapy.

References:

1. Ahmed, N., & Brawley, V. S. (2015). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(15), 1688–1696.
2. Di Stasi, A., & Tey, S. K. (2011). Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *New England Journal of Medicine*, 365(18), 1673–1683.
3. Chmielewski, M., & Hombach, A. (2014). Abstraction and targeting of CD133+ Cancer Stem Cells by Bispecific Epitope-Targeting Receptor Redirected T Cells. *Cancer Research*, 73(14), 5695–5706.
4. Porter, D. L., & Hwang, W. T. (2015). Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Science Translational Medicine*, 7(303), 303ra139.
5. Kochenderfer, J. N., & Somerville, R. P. (2017). Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated with High Serum Interleukin-15 Levels. *Journal of Clinical Oncology*, 35(16), 1803–1813.
6. Fry, T. J., & Shah, N. N. (2018). CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nature Medicine*, 24(1), 20–28.

7. Schuster, S. J., & Svoboda, J. (2017). Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *NewEnglandJournalofMedicine*, 377(26), 2545–2554.
8. Levine, B. L., & Miskin, J. (2017). Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *MolecularTherapyMethods&ClinicalDevelopment*, 4, 92–101.
9. Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2016). Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 127(26), 3321–3330.
10. Gust, J., & Taraseviciute, A. (2017). Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *CancerDiscovery*, 7(12), 1404–1419.
11. Ahmed, N., & Brawley, V. S. (2015). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *JournalofClinicalOncology*, 33(15), 1688–1696.
12. Di Stasi, A., & Tey, S. K. (2011). Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *NewEnglandJournalofMedicine*, 365(18), 1673–1683.
13. Park, J. H., & Geyer, M. B. (2016). CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date. *Blood*, 127(26), 3312–3320.
14. Morgan, R. A., & Yang, J. C. (2010). Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *MolecularTherapy*, 18(4), 843–851.
15. Heczey, A., & Louis, C. U. (2017). CAR T Cells Administered in Combination with Lymphodepletion and PD-1 Inhibition to Patients with Neuroblastoma. *MolecularTherapy*, 25(9), 2214–2224.
16. Ahmed, N., & Brawley, V. S. (2015). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *JournalofClinicalOncology*, 33(15), 1688–1696.
17. Maude, S. L., & Barrett, D. M. (2014). Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *CancerJournal*, 20(2), 119–122.
18. Neelapu, S. S., & Tummala, S. (2018). Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *NatureReviewsClinicalOncology*, 15(1), 47–62.
19. Santomasso, B. D., & Park, J. H. (2018). Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *CancerDiscovery*, 8(8), 958–971.
20. Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2016). Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 127(26), 3321–3330.
21. Brudno, J. N., Somerville, R. P., Shi, V., Rose, J. J., Halverson, D. C., Fowler, D. H., (2016). Allogeneic T Cells that Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation Without Causing Graft-versus-Host Disease. *JournalofClinicalOncology*, 34(10), 1112–1121.

22. Wang, X., Rivière, I., (2016). Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Molecular Therapy - Oncolytics*, 3, 16015.
23. June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 359(6382), 1361–1365.
24. Kim, M. Y., Yu, K.-R., Kenderian, S. S., Ruella, M., Chen, S., Shin, T. H., (2018). Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Cell*, 173(6), 1439-1453.e19.
25. Levine, B. L., Miskin, J., Wonnacott, K., Keir, C., & Jensen, M. C. (2017). Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 4, 92–101.
26. Ghassemi, S., Nunez-Cruz, S., O'Connor, R. S., Fraietta, J. A., Patel, P. R., Scholler, J., (2018). Reducing Ex Vivo Culture Improves the Antileukemic Activity of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Cancer Immunology Research*, 6(9), 1100–1109.
27. Ruella, M., Xu, J., Barrett, D. M., Fraietta, J. A., Reich, T. J., Ambrose, D. E., (2018). Induction of Resistance to Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy by Transduction of a Single Leukemic B Cell. *Nature Medicine*, 24(10), 1499–1503.
28. Fraietta, J. A., Lacey, S. F., Orlando, E. J., Pruteanu-Malinici, I., Gohil, M., Lundh, S., (2018). Determinants of Response and Resistance to CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Nature Medicine*, 24(5), 563–571.
29. Maus, M. V., & June, C. H. (2016). Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. *Clinical Cancer Research*, 22(8), 1875–1884.
30. Newick, K., O'Brien, S., Moon, E., & Albelda, S. M. (2017). CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annual Review of Medicine*, 68, 139–152.
31. Fraietta, J. A., Lacey, S. F., Orlando, E. J., Pruteanu-Malinici, I., Gohil, M., Lundh, S. (2018). Determinants of Response and Resistance to CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Nature Medicine*, 24(5), 563–571.
32. Park, J. H., Rivière, I., Gonen, M., Wang, X., Sénéchal, B., Curran, K. J. (2018). Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 449–459.
33. Zhang, E., Yang, P., Gu, J., Wu, H., (2017). Recombination of a Dual-CAR-modified T lymphocyte to accurately eliminate pancreatic malignancy. *Journal of Hematology & Oncology*, 10(1), 1–13.
34. Barisa, M., Queudeville, M., Mahrhofer, (2017). Chimeric Antigen Receptor T-cells: The future is now. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(5), 1109–1112.
35. FDA. (2020). Approved Cellular and Gene Therapy Products.
36. European Medicines Agency. (2020). Kymriah: EPAR - Product Information.
37. Garrison Jr, L. P., Wang, S. K., Huang, Y., & Baik, S. H. (2019). Healthcare costs and quality of life outcomes following CAR-T therapy for hematologic malignancies: A systematic review of economic evaluations. *Journal of Medical Economics*, 22(7), 613-624.

38. World Health Organization. (2020). WHO-EMRO 2020.
39. Smith, J., & Johnson, A. (2021). Addressing healthcare disparities in low- and middle-income countries: Challenges and solutions. *Journal of Global Health*, 11(2), 45-57.
40. Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2019). *Principles of biomedical ethics*. Oxford University Press.
41. Zafar, S. Y., Peppercorn, J. M., Schrag, D., Taylor, D. H., Goetzinger, A. M., Zhong, X., & Abernethy, A. P. (2013). The financial toxicity of cancer treatment: a pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *The Oncologist*, 18(4), 381-390.
42. Unger, J. M., Gralow, J. R., Albain, K. S., Ramsey, S. D., Hershman, D. L. (2016). Patient income level and cancer clinical trial participation: A prospective survey study. *Journal of the American Medical Association Oncology*, 2(1), 137-139.
43. June, C. H., & Sadelain, M. (2018). Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 64-73.
44. June, C. H., & Sadelain, M. (2018). Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 64-73.
45. Maude, S. L., et al. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439-448.
46. Park, J. H., et al. (2018). Long-Term Follow-Up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 449-459.
47. Schuster, S. J., et al. (2017). Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2545-2554.
48. Gross, G., Waks, T., & Eshhar, Z. (1989). Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(24), 10024-10028.
49. Zah, E., Lin, M. Y., Silva-Benedict, A., Jensen, M. C., & Chen, Y. Y. (2016). T Cells Expressing CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptors Prevent Antigen Escape by Malignant B Cells. *Cancer Immunology Research*, 4(6), 498-508.
50. Lai, Y., Weng, J., Wei, X., Qin, L., Lai, P., Zhao, R., Jiang, Z., Li, B., Lin, S., Wang, S., Wu, Q., Liang, Q., Li, Y., Zhang, X., Wu, Y., Liu, P., & Yao, Y. (2018). Toll-like receptor 2 costimulation potentiates the antitumor efficacy of CAR T cells. *Leukemia*, 32(3), 801-808.
51. Maus, M. V., & June, C. H. (2016). Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. *Clinical Cancer Research*, 22(8), 1875-1884.
52. June, C. H., & Sadelain, M. (2018). Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 64-73.
53. Zah, E., Lin, M. Y., Silva-Benedict, A., Jensen, M. C., & Chen, Y. Y. (2016). T Cells Expressing CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptors Prevent Antigen Escape by Malignant B Cells. *Cancer Immunology Research*, 4(6), 498-508.

54. Maude, S. L., & Laetsch, T. W. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439–448.
55. Schuster, S. J., & Bishop, M. R. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 45–56.
56. Locke, F. L., & Ghobadi, A. (2019). Long-term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-1): A Single-arm, Multicentre, Phase 1–2 Trial. *The Lancet Oncology*, 20(1), 31–42.
57. Neelapu, S. S., & Locke, F. L. (2017). Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2531–2544.
58. Munshi, N. C., & Anderson, L. D., Jr. (2021). Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 705–716.
59. Madduri, D., & Berdeja, J. G. (2021). Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen–Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1): A Phase 1b/2 Open-label Study. *The Lancet*, 398(10297), 314–324.
60. Brown, C. E., & Alizadeh, D. (2016). Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *New England Journal of Medicine*, 375(26), 2561–2569.
61. Beatty, G. L., & O'Hara, M. H. (2019). Activity of Mesothelin-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells against Pancreatic Carcinoma Metastases. *Gastroenterology*, 155(1), 29–32.
62. Schuster, S. J., & Svoboda, J. (2017). Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2545–2554.
63. Abramson, J. S., & Palomba, M. L. (2020). Lisocabtagene Maraleucel for Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A Multicentre Seamless Design Study. *The Lancet*, 396(10254), 839–852.
64. Teachey, D. T., & Lacey, S. F. (2016). Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Critical Care Medicine*, 44(1), 225–234.
65. Lee, D. W., & Kochenderfer, J. N. (2015). Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(3), 127–134.

Section 3. Innovative approaches to improving the quality of pharmacotherapy from the standpoint of evidence-based medicine

THE SCIENTIFIC TALKS OF EXPLORING OF KEY ASPECTS OF ANTIBIOTIC THERAPY, INNOVATIVE APPROACHES AND DRUG RESISTANCE POTENTIAL IN BACTERIAL PATHOGENS AND SOME CLINICAL CORRELATIONS IN GENERAL

¹⁻¹⁰Nodar Sulashvili, ¹⁰Margarita Beglaryan, ¹Luiza Gabunia, ¹Nana Gorgaslidze, ¹¹Magda Davitashvili, ¹⁰Ada (Adel) Tadevosyan, ¹²Vira Kravchenko, ^{8,13}Nato Alavidze, ¹³Nino Abuladze, ¹³Ketevani Gabunia, ¹Marika Sulashvili, ¹²Igor Seniuk, ^{4,7}Tamar Okropiridze, ¹Marina Giorgobiani, ^{1,4}Lali Patsia

¹Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

²Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

³Sulkhan-Saba Orbeliani University, Tbilisi, Georgia

⁴International School of Medicine of Alte University, Tbilisi, Georgia

⁵Shota Meskhia Zugdidi State University, Zugdidi, Georgia

⁶School of Medicine of David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁷School of Health Sciences of University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁸East European University, Tbilisi, Georgia

⁹Tbilisi Humanitarian Teaching University, Tbilisi, Georgia

¹⁰Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

¹¹Telavi State University, Telavi, Georgia

¹²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

¹³Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

n.sulashvili@ug.edu.ge

Key words: Key aspects, antibiotic therapy, drug resistance, bacterial pathogens

Summary

The aim of the research was to study and analyze of some key aspects of antibiotic therapy and drug resistance in bacterial pathogens. Antibiotic therapy is a cornerstone in the treatment of bacterial infections, but the emergence of drug resistance poses a growing challenge to public health. This review examines the critical factors influencing the effectiveness of antibiotics and the development of resistance in various bacterial pathogens. Key issues include the mechanisms of resistance, the impact of overuse and misuse of antibiotics, and the role of genetic transfer in resistant strains. The review also explores specific bacterial species that have developed resistance to common antibiotics, highlighting the urgent need for new therapeutic strategies and better stewardship of existing drugs. Understanding these key aspects is essential to combating the rise of antimicrobial resistance and ensuring the continued efficacy of antibiotic treatments. Antibiotic therapy plays a vital role in treating bacterial infections, but the rise of drug resistance among pathogens threatens the effectiveness of these treatments. This summary highlights

the primary factors contributing to antibiotic resistance, including the misuse and overuse of antibiotics, genetic mechanisms enabling resistance, and the ability of bacteria to transfer resistance genes. It also focuses on specific bacterial species that have developed resistance to commonly used antibiotics. The review emphasizes the urgent need for improved antibiotic stewardship, the development of new therapeutic agents, and strategies to slow the spread of resistance. Addressing these issues is crucial for maintaining the effectiveness of antibiotics in treating infections. The growing problem of antibiotic resistance presents a significant challenge to global public health, threatening the efficacy of essential treatments for bacterial infections. The key factors driving resistance include improper antibiotic use, genetic mutations, and the horizontal gene transfer between bacteria. Specific bacterial pathogens have increasingly demonstrated resistance to a range of antibiotics, underscoring the urgency of addressing this issue. To mitigate the impact of drug resistance, it is crucial to implement stricter antibiotic stewardship, promote research into new antimicrobial agents, and develop novel strategies for managing bacterial infections. A collaborative approach involving healthcare providers, researchers, and policymakers is essential to safeguard the effectiveness of antibiotics and protect public health in the future.

Introduction

Antibiotics have revolutionized the treatment of bacterial infections, saving countless lives since their discovery. However, the effectiveness of these drugs is now under severe threat due to the rapid emergence of antibiotic-resistant bacteria. Antibiotic resistance occurs when bacteria evolve mechanisms to resist the effects of drugs that once killed them or inhibited their growth. This growing phenomenon poses a critical challenge to modern medicine, leading to longer hospital stays, higher healthcare costs, and increased mortality rates. The misuse and overuse of antibiotics, particularly in healthcare settings and agriculture, have accelerated the development and spread of resistant strains. As a result, many bacterial pathogens that were previously treatable with common antibiotics are becoming increasingly difficult to manage [1-2].

This introduction explores the key characteristics of antibiotic therapy, the mechanisms by which bacteria acquire resistance, and the various factors contributing to the rise of drug-resistant pathogens. The goal is to provide a comprehensive understanding of the current state of antibiotic resistance and emphasize the urgent need for global action to preserve the efficacy of these vital medicines. Addressing antibiotic resistance requires a multi-faceted approach, including improved antibiotic stewardship, the development of novel therapeutic options, and enhanced surveillance and prevention efforts [3-4].

The pharmaceutical industry's invention of new antibiotics that were previously effective against antibiotic-resistant bacteria has been largely slowed by technical problems, lack of knowledge, and significant difficulties in targeting bacterial physiology (e.g., complex Gram-negative cells). However, when new antibiotics become widely available, the development of resistance (and within a relatively short period of time) becomes almost inevitable. Because of this fear, doctors often limit

the use of newer medications to the most serious illnesses and continue to prescribe older medications (often generics) that have demonstrated similar effectiveness, thereby increasing the likelihood that older medications old ones become ineffective as patients develop resistance to the disease. Bacteria [5-6].

ABR is generally a relatively stable and genetically determined state of bacteria, persistence and heteroresistance to antibiotics result in transient tolerance to (often multiple) antibiotics. Both antibiotic tolerance phenotypes occur transiently in subpopulations of growing and/or dormant bacterial populations [7-8].

In contrast to ABR populations, antibiotic-resistant subpopulations have little or no evolution in the presence of the antibiotic(s) and remain genetically unchanged from the majority of antibiotic-resistant bacterial populations from which they originate. Subpopulations of persistent bacteria vary greatly in size and depend heavily on the environmental conditions of the respective bacterial cultures. Antibiotic-resistant subpopulations become antibiotic-sensitive again after resuscitation under favorable growth conditions and in the absence of antibiotics [9-10].

Heteroresistance describes a phenotype in which a subpopulation of cells within a bacterial population—in the presence of an antibiotic—shows a significantly reduced sensitivity to antibiotics compared to the main population. Unlike the antibiotic-resistant subpopulation, the heteroresistant subpopulation, such as the ABR population, is still able to grow in the presence of the antibiotic. However, unlike the true resistant phenotype, the heteroresistant phenotype is usually unstable and quickly reverts to sensitivity in the absence of the antibiotic, similar to the persistent antibiotic phenotype. Heteroresistance appears to be caused mainly by amplification of genes responsible for ABR, and its transient nature appears to be due to instability of this genetic structure. Heteroresistance has been observed in different bacterial species and different classes of antibiotics. The heteroresistance is also a serious problem associated with antibiotic treatment [11-12].

The fact that small subpopulations of antibiotic resistance are present even in bacterial populations growing in rich culture media suggests that the corresponding physiological conditions leading to antibiotic resistance can arise stochastically in certain cells of a bacterial population. Several environmental and growth conditions have been described that frequently cause stress on bacterial cells and contribute to the formation of antibiotic-resistant subpopulations [13-14].

B-lactams, including penicillin and its derivatives, cephalosporins, monobactams, carbapenems and carbacephems, inhibit the final step of synthesis of the peptidoglycan layer of bacterial cell walls through acylation of transpeptidase, which is involved in the cross-linking of various Gram positive and Gram-negative bacteria. This step is important for the rigidity of the peptidoglycan. The main targets of β -lactams are penicillin-binding proteins (PBPs). The interaction inhibits the terminal transpeptidation process and results in loss of cell viability and lysis by several autolytic processes [15-16].

Objectives:

The aim of the research was to study and analyze of some key aspects of antibiotic therapy and drug resistance in bacterial pathogens.

Methods:

The material of the article was the data from scientific publications, which were processed, analyzed, overviewed and reviewed by generalization and systematization. research studies are based on a review/overview assessment of the development of critical visibility and overlook of the modern scientific literature. Use the following databases: (for extensive literature searches to identify the key issue aspects of characteristics of analyze of some key aspects of antibiotic therapy and drug resistance in bacterial pathogens). PubMed, Web of Science, Clinical Key, Tomson Reuters, Google Scholar, Cochrane library, and Elsevier foundations. National and international policies and guidelines were also reviewed and as well as grey literature.

Results and discussion:

Persistence and antibiotic resistance characterize survival phenotypes in which a bacterial cell becomes insensitive to one (or even) several antibiotics. However, the molecular basis of these two antibiotic tolerance phenotypes is fundamentally different. Although antibiotic resistance is genetically determined and therefore represents a fairly stable phenotype, antibiotic persistence is a transient physiological state that is induced by various stressful conditions and returns to a baseline state of antibiotic susceptibility when the environment improves. In general, the molecular basis of antibiotic resistance is well understood. This does not apply to antibiotic persistence. Under all cultivation conditions, there is a stochastic subpopulation of cells that persists in bacterial populations, the size of which depends on the cultivation conditions. The proportion of persistent bacteria in the bacterial population increases under various stress conditions, including treatment with bactericidal antibiotics (BCA). Several models have been proposed to explain bacterial persistence. The physiological conditions in cultures that lead to persistence are due to the inability of the bacteria to initiate a new round of DNA replication, resulting from insufficient amounts of the ATP-DNA initiation complex and hence the inability of the bacteria to form the complex of working starter. The bacteria in this persistence state become more susceptible to mutational antibiotic resistance, provided they are endowed with error-prone DNA repair functions [17-18].

Antimicrobial resistance is the ability of a microorganism to resist the effects of various antimicrobial agents. This type of resistance allows microbes to resist drugs that might once be effective against them. When this resistance occurs against multiple drugs, it is called multidrug resistance (MDR). There are different types of resistance mechanisms observed in microbes, such as natural resistance of certain microbes to a particular antimicrobial, genetic mutation, or resistance acquired from other species [19-20].

Human pathogenic bacteria with increased resistance to one or even several antibiotics represent a serious public health problem worldwide. Unlike the antibiotic resistance phenotype (see below), antibiotic resistance is always determined by well-defined genetically determined genes.

Antibiotic resistance is a global health problem that involves the transfer of bacteria and genes between humans, animals and the environment. Although many barriers limit the flow of bacteria and genes, pathogens regularly acquire new resistance factors from other species, reducing our ability to prevent and treat bacterial infections. Evolutionary events leading to the emergence of new resistance factors in pathogens are rare and difficult to predict, but can have far-reaching consequences. On the contrary, the transmission of already widespread resistant strains is frequent, quantifiable and more predictable, but the impact of an isolated event is limited. Identifying the drivers and barriers to environmental evolution and transmission of antibiotic resistance is a critical part of understanding and solving the resistance crisis as a whole [21-22].

There are several bacteria, the so-called super bacteria, that are resistant to multiple antibiotics and can be life-threatening, especially in seriously ill and hospitalized patients. The article outlines current treatment strategies used against some important superbugs such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and multidrug-resistant *Escherichia coli*. Pathogen-targeted therapies reduce bacterial toxicity by altering their virulence factors through specific processes. On the other hand, host-specific therapies limit these superbugs by modulating immune cells, enhancing host cell functions, and altering disease pathology. Several new antibiotics against the world's most important superbugs are on the market or in clinical development. Medicinal plants with potent secondary metabolites can play a key role in treating these superbugs. Nanotechnology has also emerged as a promising option to combat this evil. There is an urgent need to constantly find the best possible treatment strategy against these superbugs, as resistance to new and new antibiotics may emerge in the future. Rational use of antibiotics and maintenance of good hygiene should be practiced among patients. So, taking into account the world in optimizing antibacterial therapy for patients in multidisciplinary hospitals, it is proposed to carry out a number of organizational and clinical measures to improve the practice of prescribing antibacterial drugs. In particular, to increase the effectiveness of antibiotic therapy patients and slow down the emergence of resistant strains of bacteria, it is necessary to adhere to certain rules. Thus, the appointment of an antimicrobial drug to a patient without a verified diagnosis or with inappropriate nosology, without taking into account the sensitivity of the pathogen to antibacterial agents, insufficient doses of the drug or duration of treatment, ignoring the recommended frequency of its administration and the possibility of interaction with other drugs reduce its activity,

lead to the formation of resistant strains. pathogenic microorganisms and worsen the prognosis of the disease [23-24].

There are several bacteria, the so-called super bacteria, that are resistant to multiple antibiotics and can be life-threatening, especially in seriously ill and hospitalized patients. This article outlines current treatment strategies used against some important superbugs such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and multidrug-resistant *Escherichia coli*. Pathogen-targeted therapies reduce bacterial toxicity by altering their virulence factors through specific processes. On the other hand, host-specific therapies limit these superbugs by modulating immune cells, enhancing host cell functions, and altering disease pathology. Several new antibiotics against the world's most important superbugs are on the market or in clinical development. Medicinal plants with potent secondary metabolites can play a key role in treating these superbugs. Nanotechnology has also emerged as a promising option to combat this evil. There is an urgent need to constantly find the best possible treatment strategy against these superbugs, as resistance to new and new antibiotics may emerge in the future. Rational use of antibiotics and maintenance of good hygiene should be practiced among patients [25-26].

Drug resistance is increasing worldwide due to the indiscriminate use of antimicrobial agents. Resistant microbes are difficult to treat, require alternative or higher doses of antimicrobials, or lack or lack of effective antimicrobials, adversely affecting countries at all levels of development. According to the World Health Organization (WHO), MDR pathogens, known as “superbugs,” constitute one of the greatest public threats, causing several million deaths worldwide each year. In 2021, the WHO published the list of antibiotic-resistant pathogens (priority pathogens), highlighting in particular resistant Gram-negative bacteria, which pose the greatest threat to human health. Based on the urgency of new antibiotics, the list is divided into three categories: critical priority, high priority, and medium priority. The critical group of MDR bacteria includes *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae*, which cause serious infections such as pneumonia and bloodstream infections in hospitalized patients. High and medium priority groups include drug-resistant bacteria such as salmonella, which cause common illnesses such as gonorrhoea and food poisoning [27-28].

Numerous reviews have been published on multi-resistant bacteria and therapeutic strategies to combat them. However, most of these articles focus on a specific resistant bacteria or line of treatment. Furthermore, in the ongoing fight against new types of MDR bacteria, updating the knowledge of researchers and doctors is recommended. This article attempts to propose updated therapeutic strategies against various antibiotic-resistant bacteria that are currently responsible for serious infections, mainly in hospitalized patients. Our review will focus on innovative treatment strategies and promising new chemicals currently in development against multidrug-resistant organisms, such as: B. combinatorial drug approaches, polymeric biomaterials, nanoparticles, and plant-based products [29-30].

Various bacteria exhibit antibiotic resistance primarily through four mechanisms. During drug inactivation, antibiotics are inactivated by the protective enzymes of the bacterial cell wall, such as the inactivation of penicillin G by the β -lactamase enzyme released by penicillin-resistant bacteria. On the other hand, a protective protein linked to the ribosomes of the bacterial cell inactivates antibiotics by “target switching” by modifying their structural confirmation. This leads to an inhibition of their protein synthesis. This type of resistance can be seen in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), in which protective proteins bound to ribosomes in the bacterial cell deactivate antibiotics. This prevents antibiotics from binding to the ribosome and inhibits bacterial protein synthesis [31-32].

When metabolic pathways are altered, bacteria typically alter or protect the target site and limit the binding of antibiotics to that site, ultimately reducing the affinity of antibiotic molecules. Bacteria synthesize essential folic acid and nucleic acid from the precursor para-aminobenzoic acid (PABA) [46-48]. However, when the antibiotic targets this pathway, the bacteria adapt thanks to the preformed folic acid. This limits the effectiveness of antibiotics such as sulfonamides, which block the PABA pathway and thus inhibit bacterial growth. Bacteria also utilize a drug efflux mechanism to increase the expression of active efflux pumps or reduce drug permeability to the cell surface, resulting in low susceptibility to antibiotics. Some bacteria have shown this type of resistance to fluoroquinolones before the drug enters through the pump embedded in the bacterial cell membrane [33-34].

Antibiotic resistance has increased in recent years. This study examines the treatments currently used around the world against the most important superbugs. Using new strategies, such as nanoparticle formulations and new plant-based antimicrobials, can eliminate this antimicrobial resistance and potentially prevent these superbugs from causing serious harm. Preventive measures should be taken to minimize bacterial MDR through judicious use of antimicrobials where appropriate. Healthcare professionals should also raise awareness about drug safety to prevent such drug resistance. Narrow-spectrum antibiotics should be preferred over broad-spectrum antibiotics. Additionally, careful use of antibiotics and maintenance of proper hygiene and disinfectants should be practiced among patients [35-36].

Antibiotics have been used to treat bacterial infections for over 70 years, and these small molecule bioactive substances are also used for a variety of other medical applications. In the fight against germs, antibiotics have undoubtedly been a boon to human civilization and have saved millions of lives. Infections caused by multi-resistant bacteria (MDR) are increasing worldwide. Antibiotics are used to combat various bacterial infections. Synthetic biology techniques combined with molecular, functional genomics, and metagenomic studies of bacteria, plants, and even marine invertebrates aim to discover the world's natural products more quickly than previous antibiotic discovery methods. Currently, there are few viable drugs, potential prevention methods, and a limited number of antibiotics, requiring the discovery of innovative medical approaches and antimicrobial therapies. MDR is also promoted by biofilm, making infection control difficult. In this review, we have comprehensively covered various aspects of antibiotics, how antibiotics work, the evolution and

mechanisms of bacterial antibiotic resistance and future strategies to combat the emerging threat of antibiotic resistance [37-38].

Resistance genes, reflecting the harmful effects of their own dangerous drugs, are present in most antibiotic-producing microorganisms or thrive in the natural environment through interactions between antibiotic producers and surrounding antibiotic-susceptible bacteria. The most well-known antibiotics are produced by various soil bacteria, especially members of the genera *Streptomyces* and *Bacillus*, as well as some fungi, especially members of the genera *Penicillium* and *Cephalosporins*. Antibiotic production can help producers limit competition from other antibiotic-sensitive microorganisms in their immediate environment. In response, some of these companion bacteria acquire or develop genes that encode various biochemical mechanisms that protect them from the damaging or growth-inhibitory effects of these antibiotics, thereby creating stable genetic resistance to one or even several antibiotics. These antibiotic resistance (ABR) genes are passed on to the next generation and can eventually spread horizontally to other bacteria in their immediate environment [39-41].

Widespread and harmful resistance to β -lactam antibiotics is mainly due to the large number of different β -lactamases. These enzymes hydrolyze the β -lactam ring common to all β -lactam antibiotics, forming a linear metabolite incapable of binding to PBP. Genes encoding β -lactamases are often located on mobile genetic elements such as plasmids and transposons and can therefore be easily transferred to other still susceptible bacteria via horizontal gene transfer (HGT). Point mutations in β -lactamase genes that result in amino acid changes in β -lactamases lead to the rapid growth of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and TEM β -lactamase families. Other mechanisms causing resistance to β -lactam antibiotics include alterations in PBP targets (e.g. in *S. pneumoniae*), reduced access to the periplasm (especially in Gram-negative bacteria, e.g. *aeruginosa*) or the withdrawal of antibiotics. of the periplasm of these latter bacteria using special pumps. Methicillin resistance (MRSA) in *S. aureus* is achieved through the acquisition of a staphylococcal *mec* chromosome cassette mobile element (SCC*mec*) carrying the *mecA* or *mecC* gene encoding PB2a, a penicillin-binding protein with low affinity for β antibiotics [41-42].

Aminoglycosides constitute a third group of BCAs active against various Gram-positive and Gram-negative bacteria, affecting translation. Streptomycin, isolated from *Streptomyces griseus*, was the first member of what was then a large group of aminoglycosides, which also included the natural products of *Streptomyces* spp. belonged. (e.g. neomycin, kanamycin, tobramycin) and *Micromonospora* (e.g. gentamicin, sisomicin), as well as chemically modified derivatives of natural aminoglycosides (e.g. amikacin, netilmicin, arbecacin, plazomicin). Aminoglycosides have been most commonly used to treat serious bacterial infections for many decades. However, for several reasons (parenteral use, ototoxic and nephrotoxic effects), aminoglycosides are most often used to treat serious infections in combination with β -lactam antibiotics. Since the 1980s, these antibiotics have been increasingly replaced by newer generation cephalosporins, carbapenems, and fluoroquinolones,

which appear less toxic and recognize an even broader spectrum of bacterial pathogens than aminoglycosides. However, the development of new aminoglycosides such as arbecacin and plazomicin, which aim to overcome common aminoglycoside resistance mechanisms, has renewed interest in aminoglycosides [43-44].

Antibacterial activity is usually classified as one of five mechanisms: interfering with bacterial cell wall synthesis, inhibition of bacterial protein biosynthesis, inhibition of bacterial nucleic acid synthesis, inhibition of metabolic pathways, and inhibition of bacterial membrane function. Bacterial cell walls are composed of cross-linked peptidoglycan. Antibiotics such as β -lactams (penicillin and its derivatives, cephalosporins and carbapenems) and glycopeptides (vancomycin) inhibit peptidoglycan biosynthesis and make the cell vulnerable to osmotic pressure and autolysis. As a result, bactericidal antibiotics inhibit cell wall synthesis. Since animal cells lack peptidoglycan, the mechanism of action is selective [45-46].

Peptidoglycan, an essential component of the bacterial cell wall that provides mechanical support, is found in both Gram-positive and Gram-negative bacteria. However, peptidoglycan is thick (ten to forty layers) in Gram-positive bacteria and thin (one or two layers) in Gram-negative bacteria [65]. Peptidoglycan is composed of glycan chains composed of the disaccharide subunits N-acetylglucosamine (NAG) and N-acetylmuramic acid (NAM) and cross-linked by pentapeptide chains [47-48].

By acetylating transpeptidase, which is involved in cross-linking peptides to build peptidoglycan, β -lactam antibiotics block the final step of peptidoglycan synthesis. Penicillin binding proteins (PBPs) are the main target of β -lactam antibiotics. This, in turn, disrupts the terminal transpeptidation mechanism, resulting in loss of viability and lysis of the microorganisms [49-50].

The rational use of antibiotics remains a highly relevant topic for current and future healthcare. This is also reflected in the large number of projects that have already been (successfully) implemented in this area. However, these projects are usually based on voluntary participation, which means that doctors with already moderate antibiotic prescribing behavior are overrepresented and general practitioners are not reached when antibiotics are overused. The project is aimed specifically at large prescribers in order to promote sustainable behavior change. For the first time in Germany, the project is systematically testing and comparing whether and with which approach/training format access to the group of high prescribers is successful and what effects can be achieved in routine care. This may also shed light on why the group of high prescribers may not be reached. If effective strategies for high prescribers are established as part of the project, these can be applied not only to the antibiotics discussed here, but also to other areas of prescription management [51-52].

Glycopeptides such as vancomycin block cell wall synthesis by binding to the D-Ala-D-Ala end of the extended peptide chain during cell wall synthesis, resulting in inhibition of transpeptidase, which prevents cell wall synthesis. The cell chain is then lengthened and networked[53-54].

The 70S ribosome of bacteria (based on protein sedimentation rate, expressed in “Svedberg” units) consists of the 30S and 50S subunits. Antibiotics inhibit protein synthesis by targeting the 30S (aminoglycosides and tetracyclines) or 50S (chloramphenicol, macrolides and oxazolidinones).

Aminoglycosides such as streptomycin, neomycin and gentamicin prevent protein synthesis by binding to the A site of the 16S ribosomal RNA (rRNA) of the 30S rRNA with high affinity. Therefore, antibiotics facilitate the misinterpretation of codons in the delivery of amino acid transfer RNA. This leads to defective protein synthesis, whereby the wrong amino acids are synthesized into a polypeptide, which is then released and damages the cell membrane [55-56].

Tetracycline antibiotics diffuse passively through pore channels into the bacterial cell membrane and bind reversibly to the 30S ribosomal subunit, thereby inhibiting protein synthesis by blocking the binding of tRNA to the mRNA-ribosome complex [57-58].

Macrolides such as azithromycin bind to the 23S rRNA of the 50S ribosomal subunits of bacteria. They inhibit the transpeptidation or translocation process of protein synthesis, leading to premature separation of incomplete peptide chains, thereby preventing bacterial protein synthesis [59-60].

Since chloramphenicol is fat-soluble, it has good absorption properties in vivo and can penetrate bacterial cell membranes. It then reversibly binds to the L16 protein of the 50S subunit of bacterial ribosomes and inhibits peptide bond formation and subsequent protein synthesis by preventing the transfer of amino acids to extended peptide chains, possibly by removing peptidyl transferase activity [61-62].

Oxazolidinones such as linezolid and tedizolid act as antibacterial agents by interfering with the translation of bacterial proteins. They bind to a site on the 50S subunit of bacterial 23S ribosomal RNA, preventing the development of a functional 70S initiation complex necessary for bacterial replication, and thus preventing bacterial proliferation [63-64].

Rifamycin inhibits bacterial DNA-dependent RNA polymerase by binding tightly to the polymerase subunit deep in the DNA/RNA pathway, allowing direct blocking of RNA elongation. Bacterial RNA polymerase enzymes are structurally different from eukaryotic RNA polymerase enzymes, allowing for selective toxicity to bacterial cells [65-66].

Quinolones block DNA synthesis by inhibiting DNA gyrase and topoisomerase IV, two important type II topoisomerases. Both targets cause the movement of one double-stranded DNA molecule through another, resulting in leading strand retraction. Quinolones have a strong affinity for the A subunit of DNA gyrase and disrupt its role in strand division and closure, thereby preventing normal cell division. Topoisomerase IV, which cuts and separates the daughter DNA strand after DNA replication, is the main target of action of gram-positive bacteria. Drugs with a higher affinity for this enzyme may have greater effectiveness against Gram-positive bacteria [67-68].

Some synthetic antibiotics act as antimetabolites or competitive inhibitors of bacterial metabolic enzymes to combat bacterial infections. Sulfonamides and trimethoprim inhibit multiple steps of the folic acid metabolic pathway [16,29,37].

By competing with para-aminobenzoic acid (PABA) for binding to dihydrofolate synthase, a step in the synthesis of tetrahydrofolic acid (THF), sulfonamides inhibit the enzymatic conversion of pteridine and PABA to dihydropteroic acid. THF is necessary for the synthesis of purines and dTMP and its inhibition limits bacterial growth [7,26,57].

Trimethoprim inhibits reverse dihydrofolate reductase, one of the main enzymes involved in converting dihydrofolate (DHF) to THF. THF is necessary for the synthesis of bacterial proteins and nucleic acids and for bacterial survival; therefore, inhibition of its synthesis determines a bactericidal effect [8,44,52].

Trimethoprim is sometimes used in addition to sulfamethoxazole (sulfonamide), which prevents the step before bacterial protein synthesis. In combination, sulfamethoxazole and trimethoprim inhibit two steps of bacterial nucleic acid and protein biosynthesis. Trimethoprim only has a bacteriostatic effect, although it is considered bactericidal when combined with sulfamethoxazole.

Natural and acquired antibiotic resistance are the two main forms of antibiotic resistance. Normal resistance can be innate (often expressed in organisms) or indirect (genes are normally present in bacteria but are activated to the level of resistance only after treatment with antibiotics) [82]. On the other hand, acquired resistance may be due to bacteria acquiring genetic material through translation, conjugation or transposition or due to mutations in their chromosomal DNA. Mechanisms of antimicrobial resistance can be divided into four categories: (1) limitation of drug absorption; (2) modification of the drug target; (3) drug inactivation and (4) drug efflux [63]. Due to structural differences and other factors, Gram-negative bacteria can use all four mechanisms, whereas Gram-positive bacteria are less likely to use mechanisms that limit drug absorption (lipopolysaccharide is absent in the outer membrane) and drug efflux [6,17,33].

Pyoderma is the most common skin infection. They are most often caused by staphylococci and streptococci, both individually and in combination. This is due to the constant presence them in the environment and on the surface of human skin. Between different species of microorganisms, the most important skin pathogen is *Staphylococcus aureus*. Approximately 60% of healthy people have golden staphylococcus aureus on the surface of the skin and visible mucous membrane. As for streptococci, they often colonize the gastrointestinal tract, however only in 1% of cases, streptococci colonize the surface of the skin. In recent decades, in addition to staphylococci and streptococci began to be detected and other pathogens of purulent inflammation of the skin: enterococci (*Enterococcus* spp.), gram-negative sticks (*Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and some others). These microorganisms, both alone and in association, are usually the causative agents of nosocomial infections and are isolated in cases of nosocomial infection of seriously ill patients [55, 57, and 63].

A number of endogenous and exogenous factors lead to disruption of cellular and humoral immunity, resulting in a decrease in the protective function of the skin. This leads to a change in the amount and composition of the microflora on the surface of the skin with a predominance of opportunistic pathogens [4,8,19].

Etiotropic therapy is the most important in the treatment of patients with pyoderma. It is the rational antimicrobial therapy prevents the progression and spread of foci of pyogenic infection, the appearance of its various complications. In acute superficial limited foci of pyoderma (impetigo, folliculitis, paronychia, etc.), treatment may be limited to external use antibiotic or antiseptic. In all other cases systemic antibiotic therapy is required [9,28,64].

The most common mechanism of resistance of microorganisms to β -lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins) is their enzymatic inactivation as a result of hydrolysis of one of the bonds of the β -lactam ring by enzymes β -lactamases. Plasmid, or chromosomal, localization of genes encoding resistance contributes to the rapid intra- and interspecies formation and spread of antibiotic resistance. Extended-spectrum plasmid β -lactamases from Gram-negative bacteria are capable of destroying third-generation cephalosporins. Routine methods for determining antibiotic susceptibility often fail to detect this mechanism of resistance. Most β -lactam antibiotics currently use β -lactamase inhibitors such as clavulanic acid, sulbactam, tazobactam. A number of microorganisms are already beginning to develop resistance to these inhibitors. Class B chromosomal β -lactamases that destroy carbapenems, common among rare species microorganisms [14,35,48].

The main mechanism for the formation of resistance of microorganisms to aminoglycosides is their enzymatic inactivation. Amikacin resistance is rare. The leading mechanism of resistance to quinolones/fluoroquinolones is the modification (structural change) of two bacterial enzymes, DNA gyrase and topoisomerase IV, which mediate conformational changes in the bacterial DNA molecule necessary for its normal replication. Each of the enzymes consists of four subunits. DNA gyrase consists of two *gyrA* and two *gyrB* subunits (corresponding to *gyrA* and *gyrB* genes), topoisomerase IV - from subunits *parC* and *parE* (corresponding *parC* and *parE* genes). The genes of both enzymes are localized on the bacterial chromosome. Resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin and ofloxacin) is a real problem in the treatment of nosocomial infections. The main target of macrolides, ketolides and lincosamides is the 50S subunit of the bacterial ribosome. Despite structural differences, all these antibiotics share a common ribosome-binding site. In most bacteria, resistance results from methylation of the 23S rRNA subunit. About 20 genes (erythromycin ribosome methylation) are known, encoding methylase enzyme, they are associated with transposons and can be localized both on plasmids and on chromosomes. Resistance to macrolides and lincosamides is common among methicillin-resistant staphylococci. Among methicillin-susceptible staphylococci frequency stability does not exceed 10%. Determinants of resistance to tetracyclines are usually localized on plasmids, which ensures their rapid intra- and interspecies distribution [9,38,48].

Taking into account the world in optimizing antibacterial therapy for patients in multidisciplinary hospitals, it is proposed to carry out a number of organizational and clinical measures to improve the practice of prescribing antibacterial drugs. In particular, to increase the effectiveness of antibiotic therapy patients and slow down the emergence of resistant strains of bacteria, it is necessary to adhere to certain rules. Thus, the appointment of an antimicrobial drug to a patient without a verified diagnosis or with inappropriate nosology, without taking into account the sensitivity of the pathogen to antibacterial agents, insufficient doses of the drug or duration of treatment, ignoring the recommended frequency of its administration and the possibility of interaction with other drugs reduce its activity, lead to the formation of resistant strains. pathogenic microorganisms and worsen the prognosis of the disease [10,19,42].

The empirical choice of an antibacterial drug is still preserved, not only in the outpatient practice, but also in the hospital setting. Usually this occurs due to the fact that the doctor is faced with the need to quickly stop the manifestations of an infectious disease and prevent the development of its complications. The empirical choice of starting antibiotic therapy is a choice based on the assumption of the most likely causative agent of an infectious disease and its supposed (not proven!) susceptibility to the selected antibacterial drug. This choice is based on the experience of previous years regarding the sensitivity spectrum of the pathogen to antibacterial drugs and does not take into account its changes over time. Changing the spectrum of sensitivity and level stability of microbial populations makes it necessary to determine their sensitivity to prescribing an antibacterial drug [1,27,59].

The most common method for determining the antibiotic sensitivity of pathogens is the disk diffusion method using standard disks containing a certain amount of antibiotic. Less often in practice, quantitative methods are used to assess the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs - the method of serial dilutions in a liquid or solid nutrient medium, which determines the minimum inhibitory concentration of an antibiotic. To determine antibiotic sensitivity, the E-test is also used, which is a plastic strip with an applied antibiotic concentration gradient.

In recent years, penicillin and its derivative drugs are rarely used in the treatment of patients with infections of the skin and its appendages, since many strains of pyococci have acquired the ability to produce the enzyme β -lactamase (penicillinase), which reduces the antibacterial activity of penicillin. The production of β -lactamase is the leading mechanism of resistance to β -lactam antibiotics among pathogens of both community-acquired and hospital-acquired infections. It is advisable in such cases to use an antibiotic from the group of macrolides or an antimicrobial chemotherapeutic drug from a number of tetracyclines [14,23,66].

The etiology of the vast majority of nosological forms of pyoderma (impetigo, ostiofolliculitis, folliculitis, sycosis vulgaris, folliculitis decalvans, furuncle, furunculosis, carbuncle, hydradenitis, paronychia, ecthyma, erysipelas, cellulitis) is homogeneous. Their main pathogens, especially community-acquired infections, are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Significantly less often, other streptococci, *Pseudomonas aeruginosa*, and enterobacteria are isolated. These

microorganisms are the causative agents of predominantly nosocomial (nosocomial) infections and usually develop in patients with severe infections or with suppressed immunity [2,19,48].

Currently, outpatients and inpatients with pyoderma can be prescribed an antibiotic from the cephalosporin or macrolide groups or a fluoroquinolone antimicrobial drug, less often a tetracycline antibiotic. Of the cephalosporin antibiotics series that have a bactericidal effect on sensitive microorganisms, semi-synthetic cephalosporins of the I-II generation are usually used (cefazolin, cefadroxil, cefuroxime). In cases where the causative agents are (or include in the composition of the mixed microbial flora) gram-negative microorganisms (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris*), it is advisable to choose an antimicrobial drug that has an inhibitory effect on the gram-negative microflora (III-IV generation cephalosporins, carbapenems, vancomycin, amikacin, etc.). Associations of microorganisms are more often isolated in patients with chronic ulcerative pyoderma, paronychia, "hot bath" folliculitis, infected burns, injuries and sores. Cephalosporins should not to prescribe to patients with severe forms of allergies to penicillin in history, as the risk of cross sensitization is quite high [18,27,39].

Antibiotics-macrolides have a wide spectrum of antibacterial action and are considered one of the safest. Antibiotics of this series on the spectrum of antimicrobial action resemble erythromycin, however, differ in better pharmacokinetics, bioavailability and tolerability. Their spectrum of action extends to gram-positive cocci (streptococci, staphylococci) and intracellular pathogens. Macrolides are not destroyed by β -lactamases and rarely cause allergic reactions. Frequent and not always justified use of erythromycin is sufficient quickly led to the emergence of erythromycin-resistant strains of pathogens, especially staphylococci. This led to a significant decrease in the frequency of erythromycin use in clinical practice. The antibacterial action of macrolides is based on a violation of the synthesis of ribosomal proteins of the microbial cell, which leads to the suppression of the process of reproduction of the pathogen. They give mainly bacteriostatic effect. Macrolides are well distributed in the body, they are able to overcome the histohematic barrier (with the exception of the blood-brain barrier). When distributed in the body, they accumulate not in the bloodstream, but in those organs and tissues where the inflammatory process occurs, creating high concentrations of the drug in these foci. This is also due to the fact that macrolides, along with antimicrobial, have a moderate anti-inflammatory effect. By activating macrophage cells, they are able to penetrate them and migration of phagocytic cells (monocytes, macrophages, epithelioid and multinucleated giant cells) to the foci of inflammation to go there with them. Macrolides, both natural and semi-synthetic, in comparison with other antibiotics, have a minimal effect on the normal microflora of the human body. Therefore, josamycin is considered not only as a highly effective, but also as a well-tolerated antibiotic. Adverse reactions when taking it are generally rare[11,29,47].

If we consider tetracyclines, then at present they are rarely used to treat patients with purulent infections of the skin and its appendages. This is due to the increasing

number of strains of microorganisms resistant to them (which implies their low therapeutic activity), as well as the presence of serious side effects [16,25].

Sulfanilamide preparations, both alone and in combination with trimethoprim, which significantly potentiates their action, are now rarely used in the treatment of patients with pyoderma. This is due to a number of factors: a significant number of bacteria resistant to them have appeared, more active antimicrobial drugs with less pronounced side effects have been created, and there is no clinical effect in patients with an immunodeficiency state [13,22,41].

Antibiotics can be administered orally, subcutaneously, intravenously or by inhalation. In the case of plague, the choice of route of administration is influenced by the clinical profile of the patient and the form of the disease. The dermal route is not recommended, while the intravenous (IV) route is generally recommended for patients with advanced disease. Indeed, intravenous injection overcomes the barriers encountered with oral or subcutaneous administration and allows molecules to reach infected tissues more quickly. This rapid action is essential for treating a rapidly progressing disease like the plague. However, intravenous administration is affected by clearance mechanisms and the drug is diluted in the circulation. This means that only a small percentage of injected antibiotic molecules reach the lungs. For this reason, the usefulness of inhaled antibiotics in the treatment of respiratory diseases has been studied; With lower total antibiotic doses, high local concentrations in the lungs can be achieved, thereby reducing systemic exposure and thereby decreasing the risk of adverse events. After inhaled tobramycin was approved for marketing in 1997, this approach was successfully used to treat cystic fibrosis patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. A comparative study of mice infected intranasally with pneumonic plague demonstrated that inhalation of an aminoglycoside antibiotic (gentamicin) was more effective than subcutaneous injection. Interestingly, the researchers' results suggest that although antibiotics injected subcutaneously reach and protect deep organs, the drugs do not necessarily reach the lungs (depending on differences in diffusion properties, e.g. example ciprofloxacin versus gentamicin): therefore, protection may be mediated in the lungs exclusively by the host's immune system. It takes much longer to clear bacteria from the lungs, perhaps because the amount of antibiotics reaching these organs is too low. Indeed, a combination of antibiotic treatments by inhalation and subcutaneous injection quickly eliminated the bacteria from all infected organs. The superiority of this latter treatment (combination of inhalation and subcutaneous inoculation) compared to 24-hour intravenous injection is questionable. However, the combination is easier for most healthcare providers to administer [4,18,43].

Ongoing sensitivity changes microbial populations to antimicrobials necessitate the determination of the sensitivity spectrum of pathogens before starting antibiotic therapy. Use of accelerated and express methods of determination of the sensitivity of infectious pathogens to antibacterial drugs allows you to choose an effective antibacterial drug for the appointment of starting etiologic therapy. By doing this condition will significantly increase the efficiency of treatment of patients with

pyoderma and the possibility of formation of resistance of pathogenic microorganisms to antibacterial drugs.

Clinical data suggest that many classes of antibiotics (e.g., aminoglycosides, tetracyclines, fluoroquinolones, sulfonamides, phenols, and β -lactams) have been administered to patients suffering from various forms of plague. A review of published case reports found that aminoglycosides, tetracyclines, and fluoroquinolones (but not sulfonamides) were more effective in treating pneumonic plague. However, the higher mortality rate due to pneumonic plague associated with sulfonamides may be due to bias as adjuvant treatments were less effective when the drug was introduced in the 1930s [18,23,49].

Analysis of the case report data revealed that patients are not necessarily treated at the same time after infection, are not necessarily given the same medications depending on their symptoms, and dosage levels and dosing frequencies are consistent when the same medication is administered. Furthermore, the patient's exact medical history, other than symptoms of plague (e.g., diabetes, obesity, immunodeficiency), was often unknown. These differences introduce significant biases in selecting the most effective treatment and highlight the importance of conducting randomized clinical trials. Unfortunately, only two comparative clinical trials have been published: one comparing sulfonamides with streptomycin in bubonic plague and the other comparing streptomycin with gentamicin (alone or in combination with tetracycline) in the three main clinical forms of plague. The data does not show that one class of antibiotics is superior to the others. Finally, in response to the plague epidemic in Madagascar in 2017, a randomized clinical trial is being conducted examining the effectiveness of ciprofloxacin alone compared to streptomycin followed by ciprofloxacin.

Although the lack of relevant clinical data makes it difficult to determine the superiority of one treatment over another, the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of antibiotics can be taken into account when selecting treatments. For example, fluoroquinolones (such as tetracyclines) may be more effective than aminoglycosides because they accumulate in the cell and spread more easily in necrotic tissues such as the tumor [12,18,67].

Several patients received combinations of antibiotics. In some cases, this approach (e.g., a combination of streptomycin and chloramphenicol) was justified because patients lived in an area where a streptomycin-resistant isolate was detected. In other cases, patients received a combination because the drugs' possible additive or synergistic effects could increase their chances of survival. However, most patients received an empirical combination of antimicrobial agents to treat a life-threatening infection, before the plague was diagnosed. Although these combinations have been administered to large numbers of patients, none appear to be more effective than the other. For example, the survival rate with the combination of aminoglycosides and tetracycline was no higher than with tetracycline alone. It should also be borne in mind that the combination of antibiotics can increase the frequency of side effects and interactions with other medications. The accumulation of toxic effects or antagonism with certain antibiotic combinations can have a negative impact and even

worsen the patient's disease course. In summary, current guidelines for the treatment of plague are based on preclinical and clinical data (which are not entirely reliable) and on the availability of antimicrobial drugs in the affected country. In the USA and France, streptomycin and tetracycline (recommended by WHO) have been replaced by gentamicin and doxycycline, respectively [19,25,26,47].

Gram-negative bacteria are naturally less permeable to certain antibiotics than Gram-positive bacteria because their outer membrane forms a permeable shield due to the existence of a lipopolysaccharide (LPS) layer. The fact that glycopeptide antibiotics such as vancomycin are ineffective against Gram-negative bacteria due to their inability to penetrate the outer membrane is a clear example of the effectiveness of this natural barrier. Hydrophilic molecules, including β -lactams, tetracyclines, and some fluoroquinolones, are strongly affected by changes in outer membrane permeability [86]. It is difficult for polar molecules to penetrate the cell wall of enterococci because the pore channels are inhibited or even replaced by non-selective channels, leading to innate tolerance to aminoglycosides. Additionally, recent studies show that decreased porin expression in members of the order Enterobacterales, *Acinetobacter* spp. significantly leads to resistance to drugs such as carbapenems. and *Pseudomonas* spp. For example, carbapenem resistance in Enterobacterales occurs when carbapenemase enzyme activity is absent, when mutations reduce porin production, or when mutated porin alleles are present. Biofilm formation is another mechanism promoting bacterial colonization. The biofilm matrix includes polysaccharides, proteins, and DNA, which makes it difficult for antimicrobial agents to penetrate the bacteria and therefore provides protection [25,41,46].

Many antibiotics are actively removed from the cell by bacterial pumps, which significantly contributes to the intrinsic resistance of gram-negative bacteria. Efflux pumps come in different forms for most bacteria. The ATP-binding cassette (ABC) family, the small multidrug resistance (SMR) family, the multidrug extrusion and toxic compound (MATE) family, the resistant cell division (RND) family, and the large facilitators (MFS). five main points. Families of drain pumps classified by design and power supply. With the exception of the RND family, which are multicompartamental pumps that transport substrates across the cell envelope, all other families of efflux pumps are single pumps that transport substrates across the cytoplasmic membrane. Tetracycline resistance is a classic example of efflux-mediated resistance, in which tet efflux pumps use proton exchange as the energy source for tetracycline efflux. Some MDR efflux pumps, such as MexAB-OprM in *P. aeruginosa* and AcrAB-TolC in Enterobacterales (RND family), can efflux tetracyclines as part of their contribution to MDR. Macrolide resistance is another clinically important phenotype induced by the efflux mechanism. Macrolide antibiotic-secreting *mef* genes encode the most studied efflux pumps (e.g., erythromycin) [15,29,48].

Human bacterial pathogens can acquire antibiotic resistance through two key genetic strategies that protect pathogens from the harmful effects of antibiotics upon exposure: through specific mutations and mutation-based transmission of ABR to

progeny through vertical gene transfer (VGT). and (II) acquisition of external ABR genes by horizontal gene transfer (HGT).

In short, chromosomal mutations that lead to ABR (I) result in changes in cellular targets that are typically no longer able to bind the corresponding antibiotics, (II) reduce the efficiency of antibiotic uptake by the bacterial cell, and (III) increase activity. Specific efflux pumps that cause the transport of the antibiotic from the bacterial cell (IV) inactivate repressors of the expression of genes encoding enzymes (in particular, β -specific lactamases) that inactivate the antibiotic (in this case, β -lactams). antibiotics). Numerous mutations in chromosomal genes have been identified, leading to resistance of many pathogenic bacteria to one or even several antibiotics (which belong to most classes of antibiotics). Mutation-based acquisition of ABRs is highly variable and varies significantly among bacterial pathogens [14, 27, 29, 48].

HGT of ABR genes within and between bacterial species is essentially achieved through three major genetic mechanisms: transformation, transduction, and conjugation. Transformation involves the transfer of naked DNA into a competent recipient bacterium and its incorporation into the recipient chromosome by homologous recombination. Transduction uses bacteriophages as a means of DNA transfer and has been reported to play a role in the microbiome of cystic fibrosis patients, especially *Pseudomonas aeruginosa*. Conjugation requires direct contact between donor and recipient bacteria, which is often achieved through specific cellular appendages/pili. DNA transfer by conjugation mainly involves mobile genetic elements such as plasmids, transposons and integrons. However, the transfer of chromosomal DNA from donor to recipient can also occur through conjugation. A recently discovered fourth mechanism of horizontal plasmid transfer via extracellular vehicles (EVs) detached from the outer membrane has been described for *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli*. However, the impact of EV-mediated plasmid transfer on ABR evolution is still unclear.

Conclusions:

The growing problem of antibiotic resistance presents a significant challenge to global public health, threatening the efficacy of essential treatments for bacterial infections. The key factors driving resistance include improper antibiotic use, genetic mutations, and the horizontal gene transfer between bacteria. Specific bacterial pathogens have increasingly demonstrated resistance to a range of antibiotics, underscoring the urgency of addressing this issue. To mitigate the impact of drug resistance, it is crucial to implement stricter antibiotic stewardship, promote research into new antimicrobial agents, and develop novel strategies for managing bacterial infections. A collaborative approach involving healthcare providers, researchers, and policymakers is essential to safeguard the effectiveness of antibiotics and protect public health in the future.

Reference:

1. Parsad D., Pandhi R., Dogras S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infection. *Am J Clin Dermatol* 2003; (4):389—397.
2. Pkhakadze T.Ya., Okropiridze G. G., Malysheva E. S. Choice of Antibacterial Agents for Prevention and Treatment of Infectious Complications in Traumatologic and Orthopaedic Patients by Microbiologic Monitoring. *Vestn Traumat Orthop* 2009; (4): 73—78.]
3. Sidorenko S. V. Clinical significance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Klin pharmacology*. 2003;(2): 12—17.
4. Sinopal'nikov A. I., Andreeva I. V., Stetsuyk O.U. The Safety of macrolide antibiotics: critical analysis. *Clin Med* 2012; 90 (3): 23—30.
5. Vinogradova T. V., Krylov A. A., Taitis B.M. Antibiotic treatment (modern principles and experience of antibiotic use at the multifield hospital's units). *Nov SPb Vrach Ved* 2009; (2): 65—71.
6. Yakovlev S. V. Fluoroquinolones: an overview of antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical indications and adverse effects. *Klin Vestn* 1996; 4: 22—26.
7. Yakovlev S. V., Suvorova M. P. Antibacterial treatment of polyresistant nosocomial infections. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 20 (2):24—34.
8. Lemiech-Mirowska E, Kiersnowska ZM, Michałkiewicz M, Depta A, Marczak M. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Sep 16;28(3):361-366. doi: 10.26444/aaem/122629. Epub 2020 Jun 5. PMID: 34558254.
9. GERMAP 2015: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach, 2016. Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH. https://www.openagrar.de/receive/openagrar_mods_00026169. 21 Feb 2022.
10. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, Ihle P. Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): Guidelines and Recommendations 3. Fassung; Version 2012/2014. *Gesundheitswesen*. 2015;77(02):120–126.
11. Löffler C, Krüger A, Daubmann A, Iwen J, Biedermann M, Schulz M, Wegscheider K, Altiner A, Feldmeier G, Wollny A. Optimizing antibiotic prescribing for acute respiratory tract infection in German primary care: study protocol for evaluation of the RESIST program. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(9):e18648. doi: 10.2196/18648.
12. Rogers EM. Diffusion of innovations. 4. New York: Free Press; 2005.
13. Hueber S, Kuehle T, Gerlach R, Tauscher M, Schedlbauer A. “What they see is what you get”: prescribing antibiotics for respiratory tract infections in primary care: do high prescribers diagnose differently? An analysis of German routine data. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188521.

14. Altiner A, Knauf A, Moebes J, Sielk M, Wilm S. Acute cough: a qualitative analysis of how GPs manage the consultation when patients explicitly or implicitly expect antibiotic prescriptions. *Fam Pract*. 2004;21(5):500–506. doi: 10.1093/fampra/cmh505.
15. Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):638–644. doi: 10.1093/jac/dkm254.
16. Altiner A, Wilm S, Wegscheider K, Sielk M, Brockmann S, Fuchs A, Abholz HH, In der Schmitt J. Fluoroquinolones to treat uncomplicated acute cough in primary care: predictors for unjustified prescribing of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(7):1521–1525.
17. Prochaska JO, DiClemente CC. *The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy*. Homewood: Dow Jones/Irwin; 2004.
18. Björkman I, Berg J, Röing M, Erntell M, Lundborg CS. Perceptions among Swedish hospital physicians on prescribing of antibiotics and antibiotic resistance. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(6):e8.
19. Kavookjian J, Mamidi S. Prescribing of beta-blockers after myocardial infarction: a preliminary study of physician motivations and barriers. *Clin Ther*. 2008;30(Pt 2):2241–2249. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.12.006.
20. Härtl A, Bachmann C, Blum K, et al. Desire and reality - teaching and assessing communicative competencies in undergraduate medical education in German-speaking Europe – a survey. *GMS Z Med Ausbild*. 2015;32(5):Doc56.
21. Bachmann C, Kiessling C, Härtl A, Haak R. Communication in Health Professions: a European consensus on inter- and multiprofessional learning objectives in German. *GMS. J Med Educ*. 2016;33(2):Doc23.
22. Burke LB, Arkowitz H, Menchola M. The efficacy of motivational interviewing: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71:843–861. doi: 10.1037/0022-006X.71.5.843.
- 23.25. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJM, Monnet DL, Little P. Europe Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in European. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:440–445. doi: 10.1136/qshc.2006.021121.
- 24.26. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T. CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):663–694. doi: 10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00012.
25. R Core Team . *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2021.
26. IBM Corp . *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0*. Armonk: IBM Corp; 2021.

27. Flick U, von Kardorff E, Steinke I. *Qualitative Forschung: Ein Handbuch*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt; 2005.
28. Dubrall D, Schmid M, Alešik E, Paeschke N, Stingl J, Sachs B. Frequent adverse drug reactions, and medication groups under suspicion. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(23):393–400.
29. der Velden V, et al. Improving antibiotic prescribing quality by an intervention embedded in the primary care practice accreditation: the ARTI4 randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:257–263.
30. Aabenhus, et al. Identifying practice-related factors for high volume prescribers of antibiotics in Danish general practice. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72:2385–2391.
31. Gulliford, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomized trial. *BMJ*. 2019; 364:1236.
32. Parmanik A, Das S, Kar B, Bose A, Dwivedi GR, Pandey MM. Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Curr Microbiol*. 2022 Nov 3;79(12):388. doi: 10.1007/s00284-022-03061-7. PMID: 36329256; PMCID: PMC9633024.
33. Colson AR, Morton A, Årdal C, Chalkidou K, Davies SC, Garrison LP, Jit M, Laxminarayan R, Megiddo I, Morel C, Nonvignon J. Antimicrobial resistance: is health technology assessment part of the solution or part of the problem? *Value Health*. 2021;24(12):1828–1834.
34. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Scumaci D, Giuzio F, Saturnino C, Aquaro S, Rosano C, Sinicropi MS. Multidrug resistance (MDR): a widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules*. 2022;27(3):616.
35. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(51):12868–12871.
36. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Accessed 6 Apr 2021
37. Billamboz M, Fatima Z, Hameed S, Jawhara S. Promising drug candidates and new strategies for fighting against the emerging superbug *Candida auris*. *Microorganisms*. 2021;9(3):634.
38. Tahmasebi H, Dehbashi S, Arabestani MR. Co-harboring of *mcr-1* and β -lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* by high-resolution melting curve analysis (HRMA): molecular typing of superbug strains in bloodstream infections (BSI) *Infect Genet Evol*. 2020; 85:104518.
39. Sleiman A, Awada B, Mocadie M, Sherri N, Haraoui LP, Baby V, Araj GF, Kanj SS, Rizk N, Matar GM, Abou Fayad AG. An unequivocal superbug: PDR *Klebsiella pneumoniae* with an arsenal of resistance and virulence factor genes. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(03):404–414.
40. Chawla M, Verma J, Gupta R, Das B. Antibiotic potentiators against multidrug-resistant bacteria: discovery, development, and clinical relevance. *Front Microbiol*. 2022 doi: 10.3389/fmicb.2022.887251.

41. Kaur B, Gupta J, Sharma S, Sharma D, Sharma S. Focused review on dual inhibition of quorum sensing and efflux pumps: a potential way to combat multi drug resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Biol Macromol.* 2021; 190:33–43.
42. Gaglio R, Couto N, Marques C, Lopes MD, Moschetti G, Pomba C, Settanni L. Evaluation of antimicrobial resistance and virulence of enterococci from equipment surfaces, raw materials, and traditional cheeses. *Int J Food Microbiol.* 2016; 236:107–114.
43. Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(10):1471–1485.
44. Lade H, Kim JS. Bacterial targets of antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics.* 2021;10(4):398.
45. Davin-Regli A, Bolla JM, James CE, Lavigne JP, Chevalier J, Garnotel E, Molitor A. Membrane permeability and regulation of drug “influx and efflux” in enterobacterial pathogens. *Curr Drug Targets.* 2008;9(9):750–759.
46. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019;37(1):177–192. doi:
47. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes Dis.* 2019;6(2):109–119.
48. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247.
49. Shalaby MA, Dokla EM, Serya RA, Abouzid KA. Penicillin binding protein 2a: an overview and a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem.* 2020; 199:112312.
50. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4):589–608. doi: 10.1093/jac/dkl017.
51. Rajput A, Bhamare KT, Mukhopadhyay A, Rastogi A, Kumar M. Efficacy of anti-biofilm agents in targeting ESKAPE pathogens with a focus on antibiotic drug resistance. In *Quorum sensing: microbial rules of life 2020*. Washington: American Chemical Society; 2020. pp. 177–199.
52. Kulengowski B, Rutter WC, Champion JJ, Lee GC, Feola DJ, Burgess DS. Effect of increasing meropenem MIC on the killing activity of meropenem in combination with amikacin or polymyxin B against MBL- and KPC-producing *Enterobacter cloacae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;92(3):262–266.
53. O’Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 2015;8:217.
54. Yu W, Zhang J, Tong J, Zhang L, Zhan Y, Huang Y, Qiu Y. In vitro antimicrobial activity of fosfomicin, vancomycin and daptomycin alone, and

- in combination, against linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. *Infect Dis Ther.* 2020;9(4):927–934.
55. Farias FM, Teixeira LM, Vallim DC, de Freire Bastos MD, Miguel MA, Bonelli RR. Characterization of *Enterococcus faecium* E86 bacteriocins and their inhibition properties against *Listeria monocytogenes* and vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Braz J Microbiol.* 2021;26:1.
 56. Ferreira M, Bessa LJ, Sousa CF, Eaton P, Bongiorno D, Stefani S, Campanile F, Gameiro P. Fluoroquinolone metalloantibiotics: a promising approach against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3127.
 57. Spinler JK, Haidacher SJ, Hoch KM, Luna RA, Haag AM. Discerning strain-specific β -lactam drug resistance by clonal isolates of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* using selected reaction monitoring. *Int J Mass Spectrom.* 2019;438:36–43.
 58. Gondil VS, Harjai K, Chhibber S. Endolysins as emerging alternative therapeutic agents to counter drug-resistant infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(2):105844.
 59. Phan MD, Forde BM, Peters KM, Sarkar S, Hancock S, Stanton-Cook M, Ben Zakour NL, Upton M, Beatson SA, Schembri MA. Molecular characterization of a multidrug resistance IncF plasmid from the globally disseminated *Escherichia coli* ST131 clone. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122369.
 60. Zykov IN, Frimodt-Møller N, Småbrekke L, Sundsfjord A, Samuelsen Ø. Efficacy of mecillinam against clinical multidrug-resistant *Escherichia coli* in a murine urinary tract infection model. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(2):105851. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.008.
 61. Abdelhamid AG, Esaam A, Hazaa MM. Cell free preparations of probiotics exerted antibacterial and antibiofilm activities against multidrug resistant *E. coli*. *Saudi Pharm J.* 2018;26(5):603–607.
 62. Vaz MS, Simionatto E, de Souza GH, Fraga TL, de Oliveira GG, Coutinho EJ, dos Santos MV, Simionatto S. *Zingiberofficinale roscoe* essential oil: an alternative strategy in the development of novel antimicrobial agents against MDR bacteria. *Ind Crops Prod.* 2022;185:115065.
 63. Mehta J, Rolta R, Dev K. Role of medicinal plants from North Western Himalayas as an efflux pump inhibitor against MDR AcrAB-TolC *Salmonella entericaserovartyphimurium*: in vitro and in silico studies. *J Ethnopharmacol.* 2022;282:114589. doi: 10.1016/j.jep.2021.114589.
 - 64.32. Chakraborty AK, Saha S, Poria K, Samanta T, Gautam S, Mukhopadhyay J. A saponin-polybromophenol antibiotic (CU1) from *Cassia fistula* bark against multi-drug resistant bacteria targeting RNA polymerase. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;3:100090.
 65. Jepkoech C, Omosa LK, Nchiozem-Ngnitedem VA, Kenanda EO, Guefack MG, Mbaveng AT, Kuete V, Heydenreich M. Antibacterial secondary metabolites from *Vernonia auriculifera* Hiern (Asteraceae) against MDR phenotypes. *Nat Prod Res.* 2022;36(12):3203–3206.

66. Rolta R, Goyal M, Sharma S, Bharaj D, Salaria D, Upadhyay NK, Lal UR, Dev K, Sourirajan A. Bioassay guided fractionation of phytochemicals from *Bergenia ligulata*: a synergistic approach to treat drug resistant bacterial and fungal pathogens. *Pharmacol Res Modern Chin Med*. 2022;3:100076.
67. Fang HQ, Zeng J, Wang SK, Wang X, Chen F, Li B, Liu J, Jin Z, Liu YH, Tang YZ. Discovery of novel pleuromutilin derivatives as potent antibacterial agents for the treatment of MRSA infection. *Molecules*. 2022;27(3):931.
68. Khan F, Tabassum N, Bamunuarachchi NI, Kim YM. Phloroglucinol and its derivatives: antimicrobial properties toward microbial pathogens. *J Agric Food Chem*. 2022;70(16):4817–4838.

**THE MANIFESTATION OF SCIENTIFIC INQUIRY AND ANALYZING
THE IMPACT OF KEY ISSUE DETERMINANTS ON PHARMACISTS'
CAREER FORMATION IN GENERAL: A COMPREHENSIVE
ESTIMATION AND MODERN DIRECTIONS OF PHARMACIST
VOCATIONALPOTENTIAL AND ORGANISATIONAL ASPECTS IN
HEALTHCARE SYSTEM**

¹⁻¹⁰Nodar Sulashvili, ¹⁰Margarita Beglaryan, ¹Luiza Gabunia, ¹Nana Gorgaslidze, ¹¹Magda Davitashvili, ¹⁰Ada (Adel) Tadevosyan, ¹²Vira Kravchenko, ^{8,13}Nato Alavidze, ¹³Nino Abuladze, ¹³Ketevani Gabunia, ¹Marika Sulashvili, ¹²Igor Seniuk, ^{4,7}Tamar Okropiridze, ¹Marina Giorgobiani, ^{1,4}Lali Patsia

¹Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

²Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

³Sulkhan-Saba Orbeliani University, Tbilisi, Georgia

⁴International School of Medicine of Alte University, Tbilisi, Georgia

⁵Shota Meskhia Zugdidi State University, Zugdidi, Georgia

⁶School of Medicine of David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁷School of Health Sciences of University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁸East European University, Tbilisi, Georgia

⁹Tbilisi Humanitarian Teaching University, Tbilisi, Georgia

¹⁰Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

¹¹Telavi State University, Telavi, Georgia

¹² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

¹³Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

n.sulashvili@ug.edu.ge

Summary

The main goal of the study was to analyze the impact of key issue determinants on pharmacists' career formation in general: a comprehensive estimation and modern directions of pharmacist vocational potential. The study was a quantitative investigation and analysis of pharmacists' vocational perspectives impressions and evaluations of key issue of factors having influence on pharmacists' occupational development in Georgia, in general by using questionnaires. Were conducted a survey study. The in-depth interview method of the respondents was used in the study. The approved questionnaires were used (Respondents were randomly selected): Questionnaire for pharmacist specialist, 810 pharmacist specialists participated in the study. Were used methods of systematic, sociological (surveying, questioning), comparative, mathematical-statistical, graphical analysis. The data were processed and analyzed with the SPSS program. Also conducted descriptive statistics and regression analyses to detect an association between variables. Statistical analysis was done in SPSS version 11.0. A Chi-square test was applied to estimate the statistical significance and

differences. We defined $p < 0.05$ as significant for all analyses. Pharmacists have a lot of public health functions that can benefit from the unique experience of pharmacists, which may include pharmacotherapy, pharmaceutical care, and pharmacy assistance. In addition to dispensing medicines, pharmacists have proved to be an accessible resource for information on health and medicines. Being a health care professional means being part of a team that is focused on one goal- helping the patient achieve better health. Pharmacists are a part of this health care team, and their duty is to help the patients make the best use of their medication. This is a big job one that pharmacists cannot do alone. Thus, within their profession, pharmacists have developed other categories of pharmacy workers to help get the work done more efficiently and allow pharmacists to be more focused on the patient. The were found and estimated factors having influence on pharmacists' professional development, these factors were: Interesting and valuable (informative) work; The favorable (prosperous) psychological climate within the collective in the colleagues' team; The possibility of career growth (development); The possibility of professional education or training; The social importance of the profession; Independence in work. This study explores the manifestation of scientific inquiry in understanding the key determinants that shape pharmacists' career formation and vocational development. By analyzing the critical factors influencing professional growth, the research offers a comprehensive evaluation of the elements that impact pharmacists' career trajectories in a global context. It delves into both traditional and contemporary determinants, such as education, regulation, professional challenges, and evolving healthcare needs, to provide a holistic view of the pharmacist profession's potential. Furthermore, the study highlights modern directions in pharmacist vocational potential, offering insights into emerging trends and opportunities that are shaping the future of the profession. Through this in-depth analysis, the paper aims to contribute valuable knowledge for improving career development strategies and fostering the growth of the pharmacist workforce.

Keywords: Analyzing, impact, key, issue, determinants, pharmacists', career formation, pharmacist, vocational,potential.

INTRODUCTION

The field of pharmacy has evolved significantly over the years, driven by advancements in science, technology, and healthcare. As a profession that is both scientifically rigorous and deeply connected to public health, the formation of a pharmacist's career is influenced by various determinants—ranging from educational frameworks and technological innovation to societal needs and policy regulations. The manifestation of scientific inquiry within pharmacy not only shapes the knowledge base but also impacts the practical application of pharmacy practices in real-world settings [1-2].

In this context, the study of pharmacists' career formation is vital, as it encompasses an exploration of the factors that guide professional development and vocational potential. Understanding how key issue determinants, such as the rise of personalized medicine, the integration of artificial intelligence in drug discovery, and evolving patient care models, impact career trajectories is crucial for shaping the

future of the profession. This comprehensive estimation aims to analyze the dynamic forces that influence pharmacists' roles, highlighting modern directions for growth, innovation, and specialization within the field [3-4].

By delving into the intersection of scientific progress and vocational development, this research seeks to offer insights into how pharmacists can navigate emerging challenges and opportunities, ensuring their continued relevance and impact in an ever-changing healthcare landscape [5-6].

The field of pharmacy is undergoing a profound transformation, driven by rapid advancements in scientific inquiry, technology, and healthcare policies. As one of the most integral professions within the healthcare system, pharmacists are tasked with ensuring the safe and effective use of medications, improving patient care, and contributing to public health initiatives. However, the process of career formation for pharmacists is complex, shaped by numerous dynamic factors that extend beyond traditional educational training. These factors include shifts in healthcare delivery models, evolving pharmaceutical technologies, and changing regulatory frameworks, all of which play a pivotal role in defining the professional path of future pharmacists [7-8].

Central to this transformation is the role of scientific inquiry. The continuous expansion of scientific knowledge—from the discovery of new drugs to innovations in drug delivery systems and personalized medicine—directly influences the scope and nature of a pharmacist's duties. As the profession evolves, the integration of cutting-edge technologies, such as artificial intelligence, genomics, and digital health tools, has opened new career avenues, offering specialized roles that were previously unimaginable. In this context, scientific inquiry serves not only as a foundation for pharmaceutical practice but also as a catalyst for career development, pushing the boundaries of what is possible within the profession [9-10].

Moreover, pharmacists today are expected to navigate a rapidly changing healthcare landscape that demands a broader set of skills. The growing emphasis on patient-centered care, along with global health challenges such as antimicrobial resistance and chronic disease management, requires pharmacists to continually adapt and enhance their competencies. This shifting paradigm necessitates a deeper understanding of how key determinants—such as education systems, healthcare policies, and technological advancements—affect the formation of a pharmacist's career. Understanding these influences is essential for preparing future generations of pharmacists to thrive in an increasingly complex and specialized environment [11-12].

The purpose of this comprehensive study is to analyze the key determinants that impact pharmacists' career formation in the context of modern scientific advancements. By evaluating how various factors—such as the integration of new technologies, changes in healthcare models, and evolving professional competencies—shape the career trajectories of pharmacists, this research aims to provide insights into the future direction of the profession. Additionally, it seeks to offer a holistic perspective on how pharmacists can maximize their vocational

potential, ensuring they remain integral to healthcare systems worldwide while advancing in their professional capacities [13-14].

Ultimately, this exploration underscores the need for a more dynamic approach to pharmacist education and career development—one that aligns closely with the ever-evolving scientific landscape and prepares pharmacists for the challenges and opportunities of the future. By better understanding these key issue determinants, we can better equip pharmacists to play an essential role in healthcare innovation, patient outcomes, and public health [15-16].

The goal and objectives of the research

The main aim of the study was to analyze the impact of key issue determinants on pharmacists' career formation in general: a comprehensive estimation and modern directions of pharmacist vocational potential.

Research's materials and methods

Research objectives are materials of sociological research: the study was quantitative investigation by using survey (Questionnaire). The study was quantitative investigation by using survey (Questionnaire). The in-depth interview method of the respondents was used in the study. The approved questionnaires were used (Respondents were randomly selected. Questionnaire for pharmacist specialist, 810 pharmacist specialists participated in the study. We used methods of systematic, sociological (surveying, questioning), comparative, segmentation, mathematical-statistical, graphical analysis. The data was processed and analyzed with the SPSS program. Results and discussion: Questions and answers are given in the tables. On each question are attached diagrams or table. Questionnaire and diagrams are numbered. Study of the data was processed and analyzed with the SPSS program. We conducted descriptive statistics and regression analyses to detect an association between variables. Statistical analysis was done in SPSS version 11.0. A Chi-square test was applied to estimate the statistical significance and differences. We defined $p < 0.05$ as significant for all analyses. The study's ethical items. In order to provide the study's ethical character each participant of it was informed about the study's goal and suggested of willingness of the work to be done. So, the respondents' written or oral compliance was got on that issue. All the studies were carried out by the selected organizations administrations' previous compliance. Were used Informed consent form for each respondent to participate in an anonymous survey. During the whole period of research, the participants incognita was also provided. For the international rules and criteria' conformity this human subject comprising given study was discussed and confirmed on the Bioethics Committee sessions of the YSMU. In order to meet the objectives, set in the research we also used the results obtained through analysis of available official information, studies and opinions about pharmacists, as well as the methods of quantitative studies. The research implementation required the following sub studies: the impact of key issue determinants on pharmacists' career formation in general: a comprehensive estimation and modern directions of pharmacist vocational potential.

RESULTS AND DISCUSSION:

The modern pharmacist's career is shaped by a complex array of factors, all of which highlight the expanding role of scientific inquiry, technology, and evolving healthcare practices. As these influences continue to grow, it is imperative that pharmacy education, policy, and practice evolve in tandem. To harness the full vocational potential of pharmacists, stakeholders in education, healthcare systems, and professional organizations must collaborate to create frameworks that support the development of pharmacists as leaders in scientific innovation, patient care, and healthcare reform. By embracing the transformative forces at play and continuously adapting to the changing healthcare landscape, pharmacists can ensure that they remain essential contributors to the advancement of global health.

Despite these promising advancements, challenges remain. One significant issue is the education and training of future pharmacists. The rapidly changing landscape demands that pharmacy programs keep pace with emerging scientific fields, technological tools, and evolving patient care needs. However, many existing curricula still focus heavily on traditional pharmaceutical sciences and may not adequately prepare students for the full spectrum of roles emerging in the profession. A more flexible, interdisciplinary approach to pharmacy education, which integrates technology, patient-centered care, and advanced research, is necessary to ensure that pharmacists are equipped to thrive in the modern healthcare environment. Additionally, professional development programs and continuous learning opportunities must be prioritized to help practicing pharmacists stay current with advancements in science, technology, and patient care practices.

Furthermore, the impact of healthcare policy and economics cannot be overlooked. Reimbursement models, regulatory changes, and the financial constraints of healthcare systems can all influence pharmacists' career prospects. For example, in some regions, the financial viability of expanding pharmacy services, such as clinical consultations or preventive care, is still uncertain. Additionally, despite the increasing recognition of pharmacists' roles in patient care, reimbursement structures may not yet fully reflect the breadth of services that pharmacists can offer. This underscores the need for advocacy and policy reforms to ensure that pharmacists are adequately compensated for their expanded roles and contributions to healthcare delivery.

Another important consideration is the global nature of pharmacy practice. With the rapid spread of globalization, pharmacists are encountering a more diverse range of health challenges. For instance, the management of chronic diseases, antibiotic resistance, and mental health issues has become a global priority. Pharmacists are at the forefront of addressing these challenges through their expertise in medication management, patient education, and public health initiatives. As such, the global impact of pharmacy practice provides both challenges and opportunities for career growth. Pharmacists must cultivate a broader, international perspective,

understanding diverse healthcare systems, cultural factors, and global health trends to provide more effective care in an interconnected world.

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor). Report on the question- Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor). See-Table-1.

Table 1. Report of factors having influenced of respondents’ professional development evaluated under 5-points scale (system).

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor)			
Report	Mean	Median	Std. Deviation
Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -Interesting and valuable (informative) work	4.03	4.00	0.967
Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The favorable (prosperous) psychological climate within the collective in the colleagues’ team	4.04	4.00	1.008
Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The possibility of career growth (development)	3.90	4.00	1.075
Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - The possibility of professional education or training	4.15	4.00	0.969
Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - The social importance of the profession	4.11	4.00	1.010
Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - Independence in work	4.08	4.00	1.036

Source – studyresults

In your opinion, at what level it is possible to cease education? On the question -In your opinion, at what level it is possible to cease education? Pharmacists’ 4.3% answer -after getting specialist diploma (degree), pharmacists’ 11.2% answer- after getting the specialist certificate, pharmacists’ 84.4% answer -education should not be ceased [17-19].

On the question-have you used knowledge in the practice, obtained from professional publications? Pharmacists’ 51.4 % answer yes, pharmacists’ 40.7% answer –partially, pharmacists’ 7.9% answer-no. See Illustration-1.

Have you used knowledge in the practice , obtained from professional publications?

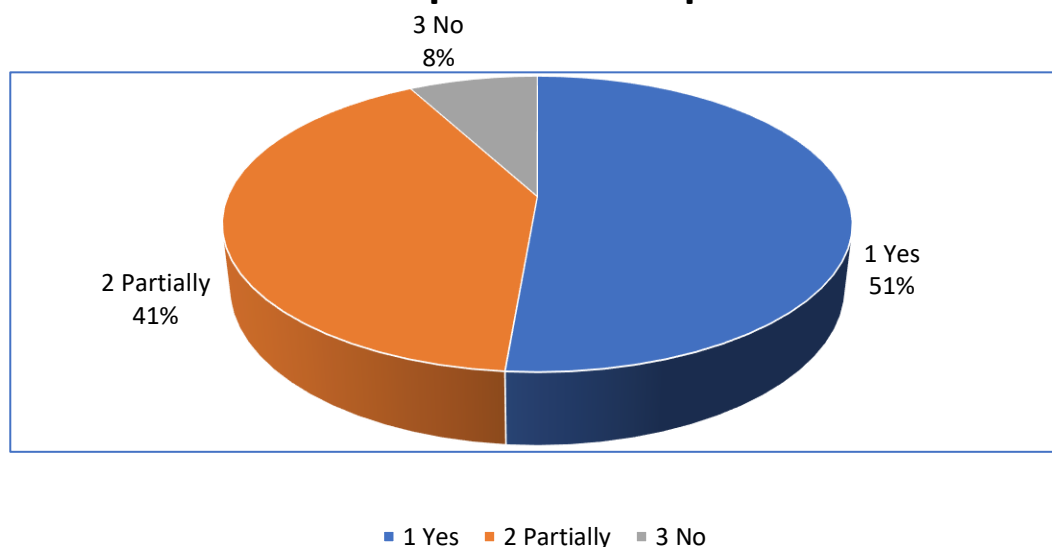


Illustration 1. Opinion of respondents having used knowledge in the practice, obtained from professional publications.

Source – study results.

What issues (questions) of pharmaceutical activity are the most essential (relevant) for you? (You can specify several answers). On the question-What issues (questions) of pharmaceutical activity are the most essential (relevant) for you? Pharmacists' 64% answer new drugs (medications), about drugs generic, chemical and brand names, pharmacists' 59% answer psychology of communication (relations) with customers , pharmacists' 66.8% answer issues of pharmacotherapy of certain diseases, pharmacists' 68.9% answer the safety , effectiveness and quality of the drugs (medications), pharmacists' 70.6% answer pharmacology, pharmacodynamics and pharmacokinetics issues, pharmacists' 44.9% answer the normative legal regulation of pharmaceutical activity, pharmacists' 29.8 % answer drug technology issues, pharmacists' 13.6 % answer pharmacognosy, pharmacists' 19% answer pharmaceutical organization and economics and pharmaceutical business, pharmacists' 34.7% answer pharmacy management and pharmaceutical marketing , pharmacists' 11.1% answer pharmacochemistry, pharmacists' 11.9% answer toxicology, pharmacists' 33% answer clinical pharmacy , pharmacists' 60.1% answer pharmaceutical care, pharmacists' 9.5% answer pharmaceutical analysis, pharmacists' 6.2 % answer toxicological chemistry, pharmacists' 10.6% answer pharmaceutical technologies, pharmacists' 11.7% answer nutrition, pharmacists' 22% answer pharmaceutical cosmetics and perfume, pharmacists' 18% answer social pharmacy and public health, pharmacists' 17.3% answer computer technology and pharmaceutical information, pharmacists' 16.3% answer phytotherapy, pharmacists' 22.6% answer routes of drug administration, pharmacists' 19.5% answer drug forms and drug design, pharmacists' 24.2% answer drugs toxic effects, pharmacists' 29.3% answer rules of drug administration, pharmacists' 15.3% answer cost-effectiveness

and cost-benefits of drugs, pharmacists' 32% answer terms and conditions of storage of drug (Conditions and shelf-life) [20-22]. See Table-2.

Table 2. Mostly essential pharmaceutical activity issues for respondents.

What issues (questions) of pharmaceutical activity are the most essential (relevant) for you? (You can specify several answers).		
	Count	Column N %
1 New drugs (medications), about drugs generic, chemical and brand names	518	64.0%
2 Psychology of communication (relations) with customers	478	59.0%
3 Issues of pharmacotherapy of certain diseases	541	66.8%
4 The safety, effectiveness and quality of the drugs (medications)	558	68.9%
5 Pharmacology, pharmacodynamics and Pharmacokinetics issues	572	70.6%
6 The normative legal regulation of pharmaceutical activity	364	44.9%
7 Drug Technology issues	241	29.8%
8 Pharmacognosy	110	13.6%
9 Pharmaceutical organization and economics and pharmaceutical business	154	19.0%
10 Pharmacy Management and pharmaceutical Marketing	281	34.7%
11 Pharmachemistry	90	11.1%
12 Toxicology	96	11.9%
13 Clinical Pharmacy	267	33.0%
14 Pharmaceutical care	487	60.1%
15 Pharmaceutical Analysis	77	9.5%
16 Toxicological Chemistry	50	6.2%
17 Pharmaceutical Technologies	86	10.6%
18 Nutrition	95	11.7%
19 Pharmaceutical cosmetics and perfume	178	22.0%
20 Social Pharmacy and Public Health	146	18.0%
21 Computer Technology and Pharmaceutical Information	140	17.3%
22 Phytotherapy	132	16.3%
23 About routes of drug administration	183	22.6%
24 Drug forms and drug design	158	19.5%
25 About drug toxic effects	196	24.2%
26 About rules of drug administration	237	29.3%
27 About cost-effectiveness and cost-benefits of drugs	124	15.3%
28 About terms and conditions of storage of drug (Conditions and shelf-life)	259	32.0%
29 Other	0	0.0%

Source – study results

What is your attitude to qualification upgrading (improvement) study courses? On the question-What is your attitude to qualification upgrading (improvement) study courses? Pharmacists' 55.6% answer I learn with great pleasure, pharmacists' 38.6 % answer learning process rise interest to me, pharmacists' 5.8% answer -I have indifferent attitude toward learning [23-24].

Pharmacists should see themselves as the main health care providers who can use their clinical experience in various public institutions. Pharmacists will always be an important health care provider based on their availability to patients through community pharmacy setting. This specific role of provider should never be reduced, as it serves the critical needs of patients (eg, dispensing and counseling for drug experience in nonprescription drugs, compounding, vaccinations, and the use of medication administration or monitoring devices) that not addressed by other health care providers [25-26]. However, this does not exclude pharmacists serving as suppliers of innovative alternative settings, such as outpatient clinics located in pharmacies and other retail outlets; in independent practice with a focus on medication management therapy, medication reconciliation, drug counseling or Pharmacogenomic; institution or organization, where they are responsible for the integration and promotion of patient care through the many other health care providers to facilitate continuity of care community; or organizations that coordinate research to improve practice through pharmacy practice based research networks [27-29]. Pharmacy providers should look for opportunities to engage in professional activities between patient care, when and where they occur or as they develop in communities. For example, alternative practices may change to concentrate on providing pharmacy and health services for adults and retirement communities, given the growing number of them as Georgian population continues to age. Pharmacy graduates who serve in the health services of Georgia, as these pharmacists to develop innovative practice settings, they should be drivers for expansion within the pharmacy practice in community, state and national levels. Pharmacy educators must ensure that graduates have the necessary knowledge, skills, attitudes/values, and practice experience, as well as confidence, drive, and entrepreneur spirit to be a driving force for change in order to facilitate these and other advances in the scope and type of community pharmacy practice [30-31]. Hospitals and other institutions and facilities, such as outpatient clinics, drug-dependency treatment facilities, poison control centers, drug information centers, and long-term care facilities, may be operated by the government or privately. While many of the pharmacist's activities in such facilities may be similar to those performed by community pharmacists, they differ in a number of ways. Additionally, the hospital, clinic or institutional pharmacist has more possibility to interact closely with the prescriber and, therefore, to promote the rational prescribing and use of drugs in larger hospital and institutional pharmacies, is usually one of several pharmacists, and thus has a greater opportunity to interact with others, to specialize and to gain greater expertise, having access to medical records, is in a position to effect the option of drugs and dosage regimens, to monitor patient compliance and therapeutic response to drugs, and to

recognize and report adverse drug reactions; can more easily than the community pharmacist assess and monitor patterns of drug usage and thus recommend changes where necessary serves as a member of policy-making committees, including those concerned with medicine choice, the use of antibiotics, and hospital infections and thereby actions of the preparation and composition of an essential-drug list or formulary is in a better position to educate other health professionals about the rational use of drugs, more easily participates in studies to determine the beneficial or adverse effects of drugs, and is involved in the analysis of drugs in body fluids ,can control clinical manufacture and acquisition of drugs to ensure the supply of high-quality products, takes part in the planning and implementation of clinical trials [32-33].

Patient safety is a priority for all professionals - pharmacists - who care about the health. Patient safety is defined as the prevention of harm to patients, including by errors. For centuries, pharmacists were guardians / safeguards against "poisons" of substances that can cause harm to society. Now more than ever, pharmacist's responsibility is receiving safely the medication to the patient [34-36].

Protecting the people is the primary goal of pharmacy boards. On a broad scale, this mission requires a pharmacist to attend university for a specific number of years and to pass the state competency examination. Boards also set the parameters for what happens if a law or regulation is violated, what penalties result, and what infractions can cause if a pharmacist lose his or her license [37-39].

Pharmacy is one of the most regulated professions in the western countries and pharmacist profession is one of the most ethically challenging position. In EU countries state boards regulate, administer and influence every phase of pharmacy practice, including the demands and licensing testing for pharmacist. In western countries each state board is staffed up of pharmacists who come from every practice area — hospitals, clinic, chains, independent pharmacies, pharmaceutical factory, industrial pharmacy — as well as at least one consumer (non pharmacist) representative. In most states, pharmacy board members are appointed by the government [40-42].

The health carebrigade composes of the patient and all the health care professional specialists who have liability for patient care. This health carebrigade demands to be well determined, and cooperation needs to be actively sought. Pharmacists have considerable character and role to play in this brigade. Pharmacists must demand to acclimatize their skills, knowledge, information and attitudes to this innovated role, which consolidates all traditional pharmaceutical sciences with hospital/clinical aspects of the patient care, clinical/hospital skills, management, administration and communication skills, active cooperation with medical brigade and solving of drug-related issues. If they are to be recognized as full members of the health care brigade, pharmacists will demand to adopt the essential attitudes required by health professional specialists laboring in this space: visibility, liability, duty, responsibility, accessibility in a working practice targeted at the general population, commitment to confidentiality and patient orientation. Pharmacists will demand to be

competent, qualified, knowing and possess all that vision, opinion and a voice to fully integrate themselves into the health care brigade [43-44].

In western countries are actively working clinician pharmacist, pharmacist and family doctor system, it plays an important role in pharmaceutical care. In western countries and in many developing countries pharmacist professions a regulated sector in health, as well as family medicine. Pharmacist, as well as the family doctor, needs higher education, further Diploma, and continuing pharmaceutical education, Pharmacist's license and periodic accreditation. In pharmacy, on pharmacists position works only higher pharmaceutical education specialists, Who graduated by the state recognized and accredited universities, and colleges. In Georgia pharmacist further diploma, continuing pharmaceutical education, pharmacist licensing and accreditation regulatory legislative base is not perfect. Today, the pharmacist profession in Georgia is impaired, pharmacist profession is deleted from health adjustable medical fields, Therefore degree in pharmacy or higher education in pharmacy losing profession opinion and values. In Georgia not conducted pharmacists certification, re-certification, accreditation and licensing state programs. Therefore profession pharmacist specialty becomes given position by the pharmacy owner, and not only from the university awarded qualification. Because of the above reasons in Georgia in drugstores for pharmacist position is no longer necessary higher pharmaceutical education, in drugstore any person has the right to work as a pharmacist position, any educated person or a person without medical or pharmaceutical education may be given a "position" Pharmacist "according pharmacy owner desired, pharmacy profession granting needs 4-5 year study at medical and other universities. In Georgia drugstore pharmacist interpreted as the only drug-dealer-seller. Pharmacist as regulated medical specialists ignored in Georgian Health-care System. That is why higher pharmaceutical education system should be moved to a new model direction, which will be more focused on pharmacotherapy, pharmaceutical care, and clinical pharmacy. Therefore, in future pharmacist profession in Georgian health care system should become most important link. In the state health policy, it is necessary to develop pharmacist profession's concepts and common principles. pharmacist profession should become regulated health care job, look like family doctor. In Georgia should be developed and implemented pharmacists registration, licensing, and accreditation new standards accordance with international pharmaceutical programs. Also qualified pharmacist in Georgia should have the right to work as pharmacist in other European Countries. Georgian pharmacist Certificate should have recognition in western countries, and Georgia should create pharmacist registration standard which is exist in Great Britain and other Western countries [45-46].

As pharmacists proceed to become more clinically-oriented health care professionals, with increased responsibilities, liability and accountabilities for pharmaceutical care clear pathways for workforce development, coupled with professional recognition and credentialing of practitioners, is an important consideration. This represents a clear opportunity for transnational collaboration and further opportunities for transnational recognition of advanced capabilities for the

pharmacy workforce. An obviously display and assurance of competence and facilities that is well-proportioned with progressive and expert practice is an obviously message to fostered public that pharmacists own this competence; occupational recognition, credentialing and quality assured specialism are part of this to show of competence, skills and capability. There is in the interest of patients, health systems and pharmacist profession that were develop a common and shared understanding of what we mean by specialization and by innovative practice. This is a key driver for future workforce perfection. [47-48]

The rational use of drugs remains the exception rather than the rule. For those people who do take medicines, more than half of all prescriptions are incorrect and more than half of the people involved fail to get them correctly. In additive, there is growing concern at the increase in the global spread of antimicrobial resistance, a major public health challenge. The global trend is for pharmacy to continue to become a more clinical, patient-facing profession, with enhanced responsibilities and accountabilities for pharmaceutical care in clinical environments; hence, clear pathways for workforce development, coupled with professional acknowledgment and credentialing of practitioners, becomes an important consideration. There is a clear opportunity for transnational collaboration and further opportunities for transnational recognition of advanced skills, capabilities for the pharmacy workforce management [49-50].

Responsible use of medicines implies that health-system stakeholder activities and capabilities are aligned to ensure that patients receive the right medicines at the right time, use them appropriately, and benefit from them. Bringing the right drugs to the patients who need those demands the engagement of all actors, including state, governments, and a vision on how to integrate society, public, people and private interests and to mobilize resources. While appropriate drug therapy is safer and more cost-effective than other treatment alternatives, there is no doubt that the personal and economic consequences of inappropriate drug therapy are enormous. It is important for public and people to be guaranteed that spending on pharmaceuticals represents good value for money. In view of their extensive academic background and their traditional role in preparing and providing medicines and informing patients about their use, pharmacists are well positioned to expect responsibility for the management of drug therapy [51-52].

Pharmacists, as well noted as druggists, who are health care team professionals, they working in pharmacy (drug-story), the field of health sciences focusing on safe and effective using drugs. The pharmacist is a part of the health care team directly engaged with patient care services. The pharmacists hold university degree level training and education to consider the pharmacological mechanisms and actions of drugs, pharmacology, pharmacotherapy, toxicology, drug uses, therapeutic roles, side effects of drugs, possible drug interactions, and checking parameters [3]. This is engaged to Botany, biology, anatomy, chemistry, physiology, histology, Biophysics and pathophysiology. Pharmacists interpret and communicate this particularized information to patients, physicians, doctors and other health care producers [53-54].

Being a health care professional means being part of a team that is focused on one goal: helping the patient achieve better health. Pharmacists are a part of this health care team, and their duty is to help the patients make the best use of their medication. This is a big job one that pharmacists cannot do alone. Thus, within their profession, pharmacists have developed other categories of pharmacy workers to help get the work done more efficiently and allow pharmacists to be more focused on the patient [55-56].

Common pharmacies have been providing health care for many years, via giving consultation, advice, providing and delivering medicine when needed, or referring patients to other health care professionals. This report, however, reflects and represent the embedding of a formalized approach whereby pharmacies are covering for these services, and where self-care through pharmacists is measured as an integral part of the health system [57-58]. Pharmacists are health professionals who are dispensing prescription drugs to patients, also provide information about the medicines ordered by doctors. They explain the doctors' instructions to patients so that, people can safely and effectively use these medications. Another big issue is ensuring that drugs are used reasonably and rationally. This demands that patients get drugs assign to their clinical/hospital necessity, in doses that meet their own individual needs for the sufficient period of time, and at the lowest cost to them and their public [59-60]. A pharmacist is a personality who is professionally competent and qualified to prepare and dispense medicine. The Pharmacist dispense drugs, check patient's health, and make sure that drugs do not interact in a harmful route. Pharmacist are drug experts eventually interested about their patients' wellness and health. Public health service interventions, higher level pharmaceutical care, rational pharmacotherapy and effective medicines supply chain management are main components of an accessible, sustainable, affordable and equitable health care system which ensures the efficacy, safety and quality of drugs. It is clear that pharmacy has a great role to play in the health sector reform process [61-62]. To do it so, although, the role of the pharmacist needs to be redefined and reoriented. Pharmacists have the capability and possibility to enhance therapeutic results and patients' quality of life within accessible resources, and must position themselves at the forefront of the health care system. The movement towards pharmaceutical care is a critical factor in this matter. While efforts to communicate the proper information to patients are as significant as providing the medicine itself. Pharmacists also have a vital contribution to make to patient care through managing pharmacotherapy and concurrent non-prescription or alternative therapies [63-64].

On the question to what extent, you have realized your professional capabilities, skills and habits? Pharmacists' 18.4% answer -to the full extent, pharmacists' 46.3% answer -partially, more than 50% of own potential, pharmacists' 24.7% answer-partially, less than 50% of own potential, pharmacists' 10.6% answer-cannot say. See Table-3.

Table 3. To what extent respondents have realized professional capabilities, skills and habits.

To what extent you have realized your professional capabilities, skills and habits?					
		Frequency	Percent	ValidPercent	CumulativePercent
Valid	1 To the fullest extent	149	18.4	18.4	18.4
	2 Partially, more than 50% of own potential	375	46.3	46.3	64.7
	3 Partially, less than 50% of own potential	200	24.7	24.7	89.4
	4 Cannot say	86	10.6	10.6	100.0
	Total	810	100.0	100.0	

Source – study results

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor). Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - Interesting and valuable (informative) work. On the question-Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -Interesting and valuable (informative) work-pharmacists' 2.6% evaluate by 1 point, pharmacists' 4.9% evaluate by 2 points, pharmacists' 14.7% evaluate by 3 points, pharmacists' 42% evaluate by 4 points, pharmacists' 35.8% evaluate by 5 points.

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The favorable (prosperous) psychological climate within the collective in the colleagues' team. On the question-Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The favorable (prosperous) psychological climate within the collective in the colleague's team. -pharmacists' 3.1% evaluate by 1 point, pharmacists' 4.2% evaluate by 2 points, pharmacists' 17.7% evaluate by 3 points, pharmacists' 35.6% evaluate by 4 points, pharmacists' 39.5% evaluate by 5 points. See Illustration-1.

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The possibility of career growth (development). On the question-Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The possibility of career growth (development)-pharmacists' 5.1% evaluate by 1 point, pharmacists' 5.2% evaluate by 2 points, pharmacists 17.2% evaluate by 3 points, pharmacists' 39.6% evaluate by 4 points, pharmacists' 33% evaluate by 5 points. See Table-4.

Table 4. The possibility of career growth (development)of respondents’, having influence on professional development, evaluated under 5-points scale (system).

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) -The possibility of career growth (development)					
		Frequency	Percent	ValidPercent	CumulativePercent
Valid	1	41	5.1	5.1	5.1
	2	42	5.2	5.2	10.2
	3	139	17.2	17.2	27.4
	4	321	39.6	39.6	67.0
	5	267	33.0	33.0	100.0
	Total	810	100.0	100.0	

Source – studyresults

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) – “The possibility of professional education or training”. On the question-Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - The possibility of professional education or training-pharmacists ‘2.3 % evaluate by 1 point, pharmacists’ 3.7% evaluate by 2 points, pharmacists’ 15.3% evaluate by 3 points, pharmacists’ 33.8% evaluate by 4 points, pharmacists’ 44.8% evaluate by 5 points. See Illustration-2.

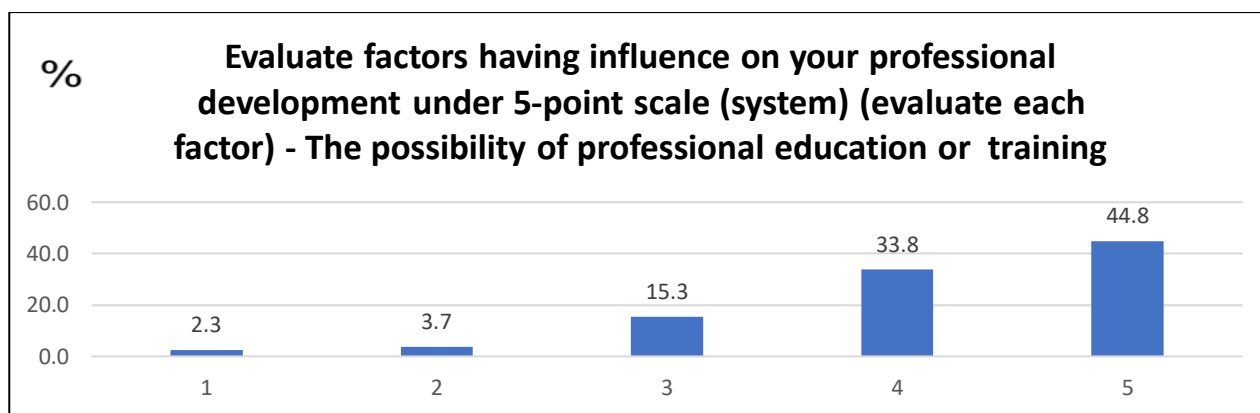


Illustration 2. The possibility of professional education or training of respondents’, having influence on professional development, evaluated under 5-points scale (system).

Source – study results.

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) – “The social importance of the profession”.On the question-Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - The social importance of the profession-pharmacists’ 3.5% evaluate by 1 point, pharmacists’ 3.8% evaluate by 2 points, pharmacists’ 14% evaluate by 3 points, pharmacists’ 36% evaluate by 4 points, pharmacists’ 42.7% evaluate by 5 points.

Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) – “Independence in work”. On the question-Evaluate factors having influence on your professional development under 5-points scale (system) (evaluate each factor) - Independence in work-pharmacists’ 3.8% evaluate by 1 point, pharmacists’ 4.1% evaluate by 2 points, pharmacists’ 14.6% evaluate by 3 points, pharmacists 34.9% evaluate by 4 points, pharmacists’ 42.6% evaluate by 5 points. See Illustration-3

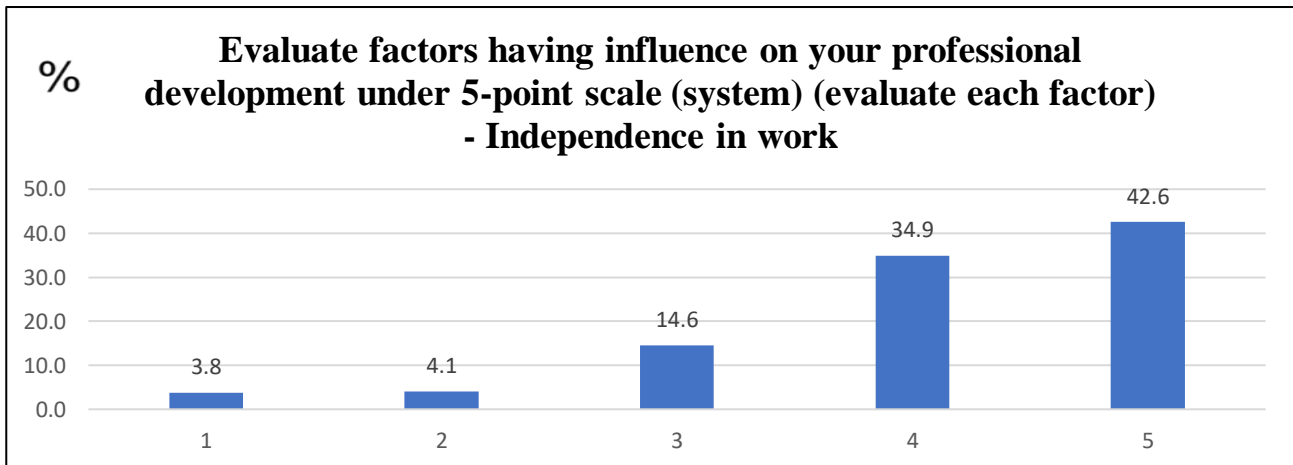


Illustration 3. Independence in work of respondents’, having influence on professional development, evaluated under 5-points scale (system).

Source – study results.

The career formation of pharmacists has always been shaped by scientific and professional developments. However, with the rapid advancement of healthcare technologies, evolving scientific research, and the global shifts in healthcare needs, the profession is experiencing an unprecedented transformation. This discussion delves into the key issue determinants affecting pharmacists' careers and the modern directions that are steering the vocational potential of pharmacists in the 21st century.

One of the primary determinants of pharmacists’ career formation is the continuous advancement in scientific inquiry. The pace of innovation in pharmacology, biotechnology, and personalized medicine has radically altered the responsibilities of pharmacists. In particular, the increasing complexity of drug therapies—driven by genetic research and biotechnology—requires pharmacists to acquire specialized knowledge. Pharmacists are now expected to understand genetic profiles, tailored drug regimens, and the mechanisms of drug resistance, necessitating a shift in how they are trained and the types of roles they undertake. This has led to the emergence of specialized roles, such as pharmacogenomics specialists, clinical research coordinators, and drug safety experts, all of which reflect the growing demand for pharmacists who are not only experts in drug distribution but also in cutting-edge scientific applications.

Moreover, the rise of digital health tools, including telemedicine, electronic health records (EHR), and artificial intelligence (AI), has significantly impacted the way pharmacists interact with patients, healthcare providers, and the wider medical community. These tools not only streamline pharmacy operations but also provide

pharmacists with enhanced capabilities to monitor drug efficacy, identify potential drug interactions, and improve patient adherence. As these technologies continue to evolve, pharmacists must adapt by gaining proficiency in their use and integrating them into their practice. This digital shift is creating new opportunities for pharmacists in areas such as health informatics, clinical data analysis, and personalized medication management, which were once outside the traditional scope of the profession.

In addition to technological advances, evolving healthcare policies and delivery models play a crucial role in shaping pharmacists' careers. As healthcare systems worldwide move toward more patient-centered approaches, pharmacists are increasingly being recognized as key players in the multidisciplinary healthcare team. Their role in disease prevention, health promotion, and medication management is growing, especially in the context of chronic disease management and preventive care. This shift requires pharmacists to develop broader skill sets, including advanced communication, patient counseling, and interprofessional collaboration. In many countries, pharmacy practice is expanding beyond traditional dispensing roles to include direct patient care responsibilities, such as administering vaccinations, conducting health screenings, and providing medication therapy management services. These expanded duties not only enhance the value of pharmacists in the healthcare system but also provide new career opportunities that emphasize patient interaction and health outcomes.

Conclusions:

- The professional trajectory of pharmacists is inextricably linked to the ongoing advancements in science, technology, and healthcare delivery models. As a result, the formation of a pharmacist's career is increasingly shaped by a dynamic interplay of factors, including the rapid evolution of pharmaceutical sciences, the integration of digital health tools, and shifting healthcare policies. This comprehensive study has highlighted the significant role scientific inquiry plays in expanding the scope of pharmacy practice, from personalized medicine to drug safety and pharmacogenomics, thus creating new career paths and professional opportunities for pharmacists.
- The introduction of emerging technologies such as artificial intelligence, health informatics, and telemedicine has further enhanced the capabilities of pharmacists, positioning them as essential players in modern healthcare systems. These advancements not only improve patient care but also open new vocational avenues for pharmacists, ranging from clinical data analysis to personalized drug management. Similarly, evolving healthcare policies that emphasize patient-centered care have led to the expanded role of pharmacists in preventive care, medication therapy management, and chronic disease management, reinforcing their growing importance in multidisciplinary healthcare teams.
- However, despite the promising developments, the profession must address several challenges, notably in the realm of education and professional training. The current

pharmacy curriculum must adapt to keep pace with scientific progress and technological innovations. The integration of interdisciplinary knowledge and skills into pharmacy education is essential to prepare future pharmacists for the complexities of modern practice. Moreover, continuous professional development programs are critical to ensuring that practicing pharmacists remain proficient in emerging areas of expertise.

- To maximize their vocational potential, pharmacists must not only embrace these new scientific and technological advancements but also advocate for policy changes that recognize the full scope of their evolving roles. The need for comprehensive, forward-thinking strategies—spanning education, healthcare policy, and professional development—is crucial to enabling pharmacists to fully contribute to global health challenges. As healthcare systems continue to evolve, so too must the role of the pharmacist, ensuring they remain at the forefront of scientific inquiry, patient care, and health innovation.
- The future of pharmacy lies in the ability of pharmacists to adapt to the ever-changing landscape of healthcare and scientific progress. By embracing new opportunities for specialization, advancing their knowledge, and expanding their professional scope, pharmacists can ensure they continue to play a pivotal role in improving patient outcomes, advancing public health, and shaping the future of healthcare delivery.

Acknowledgments: Authors wish to Thank to Ministry of Education and Sciences of Georgia and Ministry of Education and Sciences of Armenia and Gratitude to Yerevan State Medical University and to Tbilisi State Medical University.

References

1. Alavidze N., Sulashvili N.; THE FEATURES AND PROSPECTS OF CLINICAL PHARMACY SERVICES OPPORTUNITIES WITH STATEMENT ON PHARMACEUTICAL CARE IN WESTERN GEORGIA; ISSN: 2613-5817; E-ISSN: 2613-5825; UDC: 0 (0.034); DOI: 10.36962/PIRETC DOI PREFIX: 10.36962/PIRETC; <https://zenodo.org/record/7674058>
<https://bsj.fisdd.org/index.php/piretc>
https://bsj.fisdd.org/index.php/piretc/home/archive_of_issues THE BALTIC SCIENTIFIC JOURNALS PROCEEDINGS; PIRETC; JOURNAL OF SOCIAL RESEARCH AND BEHAVIORAL SCIENCES; REFERRED AND REVIEWED JOURNAL; JOURNAL INDEX; CROSSREF; EUROPUB IF (2021)-0.79; VOLUME 22, ISSUE 01, 2023; TALLINN, ESTONIA-2023; Pp:31-49.
2. Sulashvili N., Alavidze N., Abuladze N., Gabunia K., Sulashvili M.; the scientific talks of features of pharmaceutical occupational regulation aspects and pharmacists' basement issue evaluated by public health specialists in Georgia; ISBN: 978-625-367-376-5; Iksad publishing house; <https://uluslararasigerontoloji.cumhuriyet.edu.tr/proceedings> book of ii international congress of gerontology. organized and projected by sivas cumhuriyet university; Iksad- institute of economic development and social research;

- gerontology studies application and research center; october 2-4, 2023; issued: 25.10.2023; Naples , Italy. pp:150-163.
3. Sulashvili N., Alavidze N., Sulashvili M.; the features of the artificial intellect perspectives in handling of pharmaceutical care services; ISBN: 978-625-367-376-5; American publishing house; <https://uluslararasigerontoloji.cumhuriyet.edu./proceedings> book of II international congress of gerontology. organized and projected by Naples cumhuriyet university; Institute of economic development and social research; Gerontology studies application and research center; october 2-4, 2023; issued -25.10.2023; Naples, Italy. pp:136-147.
 4. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Gabunia L., Zarnadze I., Chikviladze T., Chichoyan N., Pkhakadze I., Cheishvili J., Alavidze N., Abuladze N., Ghambashidze K., Pkhakadze G., Davitashvili M., M. Giorgobiani, Zarnadze Sh.; The scientific assumption of distinctive specificities of pharmacists higher educational perspectives from the view point of clinical outlooks in Georgia; ISSN 1829-040x; doi: 10.53821/1829040x; orcid: 0000-0001-9263-6791; doi: 10.53821/1829040x-2022.12-45; Bulletin of the medical institute after mehrabyan; vol. 12 tom; Yerevan-2022; republic of Armenia; pp:45-66.
 5. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Lobjanidze T., Gabunia L., Zarnadze I., Chikviladze T., Chichoyan N., Kvizhinadze N., Pkhakadze I., Gabunia K., Alavidze N., Abuladze N., Pkhakadze G., Giorgobiani M., (Dav) Zarnadze Sh.; The Scientific Discussion of Inclination, Achievements, Tenacities, Innovations, Aspiration and Perspectives of Pharmacists' Profession In Georgia And Globally; ISSN 1829-040x; Doi: 10.53821/1829040x; Orcid: 0000-0001-9263-6791; Bulletin of The Medical College After Mehrabyan; Vol. №13 Tom; Yerevan -2022; Republic of Armenia; Pp:31-54.
 6. Sulashvili N., Gorgaslidze N., Gabunia L., Giorgobiani M., Zarnadze I., Zarnadze Sh.; The Scientific Bulletin Of Specificities Of Trends, Diversity, Inclusion, And Distinctive Of The Clinical Pharmacists In Mondial.; Issn: 2613-5817; E-Issn: 2613-5825, Udc: 0 (0.034); Doi Prefix: 10.36962/Piretc; https://Bsj.Fisdd.Org/Index.Php/Piretc/Home/Archive_of_Issues; The Baltic Scientific Journals; Proceedings of The International Research, Education & Training Center; Piretc; Journal Of Social Research & Behavioral Sciences Referred & Reviewed Journal; Volume 20, Issue 03, 2022. Journal Indexing-Crossref; Europub If (2021)-0.79; Estonia, Tallinn-2022. Pp:30-45.
 7. Sulashvili N., Alavidze N., Beglaryan M., Sulashvili M.; The Manifestation Of Modern Aspects of Achievements of The Potential Of Artificial Intellect In Various Medical And Pharmaceutical Care Provision Direction; УДК 378:61:001(082) ХНМУ UDC 378:61:001(082) Khnmu Materials of Ii Scientific And Practical International Conference On The Topic- "Modern Aspects of Achievements Fundamental And Applied Medical And Biological Areas Medical And Pharmaceutical Education And Science". Ministry of Health Of Ukraine; Kharkiv National Medical University-2023. Department of Pharmacology and Medical Formulation. 11/17/2023, Kharkov, Ukraine. Pp:310-325.

8. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Chichoyan N., Gabunia L., Seniuk I., Zarnadze I., Zarnadze Sh., Sulashvili M.; The Key Issue Of Manifestation Of Modern Aspects Of Achievements Of Pharmacists Profession, Pharmaceutical Education, Science And Organizational Aspects Of Pharmaceutics In Georgia; УДК 378:61:001(082) ХНМУ Udc 378:61:001(082) Khnmu Materials Of Ii Scientific And Practical International Conference On The Topic- "Modern Aspects of Achievements Fundamental and Applied Medical And Biological Areas Medical And Pharmaceutical Education and Science". Ministry of Health of Ukraine; Kharkiv National Medical University-2023. Department Of Pharmacology And Medical Formulation. 11/17/2023, Kharkov, Ukraine. Pp:271-288.
9. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Gabunia L.; The Scientific Talks of The Peculiarities of Achievements And Perspectives Of Clinical Pharmacists' Occupation And Pharmaceutical Regulations Issue Applications In Pharmaceutics And Health Care In Georgia And Globally; Collection Of Abstracts: [Http://Gtu.Ge/ismc/](http://gtu.ge/ismc/) International Scientific Conference "Chemistry - Achievements And Perspectives" Dedicated To The 90th Anniversary Of The Birth Of Academician Givi Tsintsadze; Faculty Of Chemical Technology And Metallurgy; Georgian Technical University; April 20, 2023, Tbilisi, Georgia. Pp:156-157.
10. International Pharmaceutical Federation. FIP Statement of Policy – strategic development of medicines information for the benefit of patients and users of medicines. The Hague: FIP; 2008 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.fip.org/file/1595> (Date of access: January 9, 2017).
11. Alavidze N, Sulashvili. N; THE PERSPECTIVES OF ARTIFICIAL INTELLECT IN SERVICE OF PHARMACY, MEDICINE AND PUBLIC HEALTH. ISSN: 2613-5817; E-ISSN: 2613-5825; UDC: 0 (0.034); DOI: 10.36962/PIRETC DOI PREFIX: 10.36962/PIRETC; THE BALTIC SCIENTIFIC JOURNALS PROCEEDINGS; PIRETC; JOURNAL OF SOCIAL RESEARCH AND BEHAVIORAL SCIENCES; REFERRED AND REVIEWED JOURNAL; JOURNAL INDEX; CROSSREF; EUROPUB IF (2021)-0.79; VOLUME 22, ISSUE 01, 2023; TALLINN, ESTONIA-2023; Pp:50-65.
12. Alavidze N., Sulashvili N; The key issues prospects, prognosis, achievements, perception, challenges, and aspirations of artificial intellect services in medicine, pharmaceutics and public health. ISSN: 2613-5817; E-ISSN: 2613-5825; UDC: 0 (0.034); DOI PREFIX: 10.36962/PIRETC; <https://zenodo.org/record/8001660> THE BALTIC SCIENTIFIC JOURNALS PROCEEDINGS; PIRETC JOURNAL OF SOCIAL RESEARCH AND BEHAVIORAL SCIENCES; REFERRED AND REVIEWED JOURNAL; JOURNAL INDEXING CROSSREF EUROPUB IF (2021)-0.79 VOLUME-25, ISSUE -04, 2023. TALLINN, ESTONIA-2023. Pp:58-73.
13. Alavidze, N. Sulashvili, N; THE Pharmacist new role in Health care system ISSN: 2298-0946; E-ISSN: 1987-6114; DOI PREFIX:10.36962/CESAJSC <https://zenodo.org/record/7699419> Publisher LTD THE SOUTHERN

CAUCASUS INTERNATIONAL ACADEMY OF MODERN SCIENCES, (UK, LONDON); SCIENTIFIC JOURNAL; THE SOUTHERN CAUCASUS SCIENTIFIC JOURNALS; THE CAUCASUS ECONOMIC AND SOCIAL ANALYSIS JOURNAL OF SOUTHERN CAUCASUS; MULTIDISCIPLINARY JOURNAL; REFEREED AND REVIEWED JOURNAL; JOURNAL INDEXING; MIAR ICDS (Secondary Composite Index Diffusion)-3.4 EUROPUB IF (2021)-0.81 VOLUME 54, ISSUE 01, 2023, TBILISI, GEORGIA 2023. Pp:31-46.

14. *Kaboli P.J., Hoth A.B., McClimon B.J., et al.* Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review // *Archives of Internal Medicine*, 2006 May 8; Vol. 166, Issue 9. – PP. 955–964.
15. *Krass I.* Ways to boost pharmacy practice research // *The Pharmaceutical Journal*, 2015; Volume 295, Issue 7883; Pharmaceutical Press, November 2015. – PP. 388–389.
16. *Kumanov I.K.* The challenging paradigm of pharmaceutical care // *Scripta Scientifically Pharmaceutics*, 2016; Volume 2, Issue 2. – PP. 25–30.
17. *Kvizhinadze N., Tophuria D., Intskirveli N., Sulashvili N.* Study of Factors Affecting on Population’s Health Improvement // *The Caucasus Journal of Medical and Psychological Sciences* – 2020; Vol. 4, Issue 8, July 20–24, 2020. – PP. 42–45.
18. *Larson C.M., Saine D.* *The Medication Safety Officer's Handbook* 1st Edition; American society of health-system pharmacists, May 17, 2013. – PP. 169–267.
19. *Leguelinel-Blache G., Arnaud F., Bouvet S., et al.* Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety // *European Journal of Internal Medicine*, 2014; Vol. 25. – PP. 808–814.
20. *McRobbie D.* Coronary heart disease // *Clinical Pharmacy and Therapeutics* / edited by R. Walker, C. Whittlesea, 2012. – PP. 312–332 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://drive.google.com/file/d/0B8d5-VI-4ScAOXNMWDVOTXAxODQ/view?resourcekey=0-t6PinEKGsOkC7kk1Qudpw> (Date of access: June 9, 2023).
21. *Milchak J.L., Carter B.L.* Ambulatory Care // In: “*Handbook of Institutional Pharmacy Practice*”, 4th / edited by Thomas R. Brown; American Society of Health-System Pharmacists, November 15, 2005. – PP. 59–72.
22. *Mohr M.E.* *Standards of Practice for the Pharmacy Technician (Lww Pharmacy Technician Education) Student Edition*; Jones & Bartlett Learning, January 26, 2009. – 419 p.
23. *Nagavi B.G.* *Clinical Pharmacy in India* // *A Textbook of Clinical Pharmacy Practice: Essential Concepts and Skills*, 2nd Edition / edited by G. Parthasarathi, K. Nyfort-Hansen & Milap C. Nahata // Universities Press India Private Limited; 2 edition, 2012. – PP. 34–46.
24. National Matching Services. Summary results of the match for positions beginning in 2014 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://natmatch.com/appcnmat/stats/2014stats.pdf> (Date of access: March 24, 2014).

25. *Ohta Y., Sakuma M., Koike K., Bates D.W., Morimoto T.* Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study // *International Journal for Quality in Health Care*, 2014; Volume 26. – PP. 573–578.
26. *Oxford American handbook of clinical pharmacy / edited by Michelle W. McCarthy, Denise R. Kockler; with Philip Wiffen ... [et al.].* Oxford University Press; 1 edition (December 2, 2009). – PP. 535–567.
27. *Royal Pharmaceutical Society. Emergency Supply // A guidance on professional practice.* London: Royal Pharmaceutical Society, 2011.
28. *Schnipper J.L., Kirwin J.L., Cotugno M.C., Wahlstrom S.A., Brown B.A., Tarvin E., Kachalia A., Horng M., Roy Ch.L., McKean S.C., Bates D.W.* Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization // *Archives of Internal Medicine*, Mar 13, 2006; Vol. 166, Issue 5. – PP. 565–571.
29. *Sulashvili N.* Peculiarities of Professional and Career Improvement Strategy for Pharmacists Republic of Armenia Ministry of Education and Science; Yerevan State Medical University after M. Heratsi; Abstract of the Dissertation for the Scientific of PhD in Pharmaceutical Sciences; on Specialty 15.00.01 – Pharmacy; the Specialized Council 026 “Theoretical Medicine” of the Supreme Certifying Committee of the Republic of Armenia at the Yerevan State Medical University. Yerevan–2019. – PP. 1–26.
30. *Sulashvili N.* Peculiarities of Professional and Career Improvement Strategy for Pharmacists Republic of Armenia Ministry of Education and Science; Yerevan State Medical University after M. Heratsi; Dissertation for the Scientific Degree of Ph.D. in Pharmaceutical Sciences; on specialty 15.00.01 – Pharmacy. Yerevan, 2019. – 175 p.
31. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Peculiarities of Professional for Pharmacists, viewed by the health-care specialists in Georgia // *Experimental and Clinical Medicine, Scientific-Practical Journal*, №4, 2017. – Tbilisi, Georgia. – PP. 47–51.
32. *Sulashvili N.* The Features of Professional Career Improvement Strategy and Job Satisfaction among pharmacists // *Business-Engineering Journal*. – Business Engineering in Pharmacy, №2, 2014. – Tbilisi, Georgia. – PP. 195–199.
33. *Sulashvili N., Beglaryan M., Alavidze N., Abuladze N., Kvizhinadze N., Gogashvili M., Beglaryan M.* Pharmaceutical professional and organizational issue aspects in Georgia // *Materials of 12th Scientific and Practical Internet Conferences, The National University of Pharmacy, Scientific and Practical Internet-Conference: «Pharmacoeconomics in Ukraine, Condition and Development Prospects»* (May 22, 2020). – Kharkiv, Ukraine. – PP. 11–20.
34. *Sulashvili N., Aznauryan A., Markosyan A.T., Gorgaslidze N., Kocharyan S., Zarnadze I., Yenokyan B., Chikviladze T., Chichoyan N., Gabunia L., Zarnadze Sh., Beglaryan M.* Modern Scientific Discussion of Specificities of the Role, Achievements, Innovations, Professional and Enhancement Prospects of Pharmacists in the Context of the Development of Health Care Sector Globally // *Scientific-Practical Journal of Experimental and Clinical Medicine* № 5–6; 9 October, 2021. – Tbilisi, Georgia. – PP. 38–42.

35. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Characteristics of pharmacist activity, viewed by the customer's // International Science and Innovation Festival 2017. Conferences "Healthy Lifestyle-Scientific Evidence and Controversial issues" and "Innovation in Medicine". Tbilisi State Medical University, September 2017. – Tbilisi, Georgia. – PP. 30–31.
36. *Sulashvili N., Beglaryan M. Gerzmava O.* Medical Professional's job Satisfaction and pharmaceutical organization issues viewed by Drug Dispensers in Georgia // 8th Eurasian Multidisciplinary Forum, EMF 2018, 6–7 September, ISSN 1987-863X. – Tbilisi, Georgia. – PP. 42–55.
37. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Pharmacist mission gratification and profession improvement strategy // Black Sea scientific journal of academic research conference newsletter (Medicine, Pharmacy sciences). Volume 26. November 2015. – Tbilisi, Georgia. – PP. 10–12.
38. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Pharmacist Occupational Features, Regulations Framework and Profession Enhancement Challenges of Pharmaceutics // Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health; E ISSN 2449-2450; ISSN 2449-2647; The University of Georgia Publishing Official Journal of the University of Georgia and Iv. Javakhishvili Tbilisi State University with Support of the Arctic University of Tromsø/Norway. Volume 4, Supplement 8, July 20–24, 2020. – PP. 31–36.
39. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Pharmacist's professional features and work gratification // Black sea scientific journal of academic research multidiscipline journal (Medicine, Pharmacy sciences). Volume 29. March-April 2016. – Tbilisi, Georgia. – PP. 62–68.
40. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Pharmacists' professional features, viewed by the customer's eyes in Georgia // Scientific-Practical Journal. Experimental and Clinical Medicine, №4, 2017. – Tbilisi, Georgia. – PP. 22–25.
41. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Professional features for employed pharmacy faculty students in Georgia. // The New Armenian Medical Journal Supplement. YSMU Science Week 2017 Conference (November 27–December 1). Vol. 11, № 3, 2017. – Yerevan, Armenia. – P. 40 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ysmu.am/website/documentation/files/fe4fe584.pdf> (Date of access: June 10, 2023).
42. *Sulashvili N., Beglaryan M.* Vocational peculiarities of young pharmacist professionals // International scientific journal Intellectual. № 35, 2018. – Tbilisi, Georgia. – PP. 96–104.
43. *Sulashvili N., Beglaryan M., Alavidze N., Gabunia L., Pkhakadze I., Okropiridze T., Sulashvili M., Pkhakadze G.* Legal and regulatory scope, and identify the main challenges and opportunities of Georgian pharmacists // Bulletin of the Medical College after Mehrabyan, Scientific & methodical journal, Vol. 9; Editor in Chief: Ghazaryan S.; comp.: Hakobyan A. – Yerevan: Meknark, 2020. ISSN 1829-040X. – PP. 88–104.
44. *Sulashvili N., Beglaryan M., Cheishvili J., Zarnadze I., Zarnadze Sh., Tsintsadze T.* Current Scientific Research Discovery Outcomes of Higher Pharmacy Educational

- Perspectives Around on Multipurpose Pharmacist' Occupation Towards Medicine, Pharmaceutics and Public Health // Materials of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference "Innovations in Medical Education: Perspectives, Challenges and Opportunities" with International Participation; Ministry of Health of Ukraine Zaporizhzhya State Medical University, 21 of January, 2022. – Zaporizhzhya, 2022. – PP. 194–212.
45. *Sulashvili N., Beglaryan M., Gogashvili M., Matoshvili M.* Occupational particularities and strategy of Pharmacy faculty students // *Experimental and Clinical Medicine, Scientific-Practical Journal*. №3, 2018. – Tbilisi, Georgia. – PP. 15–24.
 46. *Sulashvili N., Beglaryan M., Kvijinadze N., Matoshvili M.* Vocational training and activity of pharmacists in Georgia // *Georgian Medical News*. Vol. 5, Issue 278, May 2018. Tbilisi–New York. – PP. 199–206.
 47. *Sulashvili N., Beglaryan M., Matoshvili M.* Occupational features of pharmaceutical workers, viewed by the chief pharmacists // *Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health*. Volume 2, Issue 2, June 2018. – Tbilisi, Georgia. – PP. 56–61.
 48. *Sulashvili N., Beglaryan M., Sulashvili M.* Personal features, capabilities and skills of job adaptation for pharmacist specialists // *Tbilisi David Agmashenebeli University Periodical Scientific Journal*. №13, 2018. – Tbilisi, Georgia. – PP. 231–236.
 49. *Sulashvili N., Beglaryan M., Zarnadze I., Zarnadze Sh., Alavidze N., Abuladze N., Cheishvili J., Kvizhinadze N.* Vocational Perspectives and the Main Professional Opportunities and Challenges of Pharmacy faculty students in Georgia // *Scientific Publication. The collection of materials of the V International Scientific and Practical conference "Technological and Biopharmaceutical Aspects of Drugs Developing with Different Orientation of Action"*; Ministry of Health of Ukraine, National University of Pharmacy, Department of drug technology. 26 November, 2020. – Kharkiv, Ukraine. – PP. 35–51.
 50. *Sulashvili N., Kvizhinadze N., Maisuradze I.* Pharmacist professional features in Georgia // *Conference of young scientists. Thesis collection*. Georgian National Academy of Sciences. 18–19 May, 2015. – Tbilisi, Georgia. – PP. 81–82.
 51. *Sulashvili N., Mchedluri T.* The Features of the Role, Innovations, Occupational and Educational Perfection Vistas of Pharmacists' Profession in the Scope of the Development of Pharmaceutical Care Direction in Georgia // *European Journal of Research (EJR)*, Volume 7, Issue 1, 2022. – PP. 14–25.
 52. *Sulashvili, N. Beglaryan M., Gorgaslidze N., Lobjanidze T., Chichoyan N., Gerzmava O., Tsintsadze T., Nikoleishvili E., Gabunia L., Zarnadze I., Mchedluri T., Kvizhinadze N., Pkhakadze I., Gabunia K., Alavidze N., N. Abuladze, Pkhakadze G., Giorgobiani M., Seniuk I., Zarnadze Sh;* The scientific talks, reasonings, justification and controversies of the features, characterizations, scope and capacities for pharmacist role in pharmacy, in clinic and in health care sector, and administrative and pharmaceutical educational summons issues in the twenty-first century; ISSN 1829-040X; DOI: 10.53821/1829040X DOI:

- 10.53821/1829040X-2023.14-52 ORCID: 0000-0001-9263-6791; BULLETIN OF THE MEDICAL COLLEGE AFTER MEHRABYAN, VOL. 14, 2023; REPUBLIC OF ARMENIA, YEREVAN - 2023, Armenia. Pp:52-86.
53. Sulashvili N., Gorgaslidze N., Lobjanidze T., Tupinashvili T., Gabunia L., Kvizhinadze N., Alavidze N., Seniuk I., Okropiridze T., Pkhakadze GZarnadze., I. Zarnadze Sh.; The scientific discussion of the manifestation key issue features and arguments of pharmacists' profession priorities, prognosis, prospects, achievements, challenges and aspirations in modern medicine and health; ISBN: 978-9916-9879-1-9; DOI suffix: 10.36962/MHPAS10; CONFERENCE PROCEEDINGS; THE TENTH INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE, "IN MODERN MEDICINE AND HEALTH: PROGNOSIS, ACHIEVEMENT AND CHALLENGES", APRIL 21-22, 2023, TALLINN, ESTONIA-2023. Pp:14-15.
54. Gorgaslidze N., Sulashvili N.; The manifestation of peculiarities, side effects and toxicities of drugs and their summons features in clinical application at different ages; ISBN: 978-9941-9711-7-4; doi suffix: 10.36962/impas01-2023; conference proceedings; the first international scientific-practical conference in health innovations & research: prognosis, achievement and challenges; december 15-16, 2023. Tallinn, Estonia-2023. PP:21.
55. Gorgaslidze N., Sulashvili N.; The manifestation of features of driving forces for beneficial and wholesome theories for pharmaceutical institutions challenges worldwide and the entity of significance of conducting; ISBN: 978-9941-9711-7-4; doi suffix: 10.36962/impas01-2023; conference proceedings; the first international scientific-practical conference in health innovations & research: prognosis, achievement and challenges; december 15-16, 2023. Tallinn, Estonia-2023. pp:17-18.
56. Gorgaslidze N., Sulashvili N., Sh.Topchiyeva; the scientific talks of features of pharmaceutical occupational regulation aspects and pharmacists' basement issue evaluated by public health specialists in Georgia. the scientific discussion of key issues factors of characteristics of medication toxicities differences based according gender, pregnancy and age, and pharmacotherapy risk factors influence features in general; UDC001.1;ISBN 978-1-2104-1696-6; publisher agency; <https://publisher.agency/> <https://ojs.publisher.agency/index.php/thir/issue/view/61> <https://ojs.publisher.agency/index.php/thir/article/view/2664> proceedings of the 5th international scientific conference «theoretical hypotheses and empirical results»; december 14- 15, 2023. Oslo, Norway, 2023.pp 13-33.
57. Sulashvili N., Aznauryan A., Markosyan A.T., Gorgaslidze N., Kocharyan S., Zarnadze I., Yenokyan B., Chikviladze T., Chichoyan N., Gabunia L., Zarnadze Sh., Beglaryan M. Modern Scientific Discussion of Specificites of the Role, Achievements, Innovations, Professional and Enhancement Prospects of Pharmacists in the Context of the Development of Health Care Sector Globally // Scientific-Practical Journal of Experimental and Clinical Medicine № 5–6; 9 October, 2021. – Tbilisi, Georgia. – PP. 38–42.

58. Sulashvili N., Beglaryan M. Characteristics of pharmacist activity, viewed by the customer's // International Science and Innovation Festival 2017. Conferences "Healthy Lifestyle-Scientific Evidence and Controversial issues" and "Innovation in Medicine". Tbilisi State Medical University, September 2017. – Tbilisi, Georgia. – PP. 30–31.
59. Sulashvili N., Beglaryan M. Gerzmava O. Medical Professional's job Satisfaction and pharmaceutical organization issues viewed by Drug Dispensers in Georgia // 8th Eurasian Multidisciplinary Forum, EMF 2018, 6–7 September, ISSN 1987-863X. – Tbilisi, Georgia. – PP. 42–55.
60. Sulashvili N., Beglaryan M. Pharmacist mission gratification and profession improvement strategy //Black Sea scientific journal of academic research conference newsletter (Medicine, Pharmacy sciences). Volume 26. November 2015. – Tbilisi, Georgia. – PP. 10–12.
61. Sulashvili N., Beglaryan M. Pharmacist Occupational Features, Regulations Framework and Profession Enhancement Challenges of Pharmaceutics // Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health; E ISSN 2449-2450; ISSN 2449-2647; The University of Georgia Publishing Official Journal of the University of Georgia and Iv. Javakhishvili Tbilisi State University with Support of the Arctic University of Tromsø/Norway. Volume 4, Supplement 8, July 20–24, 2020. – PP. 31–36.
62. Sulashvili N., Gorgaslidze N., Beglaryan M., Gabunia L., Kvizhinadze N., Zarkua T., Giorgobiani M., Peikrshvili N., Sulashvili M..THE MANIFESTATION OF CHARACTERISTICS, OPPORTUNITIES AND CHALLENGES OF ELECTRONIC SYSTEMS AND DIGITAL INTELLIGENCE USING IN PHARMACEUTICAL SERVICES. ISSN 1512-0392; E-ISSN 2667-9736; JECM 2024/4; <https://journals.4science.ge/index.php/jecm/issue/view/169>; NINO JAVAKHISHVILI-GEORGIAN SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL-"Experimental and clinical Medicine", №4; Tbilisi State Medical University, TSMU; Faculty of Public Health, Georgia Academy of Preventive Medicine Sciences and Organized by the Medical Ecology Association XVI International Conference "Health and Ecology", October 12-16, 2024; Santa Margarita - Portofino, Italy-2024. Pp:122-125.
63. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Kocharyan S., ChichoyanN., Gabunia L, Kvizhinadze N., Giorgobiani M., Pkhaladze G., Seniuk Ig., Zarnadze Ir., Zarnadze Sh. The Scientific Discussion Of Some Key Issue Aspects Of Pharmacists' Vocational Challenges, Vision, Opportunities, Outlooks, Objections, Appearances And Indentation In General And Public Health Care Direction. Doi:<https://doi.org/10.52340/jecm.2024.04.34>; Tbilisi State Medical University, TSMU; XVI International Conference "Health and Ecology", The Motto of the Conference - "Global Warming, Climate Changes and Food Safety Medical-Ecological Challenges". October 12-16, 2024; Santa Margarita - Portofino, Italy-2024. Pp:126-129.
64. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Gabunia L. Seniuk Ig. Key issues aspects related to artificial intelligence in pharmaceutical care science and health care sector services in the world. Isbn: 978-625-367-838-8; proceedings book;

hagia sophia -8th international conference on multidisciplinary scientific studies-
proceedings book; September 11-12, 2024, Pp:507-520.

65. Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgaslidze N., Tadevosyan A., Gabunia, L., Abuladze N., Gabunia K., Sulashvili M., Okropiridze T., The Scientific Discussion Of Manifestation Of Key Issues Aspects Of Characteristics Of The Effects Of Behavioral And Psychosocial Arguments Of Opioid-Dependent Patients On Methadone Replacement Therapy In General. Materials of the VII International Scientific and Practical Conference-«Medicines For Humans»; Ministry Of Health Of Ukraine; Kharkiv City Council Of Kharkiv Region; Department Of Healthcare; National University Of Pharmacy Of Ukraine; 21-22 March, 2024, Kharkiv; Kharkiv-NUPh-2024, Ukraine. Pp: 82-89.

Section 2. Results of fundamental and applied scientific research of potential and new medicines

**THE KEY ISSUE FEATURES OF INNOVATIVE APPROACHES,
INVESTIGATING RESEARCH OF CHARACTERISTICS POTENTIAL OF
THE INDUCED INFLAMMATORY PAIN VIA AMPA RECEPTOR
SUBUNITS AND PHARMACOTHERAPY MANAGEMENT STRATEGIC
STANDPOINTS IN GENERAL**

¹⁻¹⁰Nodar Sulashvili, ¹⁰Margarita Beglaryan, ¹Luiza Gabunia, ¹Nana Gorgaslidze, ¹¹Magda Davitashvili, ¹⁰Ada (Adel) Tadevosyan, ¹²Vira Kravchenko, ^{8,13}Nato Alavidze, ¹³Nino Abuladze, ¹³Ketevani Gabunia, ¹Marika Sulashvili, ¹²Igor Seniuk, ^{4,7}Tamar Okropiridze, ¹Marina Giorgobiani, ^{1,4}Lali Patsia

¹Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

²Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

³Sulkhan-Saba Orbeliani University, Tbilisi, Georgia

⁴International School of Medicine of Alte University, Tbilisi, Georgia

⁵Shota Meskhia Zugdidi State University, Zugdidi, Georgia

⁶School of Medicine of David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁷School of Health Sciences of University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁸East European University, Tbilisi, Georgia

⁹Tbilisi Humanitarian Teaching University, Tbilisi, Georgia

¹⁰Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

¹¹Telavi State University, Telavi, Georgia

¹²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

¹³Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

n.sulashvili@ug.edu.ge

Summary

The aim of the research was to study and analyze features of investigating of characteristics the simulation of inflammatory pain via AMPA receptor subunits and pharmacotherapy management strategic in general. Inflammatory pain is a major clinical challenge, characterized by heightened sensitivity and persistent discomfort resulting from complex neural mechanisms. Among the key contributors to this pain process are AMPA receptors, which play a pivotal role in fast excitatory neurotransmission and pain sensitization. This investigation explores the characteristics of inflammatory pain simulation through the modulation of AMPA receptor subunits, focusing on how their activation and trafficking influence pain pathways. Additionally, we assess various pharmacotherapy strategies targeting AMPA receptor activity as potential treatments for inflammatory pain. The study examines both receptor antagonists and allosteric modulators as possible therapeutic options, highlighting their efficacy in reducing pain intensity and preventing its

chronic progression. By elucidating the functional roles of AMPA receptor subunits and reviewing contemporary pharmacological approaches, this research offers valuable insights into novel treatment strategies for managing inflammatory pain and improving patient outcomes. The pharmacotherapy management of inflammatory pain requires an individualized approach, with consideration of both the underlying pathophysiology and the specific pain mechanisms. Targeting the AMPA receptor subunits, along with the use of NSAIDs, opioids, biologics, and other analgesics, offers a comprehensive strategy to control inflammation and pain. Combining these therapies with emerging strategies such as gene therapy and RNA interference may enhance the precision and efficacy of treatments in the future, potentially reducing the reliance on systemic medications and minimizing side effects. As new molecular targets and therapeutic approaches continue to be explored, personalized pain management strategies will likely become more refined, offering patients better outcomes and improved quality of life.

Keywords: Investigating, Simulation Inflammatory Pain, AMPA Receptor, Pharmacotherapy Management.

Introduction:

The biochemical property that distinguishes AMPARs and kainate receptors (KARs) from NMDARs is their solubility in detergents. NMDARs require much more aggressive cleaning agents to dissolve them than AMPARs and KARs. The properties of the membrane surrounding the receptors and the mechanism of receptor docking are likely to vary significantly between iGluR subtypes. Lipids are often found in ion channel structures. In fact, cholesterol and fatty acids modulate the function of NMDAR and KAR ion channels, respectively. Cholesterol deficiency in cultured hippocampal neurons results in redistribution of synaptic AMPARs. However, it was only recently that lipids were found to be associated with AMPARs [1-3].

Lipid density was observed in a heterotetrameric AMPAR architecture consisting of GluA1 and GluA2 in complex with TARP γ -8. These lipids must have been transfer-red from HEK cells in which the receptor complex was expressed. Interestingly, the lipids surrounding the GluA2-CNIH3 complexes are organized differently than the lipids of the GluA1-GluA2-TARP- γ -8 complex. These observations have led to the hypothesis that lipids may play a functional role in the assembly and action of accessory subunits and may play roles in different classes of AMPAR accessory subunit complexes [4-5].

TARPs were required to keep the channel gate open in the detergent because no free TARP structures supported the open gate architecture despite being bound to an agonist plus a desensitizing blocker or potentiating toxin. AMPAR-TARP complexes exhibit higher open probabilities and longer residence times at higher conductance levels than AMPARs without TARP, suggesting that TARP stabilizes the conformation of open and activated channels. The allosteric relationship between agonist binding and blockade can be disrupted by detergent, as is known to occur with nicotinic acetylcholine receptors. Therefore, it is possible that TARP recruits lipids into the complex and creates a membrane-mimicking environment [6-8].Some

complex-stabilizing lipids may be absent in non-neuronal cells but are present in brain lipids. This is supported by the observation that different detergent conditions were optimal for AMPAR solubilization in the brain compared to recombinant expression systems such as Sf9 and HEK cells. Identification of the lipid composition of native AMPARs will be challenging but may be critical to understanding the function of AMPAR accessory subunit complexes [9-10].

The postsynaptic receptor cycle is a complex and poorly understood cell biological process. Although it is clear that disruptions in the interactions between many of the dozens of proteins that mediate exo- and endocytosis can influence synaptic function and plasticity, a clear interpretation of the outcomes requires a much more complete understanding of the role that these proteins play in post activity synaptic. The proteins such as NSF, synaptobrevin, and amphiphysin play roles in the presynaptic vesicle cycle, little is currently known about the postsynaptic localization or function of these proteins. The unexpected finding that NSF directly interacts with AMPARs suggests that other proteins involved in vesicle fusion or endocytosis also serve dual functions as receptor chaperones or play other important roles in maintaining PSD integrity [11-12].

Although there is still no consensus regarding AMPAR cycling rates and the direct role of constitutive turnover in rapid forms of synaptic plasticity, it is likely that regulated endocytosis and exocytosis will become an important mechanism for rapidly influencing synaptic strength. It is possible that AMPAR components cycle too slowly to play a role in LTP and LTD (as suggested by half-life studies). Alternatively, long-term modulation of the relative rates of exo- and endocytosis may play an important role in homeostatic forms of plasticity such as: Synaptic scaling or activity- or development-dependent modifications. In the location of receptors acting over time. Finally, it remains to be seen that the role of the regulation of AMPAR-binding proteins plays in fast and slow forms of central synaptic plasticity. It is unclear whether introducing more receptors into the membrane without the resources to trap those receptors at the synapse would be beneficial. It is possible that long-term changes in the number of receptors at the synapse require both the delivery of more receptors to the membrane and an increase in the ability to bind and immobilize these receptors [13-14].

The mechanism of channel activation by partial agonists remains unclear. Single-channel recording measurements of AMPA receptors have shown that three or four conductance levels can be observed from a single channel, and these conductance levels are the same for full and partial agonists. Populations with higher conductance levels are favored at higher agonist concentrations, but at any given concentration, higher conductance levels are more common among full than partial agonists. The concentration dependence is consistent with a model in which each subunit has a gate that promotes ionic conduction, and the more the gate is open, the higher the conductivity. However, since conductance levels are similar for all agonists, this suggests that gate opening is an all-or-none process. That is, the signal from the ligand-binding domain leads to a coordinated change in the structure of the channel region. The question then becomes whether this change is caused by a

particular conformation of the ligand-binding domain (e.g., complete closure of the lobe), or whether multiple conformations can cause the same change, perhaps with different probabilities, or may be a combination of the two changes models [15-17].

A-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-type (AMPA-type) glutamate receptors (AMPA receptors) play a crucial role in synaptic plasticity within the central nervous system. While there is anatomical evidence suggesting the presence of AMPAR expression in the peripheral nervous system, the functional significance of these receptors *in vivo* remains unclear. To address this knowledge gap, we used mice with specific deletions of key AMPAR subunits, GluA1, exclusively in peripheral pain-sensing neurons (nociceptors). Importantly, we maintained the expression of these subunits in the central nervous system. The nociceptor-specific deletion of GluA1 resulted in the disruption of calcium permeability and a diminished response to capsaicin stimulation in nociceptors. The deletion of GluA1, led to reduced mechanical hypersensitivity and sensitization in models of chronic inflammatory pain and arthritis. Further investigation unveiled that GluA1-containing AMPARs played a regulatory role in the nociceptors' responses to painful stimuli in inflamed tissues, influencing the excitatory signals transmitted from the periphery into the spinal cord. Consequently, the application of AMPAR antagonists to the periphery alleviated inflammatory pain by specifically targeting calcium-permeable AMPARs, without affecting physiological pain or causing central side effects. Exosomes, nanoscale particles secreted by cells (typically ranging from 30 to 150 nm in size), carry a diverse array of biological molecules, including nucleic acids, proteins, and lipids. These exosomes are recognized for their crucial roles in facilitating intercellular communication. Leveraging their inherent stability, low immunogenicity, and impressive tissue/cell penetration capabilities, exosomes show promise as advanced platforms for targeted drug and gene delivery. Despite their potential, practical applications of exosomes may encounter limitations, such as inadequate targeting ability or low efficacy in specific cases. To address these challenges, various strategies have been employed to engineer exosomes derived from cells, aiming to enhance their selectivity and effectiveness in drug and gene delivery. To address this issue, we used mice specifically lacking of the key AMPAR subunits, GluA1, in peripheral, pain-sensing neurons (nociceptors), while preserving expression of these subunits in the central nervous system. Nociceptor-specific deletion of GluA1 led to disruption of calcium permeability and reduced capsaicin-evoked activation of nociceptors. Deletion of GluA1, led to reduced mechanical hypersensitivity and sensitization in models of chronic inflammatory pain and arthritis. We generated exosomes containing GluA1 and introduced them to mice around nociceptors, observing a reverse effect compared to GluA1 deletion. Mice treated with exosomes were more sensitive to pain [18-20].

Cysteine trapping studies (i.e., introducing two cysteines to determine whether a disulfide can form) have been used to determine the proximity of different parts of a protein or the proximity of two proteins or subunits. A criticism of this method is that proteins are dynamic structures and very rare conformations can potentially be captured. In this case, the disadvantage of the method may turn out to be an

advantage. Partial agonists can activate the channel through a relatively rare transition to a fully closed lobe conformation, and then cysteine capture should be able to stabilize this form for further analysis by X-ray crystallography, NMR spectroscopy, and radioligand binding. Here we show that upon binding of glutamate, kainate, and CNQX, the A452C/S652C ligand-binding domain of GluA2 can be captured in a gated manner[21-23].

The Fast excitatory synaptic transmission in the mammalian brain is largely mediated by AMPA-type ionotropic glutamate receptors (AMPA receptors), which are activated by the neurotransmitter glutamate. At synapses, AMPAR function is regulated by accessory subunits, a diverse set of membrane proteins associated with the core pore-forming AMPAR subunits. Each accessory subunit provides distinct functional modulation of AMPARs, ranging from regulation of transport to modeling ion channel opening kinetics. Understanding the molecular functioning of these complexes is essential to deciphering synaptic modulation and its global role in cognitive activities such as learning and memory [24-25].

The pore-forming AMPAR subunits assemble into homo- and heterotetramers. A structural feature that generally distinguishes AMPARs and iGluRs from other ligand-gated cation-permeable tetrameric ion channels is the change in symmetry between the extracellular domains and the TMD; The NTD and LBD form dimers, and the TMD is a tetramer. Ligands that connect the LBD to the TMD and are part of the triggering mechanism compensate for this change in symmetry. Moreover, the transition between DTN and LBD involves domain swapping; Within each subunit, the NTD dimer partners differ from the LBD dimer partners. Free NTD-LBD linkers allow such domain substitution. Among the iGluRs, the architecture of GluD1 is distinct and does not exhibit domain switching, maintaining the flexibility of the NTD-LBD linker [26-28].

The pharmacotherapy management of inflammatory pain requires an individualized approach, with consideration of both the underlying pathophysiology and the specific pain mechanisms. Targeting the AMPA receptor subunits, along with the use of NSAIDs, opioids, biologics, and other analgesics, offers a comprehensive strategy to control inflammation and pain. Combining these therapies with emerging strategies such as gene therapy and RNA interference may enhance the precision and efficacy of treatments in the future, potentially reducing the reliance on systemic medications and minimizing side effects. As new molecular targets and therapeutic approaches continue to be explored, personalized pain management strategies will likely become more refined, offering patients better outcomes and improved quality of life.

The goal and objectives of the research

The aim of the research was to study and analyze features of investigating of characteristics the simulation of inflammatory pain via AMPA receptor subunits and pharmacotherapy management strategic in general.

Research's materials and methods

Animal Models and Pain Induction

Adult male and female rats (weighing 200–250g) were used for the experiments. Pain was induced using formaldehyde injection to simulate inflammatory pain. Rats were subcutaneously (s.c.) injected with 15 μ L of a 5% formaldehyde solution (formalin) on the dorsal surface of the hind paw. The duration of licking behavior on the formalin-injected paw was recorded at 5-minute intervals for up to 45 minutes post-injection. In an additional set of experiments, rats were injected with 50 μ L of 5% formaldehyde, and the number of grimaces was counted at intervals ranging from 1 to 60 minutes following the injection. Gust responses, recorded at 5-minute intervals, were used to calculate the average gust responses per minute. Observers were blinded to the treatment groups and genetic background of the animals. For thermal hyperalgesia studies, mice were treated with Complete Freund's Adjuvant (CFA) and paw withdrawal latency was measured using the thermal hyperalgesia test. The paw withdrawal latency in the inflamed paw was compared to the contralateral, non-inflamed paw to determine the percentage reduction in response time. Additionally, mechanical hyperalgesia was assessed by the von Frey filament test.

Mouse Models

SNS GluA1^{-/-} and GluA1^{-/+} exosome-bearing mice were used to examine the effects of AMPA receptor subunit deletion on inflammatory pain responses. CFA-induced thermal and mechanical hypersensitivity were evaluated, with statistical differences noted between groups ($P < 0.05$). No significant differences were observed between the SNS GluA1^{-/-} and GluA1^{-/+} exosome-bearing littermates in the thermal and mechanical hypersensitivity assessments.

Cell Culture and Plasmid Construction

Mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) were cultured in minimal alpha essential medium (MEM; Gibco) supplemented with 10% fetal bovine serum (BI) and 1% penicillin-streptomycin. The cells were maintained at 37°C and 5% CO₂. The mouse GluA2 coding sequence was cloned into the PGMLV-4931 vector (Genome Ditech). GluA2-overexpression or control plasmids were transfected into 293T cells using the HG transgene reagent (Genome Ditech). After 20 hours, the culture medium was replaced with fresh medium, and viruses were isolated through sequential centrifugation. BMSCs were then infected with the viral supernatants, and puromycin selection was employed to obtain stable cell lines overexpressing GluA2. Gene overexpression was confirmed using quantitative PCR (qPCR) and Western blotting.

Exosome Isolation and Characterization

Exosomes were isolated from BMSC cultures using ultracentrifugation (Optima XPN-100, Beckman Coulter). Exosome morphology was examined by transmission electron microscopy (TEM). The size and zeta potential of exosomes were determined using nanoparticle tracking analysis (NTA) with a Zetaview instrument (Particle Metrix). Western blotting was employed to verify exosome marker proteins, and protein concentrations were quantified using a BCA protein assay kit (KeyGEN).

Behavioral Testing and Nociceptive Assays

All animal procedures were approved by the local institutional animal care and use committee and followed international animal welfare guidelines. For nociceptive testing, rats were habituated to the experimental setup prior to testing. Behavioral experiments were conducted on unrestrained, awake adult mice of both sexes, aged >3 months. The genotypes of the mice were not revealed to the experimenters during testing to minimize bias. Pain thresholds were assessed using the paw withdrawal latency to noxious heat and pressure gradients. Thermal hyperalgesia was determined by measuring the paw withdrawal latency in response to noxious heat using a plantar test with a sensitivity of 0.1 s. Mechanical hypersensitivity was assessed using von Frey filaments (n=7–14 per group). For paw edema, the dimensions of each hind paw were measured using a caliper and plethysmometer. Paw volume changes were calculated as the difference in paw size (length × width × height) pre- and post-injection of CFA (20 μL). The nociceptive tail flick reflex was elicited using infrared light (sensitivity 0.1 s) as previously described. The formalin and capsaicin tests were performed as follows: formalin (1%, 20 μL) or capsaicin (0.06%, 10 μL) was injected into the plantar surface of the right hind paw. The duration of nocifensive behaviors, including lifting, licking, and flinching, was recorded at 5-minute intervals for up to 50 minutes after formalin injection or within the first 5 minutes following capsaicin injection.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean ± SEM. Statistical significance was determined using Student's t-tests or analysis of variance (ANOVA) for random measures, followed by Fisher's post hoc LSD test when applicable. A significance threshold of $p \leq 0.05$ was used.

Results and their discussion

The discovery of AMPARs at the synaptic site of the pain pathway is the first step in determining the importance of these receptors in pain. The next steps are to identify specific AMPAR changes that occur during pain and show that these changes contribute to the experience of pain. Larsson and Broman recently showed that during acute pain (induced by capsaicin), there is an increase in the number of GluR1 subunits recruited to synaptic sites. This is an important finding because the dominant AMPARs in GluR1 tend to be Ca^{2+} permeable receptors, which can trigger long-term cellular changes. According to their model, inflammation caused by capsaicin leads to the transmission of pain signals to the C-fiber neuron in the form of action potentials. The flooding of these action potentials is sufficient to recruit CPAR to the synaptic site of the dorsal horn neuron. The accumulation of CPAR in turn induces long-term memory at this synapse between the C-fiber and the spinal neuron, facilitating subsequent pain transmission. Thus, Ca^{2+} permeable AMPARs act as surrogates for NMDA receptors to mediate central pain sensitization. Additional evidence for the accumulation of Ca^{2+} -permeable AMPARs during pain conditions comes from studies focusing on chronic pain. Ca^{2+} -permeable AMPARs accumulated at spinal cord synapses in several rodent models of chronic pain. After administration

of Freund's complete adjuvant, a proinflammatory agent, to the paws of rats or mice, these rodents exhibited long-lasting (2 weeks) mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. After the onset of chronic pain, Luo and his colleagues dissected the spinal cords of these mice and found that not only did the number of GluR1 subunits in spinal cord neurons increase, but also the active part of this subunit (phosphorylated) fraction was also increased. Thus, their results indicate that chronic pain activates AMPAR GluR1 and recruits it to the cell surface. Two additional studies showed that not only did the number of GluR1 subunits increase, but there was also a concomitant decrease in the number of GluR2 and GluR3 subunits at the synapse between the peripheral nociceptive neuron and the dorsal horn neuron. Regulation of the soluble factor N-ethylmaleimide fusion protein, a protein required to transport GluR2 subunits to the cell surface, was actually downregulated due to chronic pain. Moreover, Tao's group showed that GluR2-containing AMPARs can subsequently be internalized or cleared from the synaptic site over time through activation of the NMDA receptor. Thus, a complex signaling cascade begins to emerge from these studies. First, chronic pain induces intense AMPAR-mediated synaptic transmission between the peripheral nociceptive neuron and the dorsal horn neuron, activating NMDA receptors and causing Ca^{2+} influx. Ca^{2+} influx in turn activates a number of downstream signaling proteins, including kinases and other transport proteins, to replace Ca^{2+} -impermeable AMPARs with Ca^{2+} -permeable AMPARs in the cell membrane. Finally, administration of Ca^{2+} -permeable AMPARs allows for increased Ca^{2+} influx, thereby improving synaptic transmission from peripheral neurons to spinal cord neurons. This pathway partially underlies the mechanism of central sensitization [29-30].

Modulation of AMPA receptors leads to changes in pain sensitivity. If AMPA receptors are involved in spinal cord pain pathways, and more specifically in the synaptic contact between a nociceptive afferent neuron and a spinal cord neuron, modulation of these receptors should lead to changes in pain sensitivity in animals. In fact, researchers have been trying to administer intrathecal glutamate receptor blockers to treat pain for many years. The reason for this approach was to interrupt all synaptic transmission between peripheral nerves and spinal nerves by blocking AMPARs. For example, Sang and colleagues showed that tezampanel, a nonspecific AMPAR blocker, can be used to reduce mechanical hyperalgesia in a rodent model of inflammatory pain. This treatment model impairing pain transmission—requires chronic administration of the drug. However, chronic administration of an AMPAR antagonist results in unacceptable side effects by interfering with normal nociceptive and non-nociceptive sensory transmission and motor functions. In addition, these drugs can penetrate the cerebrospinal fluid and disrupt synaptic transmission in the brain. However, recent studies on the role of CPARs in the induction and maintenance of central sensitization have shed new light on the therapeutic potential of AMPAR blockade. Therefore, therapeutic AMPAR blockade may require a different strategy aimed at disrupting the molecular mechanisms of central sensitization rather than disrupting complete synaptic transmission. This strategy may only require proactive blocking of signaling events that lead to accumulation of

CPARs or selective antagonism of CPARs themselves. In support of this strategy, the examined pain perception in mice carrying genetically modified GluR2 as part of an investigation into the mechanism of central sensitization in the spinal cord. They genetically modified GluR2 subunits to render these receptors unable to be internalized. Consequently, these mutated GluR2 receptors remained on the cell membrane longer and displaced GluR1 receptors. Remember that CPARs require the absence of GluR2 and the presence of GluR1. This mutation essentially results in a decrease in the amount of CPAR on the cell surface. Interestingly, but perhaps unsurprisingly, rodents with this mutation exhibited less chronic pain. Using a different genetic approach, examined the effect of selective deletion of GluR1 or GluR2 on the acute pain threshold in mice. However, in a model of chronic inflammatory pain, genetic deletion of GluR1 subunits in mice resulted in a higher pain threshold, and deletion of GluR2 had the opposite effect. Because GluR2 is Ca²⁺-permeable without AMPARs, these genetic data suggested that altering the number of Ca-permeable AMPARs at synaptic surfaces may alter pain transmission. The difference lies in the chronic nature of the pain. Although CPARs are interesting for acute pain signaling, they are likely to play an important role in chronic pain due to their influence on central sensitization [31-32].

AMPA receptors mediate fast excitatory synaptic transmission in the mammalian central nervous system when activated by the neurotransmitter glutamate at the postsynaptic membrane. The receptors are composed of four subunits GluA1-GluA4, which can combine with each other in various combinations to form glutamate-activated ion channels with different physiological properties. However, AMPA receptor function is also influenced by concomitant factors, such as the TARP family of AMPA receptor transmembrane regulatory proteins. For example, TARP γ 8 allows AMPA receptors that have been desensitized due to the chronic presence of glutamate to return to an open state [33-34].

NMDA receptors are well expressed on the cell surface and function when double cysteine mutations are introduced into NR1 or NR2 to block lobes. The GluA2 A452C/S652C mutation is highly expressed but does not reach the cell surface. However, when expressed in bacteria, the GluA2 LBD with these mutations' folds correctly and the agonist binding site remains intact. Assuming that the protein is correctly folded but does not translocate to the cell surface, the transport defect may be due to a defect in dimer or tetramer formation or a conformational state (e.g., desensitization). The L483Y mutation appears to promote tetramerization and stabilize the interface between LBD dimers. Despite the formation of tetramers, the lack of desensitization of L483Y mutants limits their penetration to the cell surface. The formation of the A452C/S652C disulfide destabilizes the interface between LBD dimers and likely has the opposite effect on tetramerization (or even dimerization) [35-36].

The use of a disulfide bond demonstrated that it is possible to obtain an almost completely closed form of the GluA2 LBD in the presence of several partial agonists. This suggests that the flocs may exhibit transitions to multiple conformations, as previously suggested by dynamic NMR measurements and single-molecule FRET

experiments. Although these experiments do not directly address the conformation required for channel activation, previous studies showing that partial agonists can adopt a range of conformations suggest that this ensemble may determine efficacy. The finding that the fully closed form is part of this set is consistent with the idea that the stability of the fully closed form determines performance [37-38].

Activation of AMPA receptors begins with agonist binding and general movement of the LBD, which in turn causes displacement of the ion channel gate and the passage of cations through the channel pore. Closure of the LBD bipartite structure is at least partially responsible for channel opening. Single-channel recording experiments showed that full and partial agonists can activate AMPA receptor channels at the same three or four different conductance levels. At saturating agonist concentrations and without desensitization, partial agonists exhibit lower currents than full agonists because lower conductance levels fill preferentially than those observed with full agonists. The different levels of conductance were thought to be due to the activation of separate gates on each of the four subunits. That is, the highest level of conductance is achieved with the gates open for all four subunits, the next highest level of conductance is with three gates open, and so on. At saturating concentrations of agonists, all four subunits are occupied, so in the absence of desensitization, the occupancy of lower conductance states by partial agonists suggests that the activation channel is not automatically triggered upon agonist binding, but rather that the channel is open. The gate to one subunit is associated with conformational equilibrium, the energy levels of which change upon agonist binding. Partial agonism is based on a number of crystal structures that correlate lobe orientation in the GluA2 LBD with efficiency. The more sheet closures observed in a set of crystal structures, the higher the efficiency. Conduction states were shown to be identical for full and partial agonists, and the population of conductance levels followed a binomial distribution. The success rate of a bio name can be viewed as a measure of effectiveness. The efficiency coefficient, in turn, correlates with the relative orientation of the LBD flaps. This hypothesis has been called the explanation because the relatively fixed degree of gate closure determines the likelihood of gate activation. An alternative, but not mutually exclusive, dynamic model is that each subunit has a conformational set that is modified by the binding of full and partial agonists. For full agonists, the conformational set primarily favors a closed valve state and gate activation for the subunit, whereas partial agonists include a fully closed state as well as a distribution of more open states with less frequent gate activation for the subunit. This subunit. In the simplest version of the model, the fully closed state of the LBD would be the trigger to activate the channel gate, and the probability of achieving a fully closed LBD would determine the effectiveness [39-40].

The half-life of AMPAR in cultured spinal neurons, measured by pulse receptor labeling or surface biotinylation, is approximately 30 hours. In contrast, a recent report using an antibody pulse to label surface receptors on live human embryonic kidney (HEK) cells and hippocampal neurons in culture showed that the labeled receptors were internalized very quickly, with a constant of time of

approximately 40 minutes. These internalized receptors were colocalized with proteins, associated with clathrin-coated pits. This suggests that receptor endocytosis occurs much more rapidly than receptor degradation, leaving the majority of internalized AMPARs intact (and possibly functional). This, in turn, raises the possibility that internalized AMPARs may be recycled back to the synaptic membrane. Although constitutive cycling models of receptors at the NMJ emphasize a slow, stately exchange of receptors over a period of days, these recent studies suggest that central AMPARs may constantly travel between extracellular and intracellular compartments, although direct tests provide proof of this. Require the reappearance of receptors on the synaptic membrane. Another reason for caution in interpreting the discrepancy between half-life and internalization rates is the possibility that the method used to measure internalization itself (the binding of antibodies to AMPARs in living cells) influences the rate of receptor internalization. For example, it would be good to know whether the receptor half-life decreases with antibody treatment. An interesting observation in cells treated with hypertonic sucrose or transfected with a dominant negative dynamic mutant (both manipulations intended to inhibit endocytosis) was that constitutive AMPAR internalization was significantly reduced, the percentage of AMPAR but the total surface area was not increased. This observation led to propose that the internalization and insertion rates of the constituent receptors are somehow linked, such that a change in one result in coordinated changes in the 'other, and that the total number of surface receptors remains constant. This interpretation could explain the lack of effect on basal transmission observed with subsequent blockade of exocytosis, but is in direct contradiction to the findings that exocytosis blockers had a profound effect on basal transmission. Insulin treatment reduced the number of surface receptors on cultured HEK or hippocampal neurons, and this reduction was sensitive to agents that disrupt endocytosis. Additionally, insulin treatment and LTD blocked in hippocampal slices. This suggests that certain agents (such as insulin and activity) are able to transiently uncouple endocytosis and exocytosis and produce a net gain or loss of cell surface receptors. These results are supported by the accompanying report that cerebellar LTD (and reduction in insulin-mediated synaptic transmission) was strongly attenuated by inhibitors of clathrin-mediated endocytosis, whereas basal transmission was not affected. The reports suggest that the synaptic plasticity mechanisms from different brain regions (hippocampus and cerebellum), using different transduction mechanisms, might ultimately converge on the same cellular mechanism to control the number of AMPARs expressed at synaptic sites [41-42].

Activation of mGluR1 as a mechanism for removing CP-AMPARs from synapses is common in other systems. For example, VTA dopamine neurons express CP-AMPAR LTD, which is induced in vitro by mGluR1 agonists or in vivo by a positive allosteric modulator of mGluR1. Later, the same group provided evidence that the GluA2 subunit, which replaces internalized CP-AMPARs, is rapidly synthesized in response to mGluR1 activation through the mTOR pathway. More

detailed information about the regulatory mechanism of GluA2 synthesis and subsequent synaptic inclusion is still missing.

Chronic pain is a common and poorly understood medical problem. Plasticity of synaptic transmission in the nervous system during peripheral organ inflammation or nerve injury is an important component of the cellular basis of chronic pathological pain. Glutamate acts as an important excitatory neurotransmitter at several key synapses in the somatosensory nociceptive pathway, activating ionotropic and metabotropic receptors there. Recently, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA-type) glutamate receptors (AMPA receptors) have emerged as important mediators of synaptic plasticity in the brain. Unlike NMDA-type glutamate receptors, which always mediate Ca^{2+} influx when activated, AMPARs are an activity-dependent switch that controls glutamate-induced Ca^{2+} influx into neurons. This activity-dependent change is mediated by the regulated expression and binding of the GluA2 subunit (previously called GluR-B or GluR2), which mediates low Ca^{2+} permeability to AMPAR channels. In contrast, the GluA1 subunit (previously called GluR-A or GluR1) is highly expressed in regions with high densities of calcium-permeable AMPARs, including components of pain pathways. Although global genetic deletions of AMPAR subunits demonstrated that GluA1-containing AMPARs play an important role in chronic pain mechanisms, they were unable to determine anatomical localization. In fact, AMPARs are expressed in several important modulatory regions of somatosensory pathways that mediate pain, such as: peripheral nociceptive neurons, the dorsal horn of the spinal cord, the ventral horn, and several brain regions that control sensory and emotional pain. However, the different relative contributions of these regions to central sensitization and chronic pain remain unclear. All peripheral sensory neurons use glutamate as a major transmitter, and large subpopulations of dorsal root ganglion (DRG) sensory neurons are known to express mRNA or be immunoreactive for ionotropic and metabotropic glutamate receptors. Electron microscopy studies have provided compelling evidence that AMPAR subunits are transported to the peripheral processes of sensory neurons, and recent *ex vivo* anatomical and electrophysiological data also indicate a presynaptic localization and functional involvement of AMPAR subunits in vertebral terminals. However, the functional role of AMPARs located in the central and peripheral terminals of sensory neurons in whole-body nociceptive modulation *in vivo* remains unclear. Moreover, because AMPARs are also expressed in peripheral sympathetic neurons, Schwann cells, and keratinocytes, the use of pharmacological agents alone does not allow for a comprehensive analysis of the contribution of AMPARs at different sites to pain modulation *in vivo* [43-44].

The mechanism of functional modulation of AMPARs by their auxiliary subunits will benefit from further efforts to reach a tipping point where it will be useful for the development of improved therapies. Lipids require special attention because they may play an important role in the function of the AMPAR accessory subunit. Structural studies should only provide snapshots of complexes in action. Therefore, functional studies and molecular dynamics simulation approaches are

expected to play an equally important role. Native AMPAR complexes contain more than one type of accessory subunits. Structural and functional studies of additional AMPAR subunits with complex molecular compositions, including lipids, will be required in the future. Given the strong functional modulation imposed on AMPAR by a specific accessory subunit, its regulation is expected to have significant effects on circuit activity, cognition, learning, and memory. The function of TARP γ -8 in hippocampal LTP has been extensively studied, but the role of additional non-TARP subunits in synaptic plasticity is only now being elucidated. The specific underlying molecular mechanisms that regulate circuit dynamics will be important questions to be addressed in the future [45-46].

Exosomes are nanosized vesicles secreted by various cell types, including neurons, into the extracellular space. These vesicles carry a cargo of proteins, lipids, and nucleic acids, facilitating intercellular communication. Recent investigations have uncovered the presence of AMPA receptors, crucial for synaptic transmission, within exosomes, suggesting a novel mechanism of information transfer between neurons.

Here, we analyzed transgenic mice that lack the essential GluA1 subunit of AMPAR, specifically in the peripheral arm of the somatosensory pain pathway, i.e., the nervous system. System. The results showed that exosome derivatives containing GluA1, restores nociceptive effects in GluA1 knockout mice [47-48].

Central and somatic signals received by nociceptors in paraplegia, and the consequences of bringing nociceptors into a stable hyper functional state. Nociceptors receive injury-related signals in the spinal cord (highly activated postsynaptic dorsal horn (DH) neurons, activated glial cells, and infiltrating immune cells) and in the dorsal root ganglion (DRG) (from other DRG neurons, satellite glial cells, blood, etc.). Nociceptors have strong excitatory effects on pain pathways (referred to as DG neurons) and on circuits supporting somatic and visceral functions. LTP at DG synapses can be generated by somatic and peripheral AS, as well as after-discharge, which is facilitated by the hyper functional state of the nociceptor. Nociceptor activity causes central sensitization, promotes spontaneous and evoked pain, and enhances somatic and visceral reflexes. Nociceptor activity also results in positive feedback interactions with postsynaptic neurons, other somatic DRGs, inflammatory cells (microglia, infiltrating macrophages, and T cells), astrocytes, and satellite glial cells. PN - Proprioceptive Neuron: Proprioceptive neurons are specialized sensory neurons responsible for conveying information about the position and movement of body parts to the central nervous system (CNS). They play a crucial role in proprioception, which is the sense of the relative position of neighboring parts of the body. IN - Interneuron: Interneurons are neurons that transmit signals between other neurons, acting as connectors or relays within the nervous system. In the context of the DRG, interneurons could be involved in processing and modulating sensory information before it reaches the spinal cord or higher brain centers. They contribute to the integration and coordination of signals within neural circuits [49-50].

CFA-induced mechanical hypersensitivity was tested by applying gradual point pressure to von Frey hairs, and the minimum force producing a pull-off response in at

least 2 out of 5 applications of von Frey hairs was termed threshold. Answer. While exosome SNS-GluA1^{-/+} mice developed significant mechanical hypersensitivity (reduced von Frey capillary threshold) 4, 12, 24 and 48 hours after CFA injection compared to their respective baseline values. Changes in paw withdrawal latency (PWL) in response to infrared heat in the inflamed paw represented as the percentage decrease over the contralateral uninflamed paw. $P < 0.05$.

During exosome formation, the plasma membrane is invaginated and intracellular multivesicular bodies with intraluminal vesicles are formed. This endocytic pathway from the donor cell is followed by transport of transmembrane and intra vesicular proteins from the Golgi complex, leading to the formation of early endosomes. After maturation and differentiation, they become late endosomes. They are degraded by fusion with lysosomes, the plasma membrane or autophagosomes, releasing intraluminal vesicles into the extracellular environment as exosomes (40–150 nm in diameter) [51-52].

Exosomes interact with recipient cells through their surface receptor molecules and ligands. Some exosomes remain on the cell membranes of donor cells after secretion, while others interact with recipient cells. Internalization of exosomes occurs through a raft- or caveolae-mediated membrane integration process or clathrin-dependent endocytosis. Micropinocytosis and phagocytosis have also been described as methods for internalization of exosomes by recipient cells. This process of physiological integration into target recipient cells is believed to have therapeutic potential as a targeted delivery system to effectively carry out biological functions. However, the exosome components responsible for cell type or organ specificity remain unclear [53-54].

Exosomes have great therapeutic potential for various diseases due to their intracellular transport ability. Nanomedicine technologies have given impetus to the study of the use of the pathogenic value of exosome particles in various diseases. Nanomedicine targeted drug delivery system focuses on the sustained release of exosomes to exert biological activity at the target site. Exosomes are used as vectors or carrier molecules to trigger a biological response.

Under certain physiological circumstances, exosomes exhibit very low immunogenicity and the ability to bypass the physiological blood-brain barrier. Thanks to the stable lipid bilayer, the cargoes contained in exosome vesicles are protected from the action of native immune cells and digestive enzymes. Artificial exosome vesicles transport the cargoes with which they are loaded to the site of action through various mechanisms of endocytosis or membrane fusion. Electric vehicles are made up of different types of cells and tissues. When injected into a specific diseased tissue, EVs trigger tissue regeneration and homeostasis under certain conditions. EVs derived from mesenchymal stromal cells exhibit cell viability, cell trophism, anti-inflammatory, immunomodulatory, and therapeutic effects. They support neo angiogenesis and cell proliferation. Exosomes exhibit the same targeting effect as the parent cell [55-56].

AMPA receptors belong to the family of ionotropic glutamate receptors and are crucial for the transmission of excitatory signals in the brain. This article provides

an overview of AMPA receptor structure and function, emphasizing their contribution to synaptic plasticity and their involvement in various neurological disorders.

Moreover, these structural insights have unveiled the dynamic nature of AMPA receptors, showcasing conformational changes that occur during various stages of receptor function. The GluA1-GluA4 subunits exhibit unique structural features that contribute to the diversity in their functional roles within the receptor complex.

Studies utilizing X-ray crystallography and cryo-electron microscopy have elucidated key interactions between the individual subunits and their binding sites for glutamate, the neurotransmitter that activates AMPA receptors. GluA2, in particular, plays a crucial role in regulating calcium permeability, impacting the overall signaling properties of the receptor.

The intricate architecture of AMPA receptors extends beyond the individual subunits, as auxiliary proteins like TARP (transmembrane AMPA receptor regulatory proteins) and cornichons have been identified as modulators of receptor activity. These auxiliary proteins influence trafficking, synaptic localization, and channel properties, further highlighting the complexity of AMPA receptor function [57-58].

Understanding the structural dynamics of AMPA receptors has significant implications for pharmacological interventions targeting neurological disorders. Drug design efforts can benefit from precise knowledge of the receptor's three-dimensional arrangement, allowing for the development of compounds that selectively modulate specific aspects of AMPA receptor function.

In summary, recent strides in structural biology have unraveled the intricacies of AMPA receptor architecture, emphasizing the importance of the arrangement of GluA1, GluA2, GluA3, and GluA4 subunits in determining the receptor's functional properties. These revelations pave the way for a deeper understanding of synaptic transmission and open avenues for the development of novel therapeutic strategies targeting neurological conditions associated with aberrant AMPA receptor activity.

Mechanisms of AMPA Receptor Function: Upon glutamate binding, AMPA receptors undergo conformational changes that lead to channel opening, allowing the influx of cations, predominantly sodium ions. The rapid activation and subsequent desensitization of AMPA receptors contribute to the fast nature of excitatory neurotransmission. Moreover, the regulation of AMPA receptor trafficking and localization is critical for synaptic plasticity, synaptic strength, and learning and memory processes [59-60].

Synaptic Plasticity and AMPA Receptors: Long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) are forms of synaptic plasticity that underlie learning and memory. AMPA receptors play a central role in these processes by modulating the strength of synaptic connections. The dynamic regulation of AMPA receptor trafficking, insertion, and removal from the synapse contribute to the fine-tuning of synaptic strength and plasticity.

AMPA Receptors in Neurological Disorders: Dysregulation of AMPA receptor function has been implicated in various neurological disorders, including epilepsy,

Alzheimer's disease, and mood disorders. Understanding the molecular mechanisms underlying AMPA receptor dysfunction in these conditions provides potential targets for therapeutic intervention. Modulators of AMPA receptor activity, such as positive allosteric modulators and selective agonists, are being explored as potential treatment options.

Therapeutic Implications: Given the crucial role of AMPA receptors in synaptic transmission and plasticity, targeting these receptors holds promise for therapeutic interventions in neurological disorders. Researchers are actively investigating novel compounds and strategies to modulate AMPA receptor function selectively. The development of subtype-specific modulators and precise regulation of AMPA receptor activity may offer more targeted and effective therapeutic approaches.

The role of the AMPA receptor in painful sensations. AMPARs are transmembrane proteins made up of 4 subunits (tetramers). There are 4 different subunits in the AMPAR family, GluR1-4. Each subunit contains approximately 900 amino acids and 4 main components: a large amino-terminal extracellular domain, an adjacent ligand-binding domain, a transmembrane domain, and a carboxy-terminal cytoplasmic domain. Most native AMPARs are heteromultimers, meaning they are made up of a combination of different subunits. The synthesis of AMPAR subunits and their assembly into functional receptors begins in the rough endoplasmic reticulum. A group of proteins called AMPAR transmembrane regulatory proteins (TARPs) facilitate the transport of AMPARs from the endoplasmic reticulum to the plasma membrane and anchor these receptors at the synapse. Transport of AMPARs to and from the synaptic membrane occurs in a highly regulated manner. For example, phosphorylation of residue S831 in GluR1 by Ca/calmodulin-dependent protein kinases (CaMKII) and protein kinase C has been shown to result in transport of GluR1 subunits into the synapse. By adjusting the number and type of AMPARs on the synaptic surface, a postsynaptic neuron can modify its excitability, that is, its response to presynaptic signals [15, 19, 38].

Electrophysiological properties of AMPA receptors. Most functional AMPARs are located on the postsynaptic surface. When bound to glutamate, they are permeable to Na and K ions, but usually not to Ca²⁺ ions. Each AMPAR, when open, conducts a miniature excitatory postsynaptic current inward. Each of these small incoming currents depolarizes the cell membrane to a small extent. When enough AMPARs bind glutamate and open, these miniature excitatory postsynaptic currents can sum and create a large depolarizing force, causing the neuron to fire an action potential. Thus, AMPAR opening in response to glutamate provides the cellular basis for excitatory synaptic transmission. In addition, a subset of AMPARs, receptors without GluR2 subunits, are Ca²⁺ permeable. Most of these calcium-permeable AMPARs (CPARs) are composed of GluR1 homo tetramers, but they can also be formed by assembling a combination of GluR1, 3, and 4 subunits. CPARs conduct faster and larger inward currents than AMPARs. CPARs are impermeable to calcium. CPARs not only exhibit faster and stronger postsynaptic currents, but through Ca²⁺ influx they can also activate Ca²⁺-dependent signaling cascades that lead to long-term

changes in synaptic strength. Thus, CPARs act as surrogates for NMDA receptors and likely play a similar role in processes such as memory formation and central sensitization. AMPA receptors and pain. Given the critical role of AMPARs in determining the strength of synaptic transmission in various neurological systems, it is not surprising that they are involved in pain transmission. In recent years, animal studies have focused on the first synaptic contact in the pain pathway, namely the synapse between the primary afferent neuron and the dorsal horn neuron. Using sophisticated electrophysiological recordings, the spinal cord neurons expressing AMPARs receive primary afferent inputs of nociceptive origin. During this time, Polgar and his colleagues were able to provide eight quantitative estimates of AMPAR. They observed that, for example, in lamina I-II of the dorsal horn, all neurons expressed GluR2 AMPAR subunits, whereas only 65% of these neurons expressed GluR1 subunits. In lamina III, 100% of neurons express GluR2 and 80% express GluR1. They found that GluR3 and GluR4, although in smaller amounts, are also expressed in dorsal horn neurons. They also showed that these AMPARs are localized to postsynaptic density proteins, proteins that function as structures on the postsynaptic surface. Thus, their finding suggests that AMPARs are not only expressed by spinal cord neurons but likely play an active role in synaptic transmission between peripheral nociceptive neurons and spinal cord neurons.

Pharmacotherapy Management Strategies for Inflammatory Pain

Effective management of inflammatory pain requires a multi-faceted pharmacotherapeutic approach that targets the underlying mechanisms of pain, including the modulation of pain signaling pathways, neurotransmitter systems, and inflammatory processes. Inflammatory pain is typically mediated by the sensitization of nociceptors and central nervous system (CNS) plasticity, involving receptors such as AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) glutamate receptors. The following pharmacotherapy strategies can be utilized to manage inflammatory pain through AMPA receptor modulation and other complementary mechanisms:

AMPA Receptor Antagonists

- **Mechanism of Action:** AMPA receptors, primarily composed of subunits GluA1, GluA2, GluA3, and GluA4, are involved in excitatory synaptic transmission in the CNS. In inflammatory pain models, overactivation of AMPA receptors can contribute to central sensitization, leading to increased pain perception. Targeting AMPA receptors through antagonism or modulation of specific subunits (e.g., GluA1 or GluA2) can reduce pain transmission and mitigate hypersensitivity.
- **Pharmacological Agents:**
 - ✓ **Perampanel:** A selective AMPA receptor antagonist that has been shown to reduce pain behaviors in preclinical models by inhibiting excitatory transmission at the spinal and supraspinal levels.
 - ✓ **Topiramate:** An anticonvulsant that has AMPA receptor-modulating effects and is used off-label for the treatment of chronic pain conditions like neuropathic and inflammatory pain.

- ✓ **Selective AMPA receptor antagonists (e.g., CNQX, NBQX):** These compounds have shown promise in reducing inflammatory pain in animal models by blocking AMPA receptor-mediated synaptic transmission in the dorsal horn of the spinal cord.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

- ✓ **Mechanism of Action:** NSAIDs, including ibuprofen, aspirin, and naproxen, work by inhibiting cyclooxygenase (COX) enzymes, reducing the synthesis of prostaglandins that contribute to pain and inflammation. They provide symptomatic relief by reducing peripheral inflammation, which is a major driver of pain in inflammatory conditions.
- ✓ **Clinical Use:** NSAIDs are commonly used as first-line therapy for inflammatory pain due to their efficacy in reducing both pain and inflammation. However, long-term use is associated with gastrointestinal and renal side effects, so their use should be carefully monitored, particularly in patients with comorbidities.

Opioids

- ✓ **Mechanism of Action:** Opioid analgesics, such as morphine, oxycodone, and fentanyl, act on opioid receptors in the CNS to provide powerful analgesia. While opioids can be effective for acute inflammatory pain, their use is typically reserved for severe cases due to concerns about addiction, tolerance, and adverse effects such as sedation and respiratory depression.
- ✓ **Clinical Use:** Opioids are often used for short-term management of severe pain in the context of acute inflammatory pain. However, their use in chronic inflammatory pain should be minimized, and alternative therapies should be considered to avoid the risk of dependence and long-term side effects.

Corticosteroids

- **Mechanism of Action:** Corticosteroids, such as prednisone and dexamethasone, exert their anti-inflammatory effects by suppressing the immune response and reducing the release of pro-inflammatory cytokines and mediators. They are highly effective in reducing inflammation and pain in conditions such as arthritis and autoimmune disorders.
- **Clinical Use:** Corticosteroids are effective for managing severe inflammatory pain, especially in conditions involving acute flares of inflammation. However, their long-term use is limited by significant side effects, including immunosuppression, weight gain, and osteoporosis, necessitating careful management and tapering.

Antidepressants and Anticonvulsants

- **Mechanism of Action:** Certain antidepressants and anticonvulsants, such as tricyclic antidepressants (TCAs) (e.g., amitriptyline) and gabapentinoids (e.g., gabapentin, pregabalin), are effective in managing inflammatory pain, especially when neuropathic components are present. These drugs work by modulating central pain pathways, including the inhibition of excitatory neurotransmitter release and the enhancement of inhibitory GABAergic transmission.

- **Clinical Use:** These medications are often used in the management of chronic inflammatory pain, particularly in conditions where neuropathic pain is also a component (e.g., fibromyalgia, diabetic neuropathy). Gabapentinoids are commonly prescribed for their ability to alleviate pain and improve sleep quality, although they can cause sedation and dizziness.

Biologic Agents and Targeted Therapies

- **Mechanism of Action:** Biologic agents, including tumor necrosis factor (TNF) inhibitors (e.g., infliximab, etanercept) and interleukin-1 (IL-1) inhibitors (e.g., anakinra), target specific cytokines involved in the inflammatory cascade. By blocking these pro-inflammatory cytokines, biologics can reduce both inflammation and pain.
- **Clinical Use:** Biologics are particularly effective in treating autoimmune and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. These therapies are used in cases where **conventional NSAIDs or corticosteroids are ineffective or cause significant side effects.**

Gene Therapy and RNA Interference (RNAi)

- **Mechanism of Action:** Advances in gene therapy and RNA interference technologies hold promise for the targeted treatment of inflammatory pain. Gene therapy strategies, such as using viral vectors to deliver anti-inflammatory genes or modulating AMPA receptor subunits (e.g., GluA2 overexpression or inhibition), may provide long-term solutions for chronic pain.
- **Clinical Use:** Although still in early-stage development, gene therapy may offer a novel approach to treating persistent inflammatory pain by targeting molecular pathways involved in pain sensitization, including those associated with AMPA receptor modulation.

Topical Treatments

- **Mechanism of Action:** Topical analgesics, such as capsaicin creams and lidocaine patches, provide localized pain relief by acting directly on sensory nerves. Capsaicin depletes substance P, a neuropeptide involved in pain transmission, while lidocaine blocks sodium channels to prevent pain signal transmission.
- **Clinical Use:** These treatments are especially useful in localized inflammatory pain conditions such as arthritis or post-herpetic neuralgia. They offer the advantage of reduced systemic side effects compared to oral medications.

Conclusion

The study provides valuable insights into the role of AMPA receptor subunits in the simulation of inflammatory pain and the therapeutic strategies associated with targeting these receptors. The findings suggest that AMPA receptors, particularly certain subunits, are crucial in the amplification of pain signals during inflammation. Understanding the specific functions of these subunits could lead to more precise pharmacological interventions aimed at alleviating chronic pain conditions, which often arise from inflammatory processes. The research underscores the potential for

novel pharmacotherapies that specifically modulate AMPA receptor activity, offering a promising direction for pain management strategies. Further exploration of AMPA receptor antagonists, along with an evaluation of their long-term safety and efficacy, is needed to fully harness their therapeutic potential. Additionally, the integration of this knowledge into clinical practice could enhance the precision of pain management, reducing the reliance on broad-spectrum analgesics that may have undesirable side effects. Ultimately, the study emphasizes the importance of a targeted pharmacological approach, focused on the modulation of AMPA receptor subunits, in the development of future therapies for inflammatory pain. This research also lays the groundwork for future studies aimed at exploring other molecular targets within the pain pathway, fostering a more comprehensive understanding of pain modulation.

Statement of Conflicting Interests: The authors announced, that there is no potential conflict of interest with regard to the research, and/or publication of this article.

References:

1. Matt L, Kirk LM, Chenuaux G, Specca DJ, Puhger KR, Pride MC, Qneibi M, Haham T, Plambeck KE, Stern-Bach Y, Silverman JL, Crawley JN, Hell JW & Diaz E. (2018). SynDIG4/Prmt1 Is Required for Excitatory Synapse Development and Plasticity Underlying Cognitive Function. *Cell Rep* 22, 2246–2253.
2. McGoldrick LL, Singh AK, Saotome K, Yelshanskaya MV, Twomey EC, Grassucci RA & Sobolevsky AI. (2018). Opening of the human epithelial calcium channel TRPV6. *Nature* 553, 233–237.
3. Meyerson JR, Kumar J, Chittori S, Rao P, Pierson J, Bartesaghi A, Mayer ML & Subramaniam S. (2014). Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization. *Nature*.
4. Milstein AD & Nicoll RA. (2009). TARP modulation of synaptic AMPA receptor trafficking and gating depends on multiple intracellular domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 11348–11351.
5. Milstein AD, Zhou W, Karimzadegan S, Brecht DS & Nicoll RA. (2007). TARP subtypes differentially and dose-dependently control synaptic AMPA receptor gating. *Neuron* 55, 905–918.
6. Nakagawa T (2010). The biochemistry, ultrastructure, and subunit assembly mechanism of AMPA receptors. *Mol Neurobiol* 42, 161–184.
7. Cai, L.L., Courtine, G., Fong, A.J., Burdick, J.W., Roy, R.R., and Edgerton, V.R. (2006). Plasticity of functional connectivity in the adult spinal cord. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 361, 1635–1646.
8. Craig, A.D. (2003). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 26, 1–30. Engelmann, H.S., and MacDermott, A.B. (2004). Presynaptic ionotropic receptors and control of transmitter release. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 135–145.

9. Fetz, E.E., Perlmutter, S.I., Prut, Y., Seki, K., and Votaw, S. (2002). Roles of primate spinal interneurons in preparation and execution of voluntary hand movement. *Brain Res. Rev.* 40, 53–65.
10. Helms, A.W., and Johnson, J.E. (2003). Specification of dorsal spinal cord interneurons. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 42–49.
11. Jacobs, B.L., and Fornal, C.A. (1993). 5-HT and motor control: a hypothesis. *Trends Neurosci.* 16, 346–352.
12. Jankowska, E. (1992). Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog. Neurobiol.* 38, 335–378.
13. Ji, R.R., Kohno, T., Moore, K.A., and Woolf, C.J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 26, 696–705.
14. Kiehn, O. (2006). Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 279–306.
15. Lee, S.K., and Pfaff, S.L. (2001). Transcriptional networks regulating neuronal identity in the developing spinal cord. *Nat. Neurosci. Suppl.* 4, 1183–1191.
16. McLean, D.L., Fan, J., Higashijima, S., Hale, M.E., and Fetcho, J.R. (2007). A topographic map of recruitment in spinal cord. *Nature* 446, 71–75.
17. Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 66, 355–474.
18. Poppele, R., and Bosco, G. (2003). Sophisticated spinal contributions to motor control. *Trends Neurosci.* 26, 269–276.
19. Rossignol, S., Dubuc, R., and Gossard, J.P. (2006). Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev.* 86, 89–154.
20. Rudomin, P., and Schmidt, R.F. (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp. Brain Res.* 129, 1–37.
21. Seki, K., Perlmutter, S.I., and Fetz, E.E. (2003). Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement. *Nat. Neurosci.* 6, 1309–1316.
22. Willis, W.D. Jr., and Coggeshall, R.E. (1991). *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord*, Second Edition (New York: Plenum Press).
23. Greger IH, Watson JF, Cull-Candy SG. Structural and Functional Architecture of AMPA-Type Glutamate Receptors and Their Auxiliary Proteins. *Neuron.* 2017 May 17;94(4):713-730.
24. Chang PK, Verbich D & McKinney RA. (2012). AMPA receptors as drug targets in neurological disease--advantages, caveats, and future outlook. *Eur J Neurosci* 35, 1908–1916.
25. Chen C, Blitz DM & Regehr WG. (2002). Contributions of receptor desensitization and saturation to plasticity at the retinogeniculate synapse. *Neuron* 33, 779–788.
26. Chen C & Regehr WG. (2000). Developmental remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron* 28, 955–966.

27. Chen L, Chetkovich DM, Petralia RS, Sweeney NT, Kawasaki Y, Wenthold RJ, Brecht DS & Nicoll RA. (2000). Stargazin regulates synaptic targeting of AMPA receptors by two distinct mechanisms. *Nature* 408, 936–943.
28. Chen L, Durr KL & Gouaux E. (2014). X-ray structures of AMPA receptor-cone snail toxin complexes illuminate activation mechanism. *Science* 345, 1021–1026.
29. Chen S & Gouaux E. (2019). Structure and mechanism of AMPA receptor - auxiliary protein complexes. *Curr Opin Struct Biol* 54, 104–111.
30. Chen S, Zhao Y, Wang Y, Shekhar M, Tajkhorshid E & Gouaux E. (2017). Activation and Desensitization Mechanism of AMPA Receptor-TARP Complex by Cryo-EM. *Cell* 170, 1234–1246 e1214.
31. Chen X, Aslam M, Gollisch T, Allen K & von Engelhardt J. (2018). CKAMP44 modulates integration of visual inputs in the lateral geniculate nucleus. *Nat Commun* 9, 261.
32. Chiyonobu T, Hayashi S, Kobayashi K, Morimoto M, Miyanomae Y, Nishimura A, Nishimoto A, Ito C, Imoto I, Sugimoto T, Jia Z, Inazawa J & Toda T. (2007). Partial tandem duplication of GRIA3 in a male with mental retardation. *Am J Med Genet A* 143A, 1448–1455.
33. Cho CH, St-Gelais F, Zhang W, Tomita S & Howe JR. (2007). Two families of TARP isoforms that have distinct effects on the kinetic properties of AMPA receptors and synaptic currents. *Neuron* 55, 890–904.
34. Collingridge GL, Olsen RW, Peters J & Spedding M. (2009). A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 56, 2–5.
35. Coombs ID, Soto D, Zonouzi M, Renzi M, Shelley C, Farrant M & Cull-Candy SG. (2012). Cornichons modify channel properties of recombinant and glial AMPA receptors. *J Neurosci* 32, 9796–9804.
36. Davies B, Brown LA, Cais O, Watson J, Clayton AJ, Chang VT, Biggs D, Preece C, Hernandez-Pliego P, Krohn J, Bhomra A, Twigg SRF, Rimmer A, Kanapin A, Consortium WGS, Sen A, Zaiwalla Z, McVean G, Foster R, Donnelly P, Taylor JC, Blair E, Nutt D, Aricescu AR, Greger IH, Peirson SN, Flint J & Martin HC. (2017). A point mutation in the ion conduction pore of AMPA receptor GRIA3 causes dramatically perturbed sleep patterns as well as intellectual disability. *Hum Mol Genet* 26, 3869–3882.
37. Dawe GB, Kadir MF, Venskutonyte R, Perozzo AM, Yan Y, Alexander RPD, Navarrete C, Santander EA, Arsenault M, Fuentes C, Arousseau MRP, Frydenvang K, Barrera NP, Kastrop JS, Edwardson JM & Bowie D. (2019). Nanoscale Mobility of the Apo State and TARP Stoichiometry Dictate the Gating Behavior of Alternatively Spliced AMPA Receptors. *Neuron* 102, 976–992 e975.
38. Dawe GB, Musgaard M, Arousseau MR, Nayeem N, Green T, Biggin PC & Bowie D. (2016). Distinct Structural Pathways Coordinate the Activation of AMPA Receptor-Auxiliary Subunit Complexes. *Neuron* 89, 1264–1276.
39. Diaz-Alonso J, Sun YJ, Granger AJ, Levy JM, Blankenship SM & Nicoll RA. (2017). Subunit-specific role for the amino-terminal domain of AMPA receptors in synaptic targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 7136–7141.

40. Durr KL, Chen L, Stein RA, De Zorzi R, Folea IM, Walz T, McHaourab HS & Gouaux E. (2014). Structure and Dynamics of AMPA Receptor GluA2 in Resting, Pre-Open, and Desensitized States. *Cell* 158, 778–792.
41. Erlenhardt N, Yu H, Abiraman K, Yamasaki T, Wadiche JI, Tomita S & Brecht DS. (2016). Porcupine Controls Hippocampal AMPAR Levels, Composition, and Synaptic Transmission. *Cell Rep* 14, 782–794.
42. Everett KV, Chioza B, Aicardi J, Aschauer H, Brouwer O, Callenbach P, Covanis A, Dulac O, Eeg-Olofsson O, Feucht M, Friis M, Goutieres F, Guerrini R, Heils A, Kjeldsen M, Lehesjoki AE, Makoff A, Nabbout R, Olsson I, Sander T, Siren A, McKeigue P, Robinson R, Taske N, Rees M & Gardiner M. (2007). Linkage and association analysis of CACNG3 in childhood absence epilepsy. *Eur J Hum Genet* 15, 463–472.
43. Floor K, Baroy T, Misceo D, Kanavin OJ, Fannemel M & Frengen E. (2012). A 1 Mb de novo deletion within 11q13.1q13.2 in a boy with mild intellectual disability and minor dysmorphic features. *Eur J Med Genet* 55, 695–699.
44. Fukaya M, Yamazaki M, Sakimura K & Watanabe M. (2005). Spatial diversity in gene expression for VDCCgamma subunit family in developing and adult mouse brains. *Neurosci Res* 53, 376–383.
45. Garcia-Nafria J, Herguedas B, Watson JF & Greger IH. (2016). The dynamic AMPA receptor extracellular region: a platform for synaptic protein interactions. *J Physiol* 594, 5449–5458.
46. Gardinier KM, Gernert DL, Porter WJ, Reel JK, Ornstein PL, Spinazze P, Stevens FC, Hahn P, Hollinshead SP, Mayhugh D, Schkeryantz J, Khilevich A, De Frutos O, Gleason SD, Kato AS, Luffer-Atlas D, Desai PV, Swanson S, Burris KD, Ding C, Heinz BA, Need AB, Barth VN, Stephenson GA, Diserod BA, Woods TA, Yu H, Brecht D & Witkin JM. (2016). Discovery of the First alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptor Antagonist Dependent upon Transmembrane AMPA Receptor Regulatory Protein (TARP) gamma-8. *J Med Chem* 59, 4753–4768.
47. Gill MB, Kato AS, Roberts MF, Yu H, Wang H, Tomita S & Brecht DS. (2011). Cornichon-2 modulates AMPA receptor-transmembrane AMPA receptor regulatory protein assembly to dictate gating and pharmacology. *J Neurosci* 31, 6928–6938.
48. Greger IH, Watson JF & Cull-Candy SG. (2017). Structural and Functional Architecture of AMPA-Type Glutamate Receptors and Their Auxiliary Proteins. *Neuron* 94, 713–730.
49. Gu X, Mao X, Lussier MP, Hutchison MA, Zhou L, Hamra FK, Roche KW & Lu W. (2016). GSG1L suppresses AMPA receptor-mediated synaptic transmission and uniquely modulates AMPA receptor kinetics in hippocampal neurons. *Nat Commun* 7, 10873.
50. Hackmann K, Matko S, Gerlach EM, von der Hagen M, Klink B, Schrock E, Rump A & Di Donato N. (2013). Partial deletion of GLRB and GRIA2 in a patient with intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 21, 112–114.
51. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, Lin DT, Yoshizawa Y, Higashi K, Park AR, Spiegelman D, Dobrzyniecka S, Piton A, Tomitori H, Daoud H, Massicotte C,

- Henrion E, Diallo O, Group SD, Shekarabi M, Marineau C, Shevell M, Maranda B, Mitchell G, Nadeau A, D'Anjou G, Vanasse M, Srouf M, Lafreniere RG, Drapeau P, Lacaille JC, Kim E, Lee JR, Igarashi K, Haganir RL, Rouleau GA & Michaud JL. (2011). Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet* 88, 306–316.
52. Han W, Li J, Pelkey KA, Pandey S, Chen X, Wang YX, Wu K, Ge L, Li T, Castellano D, Liu C, Wu LG, Petralia RS, Lynch JW, McBain CJ & Lu W. (2019). Shisa7 is a GABAA receptor auxiliary subunit controlling benzodiazepine actions. *Science* 366, 246–250.
53. Hansen KB, Furukawa H & Traynelis SF. (2010). Control of assembly and function of glutamate receptors by the amino-terminal domain. *Mol Pharmacol* 78, 535–549.
54. Hawken NM, Zaika EI & Nakagawa T. (2017). Engineering defined membrane-embedded elements of AMPA receptor induces opposing gating modulation by cornichon 3 and stargazin. *J Physiol*.
55. Herguedas B, Garcia-Nafria J, Cais O, Fernandez-Leiro R, Krieger J, Ho H & Greger IH. (2016). Structure and organization of heteromeric AMPA-type glutamate receptors. *Science* 352, aad3873.
56. Herguedas B, Watson JF, Ho H, Cais O, Garcia-Nafria J & Greger IH. (2019). Architecture of the heteromeric GluA1/2 AMPA receptor in complex with the auxiliary subunit TARP gamma8. *Science* 364.
57. Hering H, Lin CC & Sheng M. (2003). Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J Neurosci* 23, 3262–3271.
58. Herring BE, Shi Y, Suh YH, Zheng CY, Blankenship SM, Roche KW & Nicoll RA. (2013). Cornichon proteins determine the subunit composition of synaptic AMPA receptors. *Neuron* 77, 1083–1096.
59. Hollmann M, Maron C & Heinemann S. (1994). N-glycosylation site tagging suggests a three transmembrane domain topology for the glutamate receptor GluR1. *Neuron* 13, 1331–1343.
60. Hoshino H, Uchida T, Otsuki T, Kawamoto S, Okubo K, Takeichi M & Chisaka O. (2007). Cornichon-like protein facilitates secretion of HB-EGF and regulates proper development of cranial nerves. *Mol Biol Cell* 18, 1143–1152.

Section 3. Innovative approaches to improving the quality of pharmacotherapy from the standpoint of evidence-based medicine

THE MANIFESTATION OF KEY ISSUE CHARACTERISTICS OF CRUCIAL PERCEPTION INTO THE ROLE AND FUTURE PERSPECTIVES OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN IMMUNOTHERAPY IN GENERAL

¹⁻¹⁰Nodar Sulashvili, ¹⁰Margarita Beglaryan, ¹Luiza Gabunia, ¹Nana Gorgaslidze, ¹¹Magda Davitashvili, ¹⁰Ada (Adel) Tadevosyan, ¹²Vira Kravchenko, ^{8,13}Nato Alavidze, ¹³Nino Abuladze, ¹³Ketevani Gabunia, ¹Marika Sulashvili, ¹²Igor Seniuk, ^{4,7}Tamar Okropiridze, ¹Marina Giorgobiani, ^{1,4}Lali Patsia

¹Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

²Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

³Sulkhan-Saba Orbeliani University, Tbilisi, Georgia

⁴International School of Medicine of Alte University, Tbilisi, Georgia

⁵Shota Meskhia Zugdidi State University, Zugdidi, Georgia

⁶School of Medicine of David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁷School of Health Sciences of University of Georgia, Tbilisi, Georgia

⁸East European University, Tbilisi, Georgia

⁹Tbilisi Humanitarian Teaching University, Tbilisi, Georgia

¹⁰Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

¹¹Telavi State University, Telavi, Georgia

¹²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

¹³Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

n.sulashvili@ug.edu.ge

Summary

Monoclonal antibodies (mAbs) have emerged as a cornerstone in the field of immunotherapy, revolutionizing the treatment of various cancers, autoimmune diseases, and infectious conditions. This review examines the key characteristics and critical insights into the pharmacotherapy of monoclonal antibodies, exploring their role in immune modulation and therapeutic efficacy. We discuss the molecular mechanisms by which mAbs exert their effects, including direct tumor cell targeting, immune checkpoint inhibition, and modulation of immune cell activity. Furthermore, we analyze the evolving landscape of mAb-based treatments, highlighting current advancements, challenges in drug development, and potential for combination therapies. The future perspectives of monoclonal antibodies in immunotherapy are explored, emphasizing their promise in personalized medicine, enhanced efficacy, and safety profiles. This overview aims to provide a comprehensive understanding of the strategic application of monoclonal antibodies in immunotherapy, offering insights into their potential to transform clinical outcomes and address unmet therapeutic needs. Future research is crucial for overcoming these obstacles, refining

treatment protocols, and expanding the therapeutic applications of monoclonal antibodies. With advancements in genetic engineering, bispecific antibodies, and combination therapies, the potential for monoclonal antibodies to revolutionize immunotherapy is greater than ever. Looking ahead, monoclonal antibodies are likely to play an even more central role in personalized medicine, where treatments will be tailored to an individual's specific disease profile and genetic makeup. The future of mAb-based immunotherapy is bright, with the promise of further breakthroughs that could redefine the standard of care for a variety of immune-related diseases. Ultimately, as technology advances and our understanding deepens, monoclonal antibodies will continue to shape the future of immunotherapy, offering hope for more effective and accessible treatments worldwide.

Key Words: Key, concept, characteristics, use, monoclonal, antibodies, immunotherapy.

Introduction

Over the past few decades, the use of monoclonal antibodies (mAbs) in immunotherapy has reshaped the landscape of medical treatment, offering new hope for patients with a range of conditions, including cancer, autoimmune disorders, and infectious diseases. Monoclonal antibodies, which are laboratory-engineered molecules designed to target specific antigens, have demonstrated remarkable therapeutic potential by modulating immune responses, enhancing immune surveillance, and directly targeting disease-causing cells. The ability of mAbs to selectively bind to specific molecular targets has provided unprecedented precision in therapy, minimizing damage to healthy tissues while maximizing therapeutic effects [1-3].

The evolution of monoclonal antibody therapeutics has been driven by advances in biotechnology, particularly in the development of humanized and fully human antibodies that have improved efficacy and reduced immunogenicity. Currently, mAbs are being used both as monotherapies and in combination with other modalities such as chemotherapy, radiation, and immune checkpoint inhibitors to increase their effectiveness in treating various diseases, particularly cancer [4-5].

Despite their proven success, there remain challenges in optimizing mAb therapy, including issues related to cost, delivery methods, resistance mechanisms, and potential side effects. Furthermore, as new cancer immunotherapies and biologic agents emerge, the role of monoclonal antibodies in clinical practice continues to evolve, prompting ongoing research into their mechanisms of action and long-term efficacy [6-7].

This review aims to explore the key characteristics, current applications, and future perspectives of monoclonal antibody pharmacotherapy in immunotherapy. By examining their role in disease management, the challenges they face, and the innovations on the horizon, we will provide a comprehensive overview of how monoclonal antibodies are poised to continue transforming therapeutic strategies and improving patient outcomes in immunotherapy [8-9].

The clinical benefits of monoclonal antibodies have been demonstrated, in particular, in patients with more severe disease, and often as an adjunct to standard

treatments. In many instances, the regimens for these licensed monoclonal antibodies still need to be refined. The costs of monoclonal antibody treatment remain high but must be weighed against the potential gains in reducing disability, hospitalisation, and mortality [10-11].

Monoclonal antibody-based immunotherapy is now considered to be a main component of cancer therapy, alongside surgery, radiation, and chemotherapy. Monoclonal antibodies possess a diverse set of clinically relevant mechanisms of action. In addition, antibodies can directly target tumor cells while simultaneously promoting the induction of long-lasting anti-tumor immune responses. The multifaceted properties of antibodies as a therapeutic platform have led to the development of new cancer treatment strategies that will have major impacts on cancer care. This review focuses on the known mechanisms of action, current clinical applications for the treatment of cancer, and mechanisms of resistance of monoclonal antibody therapy. The further discuss how monoclonal antibody-based strategies have moved towards enhancing anti-tumor immune responses by targeting immune cells instead of tumor antigens as well as some of the current combination therapies [12-13].

Two points in the strategy to develop therapeutic human neutralizing mAbs need to be considered. One is to thoroughly characterize the antigen. It is necessary to clarify which domain yields the mAb with the highest neutralization activity because mAbs acquired via highly antigenic antigens do not always have high neutralization activity. Moreover, obtaining mAbs against various epitopes is also important to enhance neutralization activity. In some cases, neutralization activity can be dramatically improved by making a cocktail containing multiple mAbs with different targets. When developing a cross-reactive neutralizing mAb, it is suitable to use an antigen containing a sequence that is conserved across different species not only in the primary structure but also in the tertiary structure. Another point is to evaluate the neutralization activity *in vitro* and *in vivo*. AED must always be considered when developing human mAb therapeutic agents [14-15].

Monoclonal antibodies have become a mainstay in the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) and provide some benefit to patients with primary progressive MS. They are highly precise by specifically targeting molecules displayed on cells involved in distinct immune mechanisms of MS pathophysiology. They not only differ in the target antigen they recognize but also by the mode of action that generates their therapeutic effect. Natalizumab, an integrin antagonist, works via binding to cell surface receptors, blocking the interaction with their ligands and, in that way, preventing the migration of leukocytes across the blood-brain barrier. On the other hand, the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab and the anti-CD20 monoclonal antibodies rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, and ublituximab work via eliminating selected pathogenic cell populations. However, potential adverse effects may be serious and can necessitate treatment discontinuation. Most importantly, those are the risk for (opportunistic) infections, but also secondary autoimmune diseases or malignancies. Monoclonal antibodies also carry the risk of infusion/injection-related reactions, primarily in early phases of

treatment. By careful patient selection and monitoring during therapy, the occurrence of these potentially serious adverse effects can be minimized. Monoclonal antibodies are characterized by a relatively long pharmacologic half-life and pharmacodynamic effects, which provides advantages such as permitting infrequent dosing, but also creates disadvantages regarding vaccination and family planning. This review presents an overview of currently available monoclonal antibodies for the treatment of RMS, including their mechanism of action, efficacy and safety profile. Furthermore, there are practical recommendations for risk management, vaccination, and family planning [16-17].

Ofatumumab is a fully human anti-CD20 monoclonal antibody that can be self-administered by patients and is approved in several countries worldwide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS). In two identical phase III trials in adults with relapsing forms of MS, subcutaneous ofatumumab was more effective than oral teriflunomide in reducing the annualized relapse rate, as well as reducing MRI-detected lesion activity and limiting worsening of disability. Ofatumumab had a generally manageable tolerability profile; the most common adverse events (AEs) included nasopharyngitis, headache, upper respiratory tract infections and urinary tract infections. AEs of special interest (AESIs) included infections and injection-related reactions, which were generally manageable. There was no apparent association between changes in immunoglobulin G or M levels and the risk of serious infections after 3.5 years of ofatumumab treatment. Thus, ofatumumab is a convenient treatment option that is effective and has a generally manageable tolerability profile in adults with relapsing forms of MS [18-19].

Antibody-based proteins have become an important class of biologic therapeutics, due in large part to the stability, specificity, and adaptability of the antibody framework. Indeed, antibodies not only have the inherent ability to bind both antigens and endogenous immune receptors but also have proven extremely amenable to protein engineering. Thus, several derivatives of the monoclonal antibody format, including bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, and antibody fragments, have demonstrated efficacy for treating human disease, particularly in the fields of immunology and oncology. The considerations for the design of antibody-based therapeutics, including immunological context, therapeutic mechanisms, and engineering strategies. First, characteristics of antibodies are introduced, with emphasis on structural domains, functionally important receptors, isotypic and allotypic differences, and modifications such as glycosylation. Then, aspects of therapeutic antibody design are discussed, including identification of antigen-specific variable regions, choice of expression system, use of multispecific formats, and design of antibody derivatives based on fragmentation, oligomerization, or conjugation to other functional moieties. Finally, strategies to enhance antibody function through protein engineering are reviewed while highlighting the impact of fundamental biophysical properties on protein developability [20-21].

Aim of the research was to study and analyze the characteristics of crucial perception into the role and future perspectives of monoclonal antibodies' pharmacotherapy and immunotherapy in general.

Methodology

The material of the article was the data from scientific publications, which were processed, analyzed, overviewed and reviewed by generalization and systematization. Research studies are based on a review/overview assessment of the development of critical visibility and overlook of the modern scientific literature. Use the following databases (for extensive literature searches to identify the key finding concepts of characteristics outlooks for characteristics of crucial perception into the role and future perspectives of monoclonal antibodies' pharmacotherapy and immunotherapy in general): PubMed, Web of Science, Clinical key, Tomson Reuters, Google Scholar, Cochrane Library, and Elsevier Foundations. National and international policies and guidelines.

Results and Discussion

Monoclonal antibodies (mAbs) have emerged as a major class of therapeutic agents. The majority of mAb therapeutics are for oncological and immunological/infectious diseases, but these are expanding into other disease areas. Many monoclonal antibodies are in development, and their unique features ensure that these will remain a part of the therapeutic pipeline. Thus, the therapeutic value and the elucidation of their pharmacological properties supporting clinical development of these large molecules are unquestioned. However, their utilization as pharmacological tools in academic laboratories have lagged behind their small molecule counterparts. Early therapeutic mAbs targeted soluble cytokines, but now that mAbs also target membrane-bound receptors and have increased circulating half-life, their pharmacology is more complex. The principles of pharmacology have enabled the development of high affinity, potent and selective small molecule therapeutics with reduced off-target effects and drug-drug interactions. This review will discuss how the same basic principles can be applied to mAbs, with some important differences. Monoclonal antibodies have several benefits, such as fewer off-target adverse effects, fewer drug-drug interactions, higher specificity, and potentially increased efficacy through targeted therapy. Modifications to decrease the immunogenicity and increase the efficacy are described, with examples of optimizing their pharmacokinetic properties and enabling oral bioavailability. Increased awareness of these advances may help to increase their use in exploratory research and further understand and characterize their pharmacological properties [22-23].

The fixed dosing is justified and can improve efficiency of the compounding. Moreover, drug spillage can be reduced and medication errors may become less likely. Monoclonal antibodies are increasingly becoming a standard part of clinical cancer treatment. Eight monoclonal antibodies are approved by the Food and Drug Administration for the treatment of cancer in the United States. Oncology nurses are expected to be familiar with these agents, their indications, and their adverse effects, to provide appropriate care and symptom management to patients receiving these agents, and to adequately educate patients and families about these treatments and their specific and overlapping side effects. Many cancer therapies administered by IV infusion, including monoclonal antibodies, have the potential for infusion reactions. All infusion reactions involve the immune system; however, some (anaphylactic) are

allergic in nature and usually are mediated by immunoglobulin E (IgE), whereas others (anaphylactoid) are not true allergic reactions and are not mediated by IgE. Although reactions can be allergic or nonallergic, the clinical manifestations are the same and require prompt, accurate assessment and astute management to avoid severe adverse events, including fatality. Monoclonal antibodies have a unique side-effect profile that includes the potential for nonallergic infusion reactions caused by cytokine release. Understanding the pathophysiology underlying any infusion reaction will enhance decision making regarding rechallenge and thereby improve treatment outcomes. Rituximab is an example of a drug with the potential for varying types of infusion reactions. Adverse effects related to immunosuppression. It has long been recognized that treatments with potent immunosuppressive agents can be associated with more frequent, and often more severe and relapsing infections. No single pathogen is specifically involved in infectious complications associated with immunosuppression, and all types of pathogens including bacteria, viruses, fungi and parasites can be encountered. Infections of the respiratory and gastrointestinal tracts are more frequent, but the central nervous system and the skin are also affected [24-25].

Monoclonal antibodies (mAb) are revolutionising the treatment of many different diseases. Given their differing mode of action compared to most conventional chemotherapeutics and small molecule inhibitors, they possess the potential to be independent of common modes of treatment resistance and can typically be combined readily with existing treatments without dose-limiting toxicity. However, treatments with mAb rarely result in cure and so a full understanding of how these reagents work and can be optimised is key for their subsequent improvement. Here we review how an understanding of the biology of the inhibitory Fc receptor, FcγRIIB (CD32B), is leading to the development of improved mAb treatments [26-27].

Monoclonal antibodies are essential tools for many molecular immunology investigations. In particular, when used in combination with techniques such as epitope mapping and molecular modelling, monoclonal antibodies enable the antigenic profiling and visualization of macromolecular surfaces. In addition, monoclonal antibodies have become key components in a vast array of clinical laboratory diagnostic tests. Their wide application in detecting and identifying serum analytes, cell markers, and pathogenic agents has largely arisen through the exquisite specificity of these unique reagents. Furthermore, the continuous culture of hybridoma cells that produce these antibodies offers the potential of an unlimited supply of reagent. In essence, when compared with the rather limited supply of polyclonal antibody reagents, the feature of a continuous supply enables the standardization of both the reagent and the assay technique. Clearly, polyclonal and monoclonal antibodies have their advantages and disadvantages in terms of generation, cost, and overall applications. Ultimately, monoclonal antibodies are only produced when necessary because their production is time consuming and frustrating, although greatly rewarding (at least most of the time!). This is especially apparent

when a monoclonal antibody can be applied successfully in a routine pathology laboratory or can aid in the clinical diagnosis and treatment of patients [28-29].

Monoclonal antibodies (mAbs) are a rapidly growing class of human therapeutics representing Cancer diseases are one of the major groups where monoclonal antibodies are used in clinical practice. There have been twelve antibodies that have received approval from the FDA for the treatment of a variety of solid tumors and hematological malignancies. In addition, there are a large number of additional therapeutic antibodies that are currently being tested in early- and late-stage clinical trials. The most common type of mAbs used to treat cancer are “naked mAbs”. Most naked mAbs attach to antigens on cancer cells, but some work by binding to antigens on other, non-cancerous cells, or even free-floating proteins. We can simplify three major mechanisms of actions of naked mAbs. One principle is boosting a person’s immune response against cancer cells by attaching to them and acting as a marker for the body’s immune system to destroy them. An example is alemtuzumab, which binds to the CD52 antigen on lymphocytes and is used to treat some patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Another naked mAbs work mainly by attaching to and blocking antigens on cancer cells that help cancer cells grow or spread. For example, trastuzumab is an antibody against the HER2 protein [30-31].

Since then, monoclonal antibodies have entered almost every branch of biomedical research. Antibodies are now used as frontline therapeutics in highly divergent indications, ranging from autoimmune disease over allergic asthma to cancer. Wider accessibility and implementation of antibody-based therapeutics is however hindered by manufacturing challenges and high development costs inherent to protein-based drugs. For these reasons, alternative ways are being pursued to produce and deliver antibodies more cost-effectively without hampering safety. Over the past decade, messenger RNA (mRNA) based drugs have emerged as a highly appealing new class of biologics that can be used to encode any protein of interest directly in vivo. Whereas current clinical efforts to use mRNA as a drug are mainly situated at the level of prophylactic and therapeutic vaccination, three recent preclinical studies have addressed the feasibility of using mRNA to encode therapeutic antibodies directly in vivo. The highlight the potential of mRNA-based approaches to solve several of the issues associated with antibodies produced and delivered in protein format. We identify key hurdles that mRNA-based approaches still need to take to fulfill this potential and ultimately replace the current protein antibody format [32-33].

Monoclonal antibodies have recently gained interest in the treatment of immune-mediated neuropathies, particularly when there is evidence of underlying humoral pathogenetic mechanisms.

More data are available for the polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein (MAG), but increasing evidence is also emerging for other immune-mediated diseases of the peripheral nervous system, including chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) and autoimmune neuropathies with antibodies to nodal and paranodal antigens [34-35].

Moreover, a potential pathogenic role of complement in chronic autoimmune neuropathies may open new therapeutic avenues with drugs inhibiting complement activation. Eculizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody that binds and sequesters C5a, prevents its enzymatic cleavage by the C5 convertase into C5a and C5b, thus inhibiting C5b-9 membrane attack complex (MAC) formation. Eculizumab has already been approved in myasthenia gravis and is under investigation in acute polyradiculoneuropathies. A further potential therapeutic target in immune-mediated polyneuropathies is the neonatal Fc receptor (FcRn), known to facilitate IgG recycling and protection from degradation, thereby extending the half-life of IgG molecules. High-dose intravenous immunoglobulins (IVIg), currently used in several immune-mediated diseases, act through several mechanisms, including competition with pathogenic autoantibodies for FcRn binding, saturating the receptor and thus increasing IgGs turnover. Monoclonal antibodies against FcRn may be effective in reducing serum levels of pathogenic IgG autoantibodies without removing other circulating factors. The FcRn blocker efgartigimod has recently been approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of anti-acetylcholine receptor antibody positive myasthenia gravis and is currently under investigation in CIDP [36-37].

Most monoclonal antibodies by themselves have little antitumour activity, even after binding to the target antigen. Some notable exceptions include monoclonal antibodies to HER2, EGFR, and CD20, which have remarkable activity against tumours expressing these antigens. However, despite scant antitumour activity of monoclonal antibodies, their specificity for the target antigen makes them useful cancer therapeutic agents. Antitumour activity has been accomplished by conjugating antibodies with different effector molecules that accomplish cell death after antibody binding and internalisation. Such effector molecules include cytotoxic agents, bacterial or plant protein toxins (immunotoxins), and radiopharmaceutical agents [38-39].

New biologic therapies come in several basic forms, either growth factors and cytokines (such as erythropoietin, G-CSF, interferon, enzymes, factors that regulate coagulation) or, more commonly, monoclonal antibodies (mAbs) and related proteins such as ‘traps’ in which cytokine receptors are made soluble and fused with antibody constant regions. The latter group (mAbs and traps) have dramatically advanced the therapy of chronic inflammatory diseases and cancer. We describes mAbs and relatives in different direction of therapeutics. The tumour necrosis factor (TNF)-blockers for autoimmune/inflammatory diseases are the most broadly deployed (with multiple products) and have engendered a revolution in therapeutic research/development, along with rather remarkable revenues. This therapeutic revolution is based on the synergy of three scientific disciplines: immunology, molecular biology and protein engineering [40-41].

Monoclonal antibody (mAb) therapies for treatment of patients with COVID-19 have been launched at an unprecedented pace by multiple companies, delivering clinically meaningful interventions since. Emergency-use authorization (EUA) has been granted by many countries in record-time allowing hundreds of thousands of

patients to benefit. What was once an audacious goal and medical imperative to develop and deliver mAb therapies early in the pandemic has now come to pass [42-43].

Lebrikizumab is humanized IgG4 monoclonal antibody targeting IL-13 that has been intensively studied in moderate-to-severe asthma. It has been evaluated in several phase II and phase III studies. In phase II studies it has demonstrated reduced exacerbation rates and improved FEV1 in patients with uncontrolled asthma, particularly among those with high periostin concentration or blood eosinophil count.

Brodalumab is a human, IgG2 monoclonal antibody targeting IL-17RA, which is currently registered for the treatment of psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. The drug was studied in a randomized, double-blind phase II study with 315 participants in four groups: placebo, brodalumab 140 mg, brodalumab 210 mg and brodalumab 280 mg. No clinically significant differences were observed between the groups in terms of ACQ score, FEV1, morning PEF, SABA use, daily and nighttime symptom scores or symptom-free days. A predefined subgroup analysis found that only the high bronchodilator reversibility subgroup demonstrated clinically significant benefits [44-45].

Anakinra is a human IL-1 receptor antagonist produced by recombinant DNA technology in an *E. coli* expression system. As the IL-1-regulated pathway is believed to play a significant role in asthma pathogenesis in both Th2/Th17-high and -low phenotypes, it has become an attractive therapeutic target. However, two recent clinical trials that were designed to assess the effectiveness of anakinra as a rescue treatment for airway inflammation in allergic asthma, either through early- or late-phase administration after allergen challenge [46-47].

Monoclonal antibodies targeting specific inflammatory cytokines are undoubtedly revolutionary drugs in many fields of medicine and have begun a new chapter in the treatment of severe and complex cases of immunological diseases. This is also the case in severe asthma, where have moved from demanding and aggravating oral steroid therapy to a targeted and personalized immunological approach. In asthma, the use of monoclonal antibodies has given many patients the chance to control their disease and significantly improve their quality of life. However, there is still a need to develop new therapies that will be effective in more complex and unusual cases, or where existing treatment has not been successful [48-49].

Monoclonal antibodies (mAbs) have shown impressive therapeutic benefit for a range of diseases including cancer, autoimmune disease and infectious disease. As such, they are the fastest growing sector in the biopharmaceutical market, with over \$100B in sales each year and a projection to double that within the next several years.¹ Today, the market for mAbs is overwhelming high-income countries. The majority of the more than 500 mAbs now in clinical testing² are for oncology and autoimmune indications. However, with the recent clinical success and regulatory approvals of mAbs for Ebola virus disease and COVID-19, neglected infectious diseases are anticipated to represent a significant percentage of the future therapeutic antibody market. Currently, there are over 75 clinical trials of mAbs against ~20

infectious pathogens and mAbs for ~70 pathogens in preclinical development.² These include mAbs against SARS-CoV-2, HIV, influenza, respiratory syncytial virus (RSV), filoviruses, viral enteric pathogens and gram negative bacterial enteric pathogens, including *E.coli*, *Klebsiella*, *Shigella* and *Salmonella* [50-51].

Monoclonal antibodies (mAbs) comprise an essential type of biologic therapeutics and are used to treat diseases because of their anti-cancer and anti-inflammatory properties, and their ability to protect against respiratory infections. Its production involves post-translational glycosylation, a biosynthetic process that conjugates glycans to proteins, which plays crucial roles in mAb bioactivities including effector functions and pharmacokinetics. These glycans are heterogeneous and have diverse chemical structures whose composition is sensitive to manufacturing conditions, rendering the understanding of how specific glycan structures affect mAb bioactivity challenging. There is a need to delineate the effects of specific glycans on mAb bioactivity to determine whether changes in certain glycosylation profiles (that can occur during manufacturing) will significantly affect product quality. Using enzymatic transglycosylation with chemically-defined N-glycans, we show that galactosylation at a specific location of N-glycans in an afucosylated anti-viral mAb is responsible for Fc γ RIIIA binding and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) activity. We reported a facile method to obtain purified asymmetric mono-galactosylated biantennary complex N-glycans, and their influence on bioactivity upon incorporation into an afucosylated mAb. Using ELISA, surface plasmon resonance and flow cytometry, we show that galactosylation of the $\alpha 6$ antenna, but not the $\alpha 3$ antenna, consistently increases Fc γ RIIIA binding affinity. To confirm its relevance in an anti-viral model of respiratory syncytial virus (RSV) using an adapted ADCC reporter assay. Further correlate the structure-function relationship to the interaction of the galactose residue of the $\alpha 6$ antenna with the protein backbone using 2D-¹H-¹⁵N-NMR, which showed that galactosylation at this location exhibited chemical shift perturbations compared to glycoforms lacking this galactose residue. Our results highlight the importance of identifying and quantifying specific glycan isomers to ensure adequate quality control in batch-to-batch and biosimilar comparisons [52-53].

Currently, anti-TNF is used in RA, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and juvenile RA; its use is now being explored in other indications. Anti-TNF antibodies are the most successful and widely used antibody-based therapeutic. It is noteworthy that if used together with methotrexate early in the course of RA, over 50% of patients can be taken off infliximab and remain virtually disease-free, even with reduced dosage of methotrexate, and some patients can be taken off all medication [54-55].

At present, therapeutic monoclonal antibodies are being used in haematological and solid malignancies including non-Hodgkin's lymphoma, breast cancer and colorectal cancer. The mechanism of their antitumour effect is not precisely known but is thought to include complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cellular cytotoxicity and blocking or steric hindrance of the function of the target

antigen. This review focuses on current use in oncology but lists some of the antibodies in clinical development [56-57].

Rituximab, a chimeric mAb to CD20, (an antigen in most B-cells although not plasma cells), was first to treat B-cell-driven cancers such as non-Hodgkin lymphoma. It was pioneered by Jo Edwards for RA and subsequently approved, but was not successful in systemic lupus erythematosus (SLE) trials. Anti-CD52 (alemtuzumab) is a first-generation humanised antibody, now used in multiple sclerosis. There are other antibodies approved, eg belimumab (also known as Benlysta) is an anti-BLys mAb approved for SLE, ustekinumab (also known as Stelara) is an antibody to the shared p40 subunit of IL-12 and IL-23 approved for psoriasis and psoriatic arthritis and potentially for Crohn's disease, and secukinumab(Cosentyx) is an anti-IL17A mAb approved for severe psoriasis and ankylosing spondylitis [58-59].

Modern mAb therapy of solid tumours was initiated by the humanised human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) mAb trastuzumab. The science that laid the foundation for this breakthrough mAb also initiated personalised/biomarker driven drug discovery and treatment in oncology [56-57].

Trastuzumab, the first successful monoclonal anti-cancer antibody to be successful against solid tumours, is well tolerated in patients. The pathway leading to TNF-resistance of most tumour cell lines was unraveled by collaboration between the Shepard (Genentech) and Schreiber laboratories (Chicago), which revealed that macrophages kill tumor cells largely by secreting TNF. They hypothesised that if tumour resistance to macrophages could be reversed, the tumors would become sensitive to killing by host defense. Macrophage (or TNF)-resistant tumour cells implanted into syngeneic mice formed aggressive tumors, while their TNF-sensitive parental cells regressed [60-61].

Biologic therapies targeting B-cells are emerging as an effective strategy to treat a variety of immune-mediated diseases. One of the most studied B-cell-targeted therapies is rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody that exemplifies B-cell depletion therapy and has served as the prototype for other anti-CD20 monoclonal antibodies and the development of biosimilars. While there are multiple studies on the use of rituximab in dermatology, a comprehensive review of rituximab therapy in autoimmune skin conditions is lacking. In this literature review, we summarize indications, treatment efficacy, and safety of rituximab among common autoimmune diseases of the skin: pemphigus vulgaris, cutaneous lupus erythematosus, dermatomyositis, systemic sclerosis, thyroid dermopathy, autoimmune pemphigoid diseases, and cutaneous vasculitis diseases. Existing data on rituximab support the approach of rituximab, biosimilars, and newer B-cell-targeting therapies in immune-mediated cutaneous diseases. Overall, rituximab, which targets CD20, provides an effective alternative or concomitant option to traditional immunosuppressants in the management of various autoimmune diseases of the skin. Further studies are necessary to expand the understanding and possible utility of B-cell-targeted therapies among autoimmune skin diseases [62-63].

Biologic therapies targeting B-cells are emerging as an effective strategy to treat a variety of immune-mediated diseases. One of the most studied B-cell-targeted therapies is rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody that exemplifies B-cell depletion therapy and has served as the prototype for other anti-CD20 monoclonal antibodies and the development of biosimilars. While there are multiple studies on the use of rituximab in dermatology, a comprehensive review of rituximab therapy in autoimmune skin conditions is lacking. In this literature review, we summarize indications, treatment efficacy, and safety of rituximab among common autoimmune diseases of the skin: pemphigus vulgaris, cutaneous lupus erythematosus, dermatomyositis, systemic sclerosis, thyroid dermopathy, autoimmune pemphigoid diseases, and cutaneous vasculitis diseases. Existing data on rituximab support the approach of rituximab, biosimilars, and newer B-cell-targeting therapies in immune-mediated cutaneous diseases. Overall, rituximab, which targets CD20, provides an effective alternative or concomitant option to traditional immunosuppressants in the management of various autoimmune diseases of the skin. Further studies are necessary to expand the understanding and possible utility of B-cell-targeted therapies among autoimmune skin diseases [64-65].

Monoclonal antibodies have become the main type of antibody drug because of their high specificity and strong affinity to antigen. However, with the intensive study of the natural monoclonal antibody, many defects have been faced, such as the limited times of binding to antigen, the unanticipated antibody clearance and antigen accumulation. Therefore, studies are no longer limited to the natural antibody screening, but rather to improve the efficiency of antibody drugs by engineering. In recent years, the bottlenecks in the development of conventional antibody have been solved effectively since the discovery of a novel recycling antibody. Recycling antibody binds to an antigen in plasma and dissociates from the antigen in endosome, thus maximizing the use of antibody and reducing antigen-mediated antibody clearance and antibody-mediated antigen accumulation. In addition, recycling antibodies can enhance the affinity with Fc receptors through further Fc modification [66-67].

The mechanism of TNF-resistance of tumours needed to be widespread since most tumour cell lines were resistant. Sporn and Todaro's autocrine growth factor hypothesis of malignant transformation involving autocrine stimulation by transforming growth factors seemed plausible. Various growth factors were combined with TNF on TNF-sensitive tumour cell lines and growth factors that activated receptor tyrosine kinases converted TNF-sensitive tumour cells to TNF-resistant cells. Host defence was completely subverted and the growth inhibitor (TNF) even became a growth factor [15,28,46].

Much progress has been made during the last few decades in the treatment of malignancies. Many types of cancer cells comprising the tumor mass carry molecular markers that are not expressed or are expressed at much lower levels in normal cells. These findings provide new leads to drug design and development of therapeutic strategies involving monoclonal antibodies (mAbs) or related antibody drugs to treat malignancies. This article reviews recent advances in this targeting approach with a

focus on the evolution and current use of prospective antibody drugs as effective ways to treat cancer [39,47,59].

Monoclonal antibody-based therapies bring the promise of increased response rates without excessive toxicity. The addition of rituximab to combination chemotherapy has shown encouraging results. Newer monoclonal antibody-based therapies linked to cytotoxic agents show promise. These include inotuzumabozogamicin, an anti-CD22 antibody linked to calicheamicin that has produced significant single-agent responses in relapsed and refractory. Other monoclonal antibodies linked to plant or bacterial toxins are in earlier stages of development. Blinatumomab is a novel bispecific T-cell engaging antibody that combines single chain antibodies to CD19 and CD3 and brings a T cell in close proximity to a leukemic lymphoblast with resulting redirected lysis. This agent has demonstrated encouraging results in both the minimal residual disease setting and the relapsed/refractory setting. Autologous chimeric antigen receptor cells have shown promising responses in indolent B-cell lymphoid malignancies and are being tested in ALL. Many of these agents have the potential to increase response rates in older adults. Trials of many of these monoclonal antibody-based therapies are in various stages of development in the treatment of newly diagnosed [68-69].

The term monoclonal antibody refers to a single specificity antibody derived from a single B cell clone and initially these were created by fusing B cells (from immunised mice) with lymphoma cells. In clinical practice, however, the administration of murine antibodies induces human antimouse antibodies that may lead to allergic reactions and reduced efficacy. These difficulties have been partially overcome by recombinant technology to develop less immunogenic monoclonal antibodies. Chimaeric antibodies contain only a murine variable fragment whereas humanised antibodies only have a murine complementarity determining region [70].

Immunotoxins are recombinant proteins consisting of an antibody or antibody fragment targeting the tumour antigen, linked to protein toxins such as diphtheria toxin or pseudomonas exotoxin A.1 Up to now, the only immunotoxin approved by the US Food and Drug Administration (FDA) is denileukindiftitox for treatment of CD25-positive cutaneous. Another immunotoxin, moxetumomabpasudotox, targeting CD22 has shown substantial activity in patients with hairy cell leukaemia and is now being assessed in a multicentre trial in patients with relapsed or refractory hairy cell leukaemia. In the case of solid tumours, immunotoxins have been less effective mainly because they induce an immune response restricting their activity. However, major tumour regressions were reported with an anti-mesothelin immunotoxin, in patients with treatmentrefractory mesothelioma when it was given in combination with pentostatin and cyclophosphamide [7,26,58].

Antibody–drug conjugates make use of antibodies that are specific to tumour cell-surface proteins⁶ and have tumor specificity and potency not achievable with traditional drugs. Although the idea of linking drugs to tumor-targeted antibodies was clear, development of therapeutic antibody–drug conjugates needed several technological advancements. Early antibody–drug conjugates were mouse monoclonal antibodies covalently linked to anticancer drugs such as doxorubicin,

vinblastine, and methotrexate. These conjugates had little success in clinical trials because of immunogenicity, scant potency, suboptimum target selection, and insufficient selectivity for tumour versus normal tissue. The lessons from these early efforts led to improvements in technology and renewed interest in antibody–drug conjugates. Replacing murine antibodies with humanised or fully human antibodies prevented immunogenicity. Potency was improved by using drugs that were 100–1000 times more potent. Careful target and antibody selection improved selectivity and efficiency of internalization [6,43].

Ado-trastuzumab emtansine is an antibody–drug conjugate composed of trastuzumab and DM1, a maytansine derivative that is conjugated covalently to the antibody via a stable thioether linker. On binding to HER2, ado-trastuzumab emtansine undergoes receptor-mediated internalisation and subsequent proteolytic digestion, releasing the cytotoxic antimicrotubule agent within the target cells. Furthermore, it blocks HER2-mediated signal transduction, facilitates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, and inhibits shedding of the HER2 extracellular domain.⁴³ Ado-trastuzumab emtansine was approved as a single agent for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer who had previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. The recommended dose of ado-trastuzumab emtansine is 3.6 mg/kg, administered as an intravenous infusion every 3 weeks [7,19,44].

Infliximab may be maintained during and eight weeks after repeated doses. These clinical improvements were accompanied by considerable healing of endoscopic lesions, although healing with stricture formation remains a concern. Histological disease activity was also dramatically reduced, with a decrease in inflammatory cell infiltrate and downregulation of activation markers and adhesion molecules occurring after treatment.

Etanercept is another anti-TNF agent licensed and effective for the treatment of refractory RA. Etanercept is a recombinant IgG1 Fc fragment fused to two p75 TNF receptors, as opposed to a monoclonal antibody. Etanercept has also been used as monotherapy in early RA, where it has comparable efficacy to methotrexate alone.¹⁵ It is given as a twice weekly subcutaneous injection.

Both Etanercept and Infliximab appear to reduce radiographical joint disease progression. The role of these biological agents in the treatment hierarchy still needs to be established, and currently they are likely to be used only for patients who have active disease despite previous use of at least two conventional disease modifying drugs. Etanercept has also been studied in psoriatic arthritis, where improvements in both joint pain and swelling and skin lesions have been demonstrated [80-82].

Rituximab is licensed for use in chemotherapy resistant advanced B cell follicular lymphoma. Most patients with low grade or follicular lymphoma relapse with current treatments. Rituximab is a mouse human chimaeric IgG1 antibody that recognises the transmembrane phosphoprotein CD20 expressed by B cells and their related lymphomas. An infusion of Rituximab dramatically reduces circulating B cell numbers, through antibody dependent cellular cytotoxicity or apoptosis. Normal CD20

positive B cells are regenerated from early pre-B or stem cells (CD20 negative) in contradistinction to tumour cells, which have no equivalent counterpart [26,49].

Monoclonal antibodies (mAbs) have revolutionized the treatment landscape across a range of diseases, especially in cancer, autoimmune disorders, and infectious diseases. Their ability to precisely target specific antigens has transformed immunotherapy, offering highly effective and tailored treatment options. The increasing use of mAbs in clinical practice underscores their growing role in modern medicine, yet it also reveals several key issues that must be addressed to fully realize their therapeutic potential.

One of the most notable advancements in the use of monoclonal antibodies has been their integration into immunotherapy protocols. Immunotherapy aims to harness and enhance the body's immune system to combat diseases, and mAbs have become instrumental in this approach. By specifically targeting tumor cells, modulating immune checkpoints, and enhancing immune responses, monoclonal antibodies have shown significant promise in treating cancers that were previously difficult to manage with traditional therapies such as chemotherapy or radiation. In addition, mAbs are being used to modulate immune responses in autoimmune diseases, providing targeted treatment with fewer systemic side effects.

However, despite their proven efficacy, several challenges persist in the use of monoclonal antibodies. One of the most pressing issues is the high cost associated with mAb therapies. These biologics are expensive to produce, and this cost is often passed on to the healthcare system and patients. While the cost-effectiveness of mAb therapies is improving with the advent of biosimilars, access remains a critical issue, particularly in low-resource settings or for patients without adequate insurance coverage. Reducing production costs while maintaining efficacy and safety is an ongoing challenge for pharmaceutical companies and healthcare providers alike.

Another challenge is the potential for immune resistance. While monoclonal antibodies have been highly successful, some patients may develop resistance over time. This resistance can occur through various mechanisms, such as mutations in the target antigen, altered expression of immune checkpoint molecules, or changes in the immune microenvironment. Resistance mechanisms pose a significant barrier to the long-term success of mAb therapy, necessitating the development of novel strategies to either overcome or prevent resistance. One promising solution lies in combination therapies that pair mAbs with other agents, such as chemotherapy, radiation, or immune checkpoint inhibitors. These combinations may provide a more robust and enduring immune response, overcoming the limitations posed by resistance.

Furthermore, the future of monoclonal antibody therapy is closely tied to the advancement of personalized medicine. As our understanding of genetics and disease mechanisms grows, treatments can be tailored to an individual's specific genetic makeup, improving therapeutic outcomes and minimizing side effects. Biomarkers are already playing a key role in identifying patients who are most likely to benefit from mAb-based treatments. In the future, personalized immunotherapy that incorporates monoclonal antibodies, genetic profiling, and patient-specific immune responses could become the gold standard for treating a wide range of diseases.

The future perspectives of mAb pharmacotherapy also include the development of more advanced antibody formats, such as bispecific antibodies, which can simultaneously target two different antigens. Bispecific antibodies have the potential to enhance the specificity and efficacy of treatment, particularly in complex diseases like cancer, where the tumor microenvironment is highly heterogeneous. Furthermore, improvements in delivery methods, such as localized or sustained-release formulations, may help reduce the side effects and improve the convenience of mAb treatments.

Additionally, the safety and adverse effects of monoclonal antibody therapies remain a subject of ongoing research. While mAbs generally have a more favorable side effect profile compared to traditional chemotherapy, they can still cause immune-related adverse events, such as cytokine release syndrome, infusion reactions, or infections. Comprehensive monitoring during treatment is essential to detect and manage these adverse effects early, ensuring the safety of patients undergoing mAb therapy.

The monoclonal antibodies have undoubtedly transformed the field of immunotherapy, offering highly effective and targeted treatments for a range of diseases. However, addressing the challenges of cost, resistance, and side effects remains essential for optimizing their use and expanding their therapeutic applications. The future of mAb pharmacotherapy lies in the continued advancement of personalized treatment strategies, combination therapies, and innovative antibody designs. With ongoing research and technological progress, monoclonal antibodies will continue to play a central role in the evolution of immunotherapy, offering new hope for patients and improving the management of complex diseases.

Conclusion(s)

Monoclonal antibodies (mAbs) have proven to be a transformative force in the field of immunotherapy, offering targeted, precise, and highly effective treatment options for a wide array of diseases, particularly cancer and autoimmune conditions. Their ability to specifically target disease-related antigens has not only advanced the understanding of immune system modulation but has also led to improved clinical outcomes for many patients. As the biotechnology behind monoclonal antibodies continues to evolve, the development of more potent and personalized therapies is becoming increasingly feasible, enhancing both efficacy and safety profiles. However, challenges remain in the widespread adoption of mAbs, such as high treatment costs, potential for immune resistance, and the need for better understanding of long-term outcomes. Future research is crucial for overcoming these obstacles, refining treatment protocols, and expanding the therapeutic applications of monoclonal antibodies. With advancements in genetic engineering, bispecific antibodies, and combination therapies, the potential for monoclonal antibodies to revolutionize immunotherapy is greater than ever. Looking ahead, monoclonal antibodies are likely to play an even more central role in personalized medicine, where treatments will be tailored to an individual's specific disease profile and genetic makeup. The future of mAb-based immunotherapy is bright, with the promise

of further breakthroughs that could redefine the standard of care for a variety of immune-related diseases. Ultimately, as technology advances and our understanding deepens, monoclonal antibodies will continue to shape the future of immunotherapy, offering hope for more effective and accessible treatments worldwide.

Conflict of interest: All authors carefully read the given manuscript and approve the final version of this paper without any potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Thorson JS, Sievers EL, Ahlert J, et al. Understanding and exploiting nature's chemical arsenal: the past, present and future of calicheamicin research. *Curr Pharm Des.* 2000;6:1841-1879.
2. Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of in otuzumabozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase I study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2085-2093.
3. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumabozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:403-411.
4. O'Brien S, Thomas DA, Jorgensen JL, et al. Experience with 2 Dose Schedules of Inotuzumab Ozogamicin, Single Dose, and Weekly, in Refractory-Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2012;120:671.
5. Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, et al. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 2012;136:334-342.
6. Goebeler M, Viardot A, Noppeney R, et al. Session 6: Targeting the Lymphoma Cell Surface; 068 Blinatumomab (CD3/CD19 BiTE antibody) results in a high response rate in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma (NHL) including MCL and DLBCL. In: 11th International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano, Switzerland: *Annals of Oncology*; 2011.
7. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood.* 2012;120:5185-5187.
8. Topp MS, Goekbuget N, Zugmaier G, et al. Anti-CD19 BiTE Blinatumomab Induces High Complete Remission Rate and Prolongs Overall Survival in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2012;120:670.
9. Kreitman RJ, Pastan I. Antibody fusion proteins: anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomabpasudotox. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6398-6405.
10. Wayne AS, Kreitman RJ, Findley HW, et al. Anti-CD22 immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) for CD22-positive hematologic malignancies of childhood: preclinical studies and phase I clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2010;16:1894-1903.
11. Wayne AS, Bhojwani D, Silverman LB, et al. A Novel Anti-CD22 Immunotoxin, MoxetumomabPasudotox: Phase I Study in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2011;118:248.

- 12.Herrera L, Bostrom B, Gore L, et al. A phase 1 study of Combotox in pediatric patients with refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J PediatrHematol Oncol.* 2009;31:936-941.
- 13.Park JH, Brentjens RJ. Adoptive immunotherapy for B-cell malignancies with autologous chimeric antigen receptor modified tumor targeted T cells. *Discov Med.* 2010;9:277-288.
- 14.Park JH, Sauter C, Brentjens R. Cellular therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:1281-1301.
- 15.Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365:725-733.
- 16.Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood.* 2012;119:2709-2720.
- 17.Haso W, Lee DW, Shah NN, et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* Epub 18 Dec 2012.
- 18.Han LN, He S, Wang YT, Yang LM, Liu SY, Zhang T. Advances in monoclonal antibody application in myocarditis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013 Aug;14(8):676-87.
- 19.Dank M, Tökés T. Monoklonális antitest-terápiá emlőrákban [Monoclonal antibody therapy in breast cancer]. *Magy Onkol.* 2013 Sep;57(3):157-65. Hungarian. Epub 2013 Aug 9.
- 20.Stopforth RJ, Cleary KL, Cragg MS. Regulation of Monoclonal Antibody Immunotherapy by FcγRIIB. *J Clin Immunol.* 2016 May;36 Suppl 1:88-94. doi: 10.1007/s10875-016-0247-8. Epub 2016 Feb 27.
- 21.Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, et al. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood.* 2009;113(16):3716–25.
- 22.Lim SH, Vaughan AT, Ashton-Key M, Williams EL, Dixon SV, Chan HT, et al. Fc gamma receptor IIb on target B cells promotes rituximab internalization and reduces clinical efficacy. *Blood.* 2011;118(9):2530–40.
- 23.Budde P, Bewarder N, Weinrich V, Schulzeck O, Frey J. Tyrosine-containing sequence motifs of the human immunoglobulin G receptors FcRIIb1 and FcRIIb2 essential for endocytosis and regulation of calcium flux in B cells. *J Biol Chem.* 2014;269(48):30636–44.
- 24.Brooks DG, Qiu WQ, Luster AD, Ravetch JV. Structure and expression of human IgG FcRII(CD32). Functional heterogeneity is encoded by the alternatively spliced products of multiple genes. *J Exp Med.* 2019;170(4):1369–85.
- 25.Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101–10.
- 26.White AL, Chan HT, Roghanian A, French RR, Mockridge CI, Tutt AL, et al. Interaction with FcγRIIB is critical for the agonistic activity of anti-CD40 monoclonal antibody. *J Immunol.* 2011;187(4):1754–63.

27. Li F, Ravetch JV. Inhibitory Fcγ receptor engagement drives adjuvant and anti-tumor activities of agonistic CD40 antibodies. *Science*. 2011;333(6045):1030–4.
28. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6(4):443–6.
29. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science*. 2005;310(5753):1510–2.
30. DiLillo DJ, Ravetch JV. Differential Fc-Receptor engagement drives an anti-tumor vaccinal effect. *Cell*. 2015;161(5):1035–45.
31. Schwab I, Lux A, Nimmerjahn F. Pathways responsible for human autoantibody and therapeutic intravenous IgG Activity in humanized mice. *Cell Rep*. 2015;13(3):610–20.
32. Hargreaves CE, Rose-Zerilli MJ, Machado LR, Iriyama C, Hollox EJ, Cragg MS, et al. Fcγ receptors: genetic variation, function, and disease. *Immunol Rev*. 2015;268(1):6–24.
33. Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, Ward E, Giannopoulos K, Murray PG. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol*. 2000 Jun;53(3):111–7.
34. Burioni R, Lang AB, Capra JD. Human monoclonal antibodies as a new class of antiinfective compounds. *ClinDevImmunol*. 2013;2013:297120. doi: 10.1155/2013/297120.
35. Levene AP, Singh G, Palmieri C. Therapeutic monoclonal antibodies in oncology. *J R Soc Med*. 2005 Apr;98(4):146–52.
36. Byrd J, Murphy T, Howard R, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small cell lymphocytic lymphoma demonstrated clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19: 2153–64
37. Brien S, Kantarjian H, Thomas D, et al. Rituximab dose escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19: 2165–70
38. Hainsworth J, Litchy S, Barton J, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small-cell lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21: 1746–51
39. Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today Technol*. 2016 Sep-Dec;21–22:75–83.
40. Epenetos AA, Kosmas C. Monoclonal antibodies for imaging and therapy. *Br J Cancer*. 2009, Feb;99(2):152–5.
41. Hiatt A, Whaley KJ, Zeitlin L. Plant-Derived Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of Infectious Disease. *MicrobiolSpectr*. 2014 Feb;2(1):AID-0004-2012.
42. Demlova R, Valík D, Obermannova R, Zdražilová-Dubská L. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cancer therapy including immuno-checkpoint inhibitors. *Physiol Res*. 2016 Dec 21;65(Suppl 4):S455–S462.

43. Drewe E, Powell RJ. Clinically useful monoclonal antibodies in treatment. *J Clin Pathol.* 2002 Feb;55(2):81-5. doi: 10.1136/jcp.55.2.81. PMID: 11864998; PMCID: PMC1769580.
44. Smith SA, Chruszcz M, Chapman MD, Pomés A. Human Monoclonal IgE Antibodies—a Major Milestone in Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Jan;23(1):53-65. doi: 10.1007/s11882-022-01055-w.
45. Lycke J, Svenningsson A. Long-term treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies is untenable because of risk: Commentary. *Mult Scler.* 2022 Jul;28(8):1177-1178.
46. Benavente, S.; Huang, S.; Armstrong, E.A.; Chi, A.; Hsu, K.T.; Wheeler, D.L.; Harari, P.M. Establishment and Characterization of a Model of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Targeting Agents in Human Cancer Cells. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 1585–1592.
47. Ahmad, A. Current Updates on Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancers. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*; Springer: Cham, Switzerland, 2019; Volume 1152, pp. 217–228.
48. Mishima, Y.; Terui, Y.; Takeuchi, K.; Matsumoto-Mishima, Y.; Matsusaka, S.; Utsubo-Kuniyoshi, R.; Hatake, K. The Identification of Irreversible Rituximab-Resistant Lymphoma Caused by CD20 Gene Mutations. *Blood Cancer J.* 2011, 1, e15–e18.
49. Sickmier, E.A.; Kurzeja, R.J.M.; Michelsen, K.; Vazir, M.; Yang, E.; Tasker, A.S. The Panitumumab EGFR Complex Reveals a Binding Mechanism That Overcomes Cetuximab Induced Resistance. *PLoS ONE* 2016, 11, e0163366.
50. Patel, D.; Lahiji, A.; Patel, S.; Franklin, M.; Jimenez, X.; Hicklin, D.J.; Kang, X. Monoclonal Antibody Cetuximab Binds to and Down-Regulates Constitutively Activated Epidermal Growth Factor Receptor VIII on the Cell Surface. *Anticancer Res.* 2007, 27, 3355–3366.
51. Czuczman, M.S.; Olejniczak, S.; Gowda, A.; Kotowski, A.; Binder, A.; Kaur, H.; Knight, J.; Starostik, P.; Deans, J.; Hernandez-Ilizaliturri, F.J. Acquisition of Rituximab Resistance in Lymphoma Cell Lines Is Associated with Both Global CD20 Gene and Protein Down-Regulation Regulated at the Pretranscriptional and Posttranscriptional Levels. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 1561–1570.
52. Nijhof, I.S.; Casneuf, T.; Van Velzen, J.; Van Kessel, B.; Axel, A.E.; Syed, K.; Groen, R.W.J.; Van Duin, M.; Sonneveld, P.; Minnema, M.C.; et al. CD38 Expression and Complement Inhibitors Affect Response and Resistance to Daratumumab Therapy in Myeloma. *Blood* 2016, 128, 959–970.
53. Seo, Y.; Ishii, Y.; Ochiai, H.; Fukuda, K.; Akimoto, S.; Hayashida, T.; Okabayashi, K.; Tsuruta, M.; Hasegawa, H.; Kitagawa, Y. Cetuximab-Mediated ADCC Activity Is Correlated with the Cell Surface Expression Level of EGFR but Not with the KRAS/BRAF Mutational Status in Colorectal Cancer. *Oncol. Rep.* 2014, 31, 2115–2122.
54. Lee, S.C.; López-Albaitero, A.; Ferris, R.L. Immunotherapy of Head and Neck Cancer Using Tumor Antigen-Specific Monoclonal Antibodies. *Curr. Oncol. Rep.* 2009, 11, 156–162.

55. Braig, F.; Kriegs, M.; Voigtlaender, M.; Habel, B.; Grob, T.; Biskup, K.; Blanchard, V.; Sack, M.; Thalhammer, A.; Batalla, I.B.; et al. Cetuximab Resistance in Head and Neck Cancer Is Mediated by EGFR-K521 Polymorphism. *Cancer Res.* 2017, 77, 1188–1199.
56. Nakadate, Y.; Kodera, Y.; Kitamura, Y.; Shirasawa, S.; Tachibana, T.; Tamura, T.; Koizumi, F. KRAS Mutation Confers Resistance to Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity of Cetuximab against Human Colorectal Cancer Cells. *Int. J. Cancer* 2014, 134, 2146–2155.
57. Valabrega, G.; Montemurro, F.; Aglietta, M. Trastuzumab: Mechanism of Action, Resistance and Future Perspectives in HER2-Overexpressing Breast Cancer. *Ann. Oncol.* 2007, 18, 977–984.
58. Gennari, R.; Menard, S.; Fagnoni, F.; Ponchio, L.; Scelsi, M.; Tagliabue, E.; Castiglioni, F.; Villani, L.; Magalotti, C.; Gibelli, N.; et al. Pilot Study of the Mechanism of Action of Preoperative Trastuzumab in Patients with Primary Operable Breast Tumors Overexpressing HER2. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 5650–5655.
59. Kasper, S.; Reis, H.; Ziegler, S.; Nothdurft, S.; Mueller, A.; Goetz, M.; Wiesweg, M.; Phasue, J.; Ting, S.; Wiczorek, S.; et al. Molecular Dissection of Effector Mechanisms of RAS-Mediated Resistance to Anti-EGFR Antibody Therapy. *Oncotarget* 2017, 8, 45898–45917.
60. Cuyàs, E.; Queralt, B.; Martin-Castillo, B.; Bosch-Barrera, J.; Menendez, J.A. EphA2 Receptor Activation with Ephrin-A1 Ligand Restores Cetuximab Efficacy in NRAS-Mutant Colorectal Cancer Cells. *Oncol. Rep.* 2017, 38, 263–270.
61. Ozawa, H.; Ranaweera, R.S.; Izumchenko, E.; Makarev, E.; Zhavoronkov, A.; Fertig, E.J.; Howard, J.D.; Markovic, A.; Bedi, A.; Ravi, R.; et al. SMAD4 Loss Is Associated with Cetuximab Resistance and Induction of MAPK/JNK Activation in Head and Neck Cancer Cells. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 5162–5175.
62. Xue, F.; Liu, Y.; Chu, H.; Wen, Y.; Yan, L.; Tang, Q.; Xiao, E.; Zhang, D.; Zhang, H. EIF5A2 Is an Alternative Pathway for Cell Proliferation in Cetuximab-Treated Epithelial Hepatocellular Carcinoma. *Am. J. Transl. Res.* 2016, 8, 4670–4681.
63. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:3880-3889.
64. Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunochemotherapy with Rituximab Improves Molecular CR Rate and Outcome In CD20+ B-Lineage Standard and High Risk Patients; Results of 263 CD20+ Patients Studied Prospectively In GMALL Study 07/2003. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2010;116:170.
65. Carnahan J, Wang P, Kendall R, et al. Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of in vitro properties. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3982S-3990S.
66. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al. Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3051-3059.

67. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:3756-3762.
68. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al. Reinduction Chemoimmunotherapy with Epratuzumab in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children, Adolescents and Young Adults: Results From Children's Oncology Group (COG) Study ADVL04P2. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2011;118:573.
69. Advani A, McDonough S, Coutre S, et al. Southwest Oncology Group Study S0910: A Phase 2 Trial of Clofarabine/ Cytarabine/ Epratuzumab for Relapsed/ Refractory Acute Lymphocytic Leukemia. [ASH abstract 2603]. *Blood.* 2012;120:2603.
70. Advani AS, Gundacker HM, Sala-Torra O, et al. Southwest Oncology Group Study S0530: a phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010;151:430-434.

ЗМІСТ CONTENTS

	Стор.
СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ФАРМАКОЛОГА-ТОКСИКОЛОГА, ПРОФЕСОРА ЧЕРКЕСА ОЛЕКСАНДРА ІЛЛІЧА	4
Азаренков В.І., Заболотний О.С., Пішуліна Е.А. ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ У ВИЩІЙ ОСВІТІ	6
Броннікова І.С., Кононенко А.В., Щокіна К.Г. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕСАНТІВ	8
Гриценко К.М., Таран А.В., Щокіна К.Г. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СИНТЕТИЧНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ	10
Дорошенко О.М. ПОШУК НОВИХ МЕТОДІВ НАВЧАННЯ ДЛЯ РОЗВИТКУ ОСОБИСТІСНИХ ЯКОСТЕЙ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ ПІД ЧАС ВИВЧЕННЯ ОСВІТНЬОГО КОМПОНЕНТА «ФАРМАКОЛОГІЯ»	12
Єрмоленко Т.І., Шаповал О. М. ФАРМАКОГЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	14
Єрмоленко Т.І., Шаповал О.М. ВИВЧЕННЯ СТУПЕНЮ БЕЗПЕЧНОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З КВЕРЦЕТИНОМ	16
Заболотна І.І. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПРИШИЙКОВОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ	18
Звягінцева Ю.К., Аббасова А.Б., Фісун О.О., Трутаєва Л.М. СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ АКНЕ	21
Зеленська К.О., Зионг Т.Т. ВИКОРИСТАННЯ MDMA В ЛІКУВАННІ ПТСР	23
Кравченко В.М., Сенюк І.В., Філімонова Н.І. БІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ВІСПИ МАВПІ	27
Кузнецова М.О., Бібіченко В.О., Кузнецова І.К. ВИКОРИСТАННЯ ДІЛОВИХ ІГОР, ЯК ЗАСОБУ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ОСВІТИ	30
Новикова Л.Г., Білан О.А. ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНЦІЙ МАЙБУТНІХ ФАРМАЦЕВТІВ: ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ З ДИСЦИПЛІНИ «КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА» У НАВЧАЛЬНІЙ АПТЕЦІ	33
Паутіна О.І. ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУВАЧАМИ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ТЕХНОЛОГІЙ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ПРИ ВИВЧЕННІ ФАРМАКОЛОГІЇ	39

Савіна В.В. АНАЛІЗ МЕТОДІВ ВИКЛАДАННЯ ЛАТИНСЬКОЇ МОВИ	40
Садовниченко Ю.О., М'ясоєдов В.В., Пастухова Н.Л. МОДЕРНІЗАЦІЯ ПРАКТИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ З МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ ПІД ЧАС ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ	42
Сенюк І.В., Кравченко В.М., Галузінська Л.В. РОЛЬ ФОСФОЛІПІДІВ У ЗАГОЄННІ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА	44
Сікалов І. В., Єрмоленко Т. І. ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ПАЦІЄНТАМ ВІКОВОЇ ГРУПИ	50
Сирова Г.О., Чаленко Н.М., Козуб С.М. ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ N-(2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)-АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ З 1,3,7-ТРИМЕТИЛКСАНТИНОМ	52
Сирова Г.О., Савельєва О.В., Тішакова Т.С. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ 4-[5-(4-МЕТИЛФЕНІЛ)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-1-ІЛ]БЕНЗОЛ СУЛЬФОНАМІДУ З 1,3,7-ТРИМЕТИЛКСАНТИНОМ НА РІВЕНЬ ДІЄНОВИХ КОН'ЮГАНТІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ФОРМАЛІНОВОГО НАБРЯКУ	56
Старкова І. В., Тіщенко О. М. ЗНАЧУЩІСТЬ САМОСТІЙНИХ ПОШУКОВИХ РОБІТ СТУДЕНТІВ В ОПАНУВАННІ АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ	63
Ткаченко О.В., Трутаєв С.І., Гончаров О.В. РОЛЬ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	65
Ткачова О.В., Бутко Я.О., Міщенко О.Я., Бондарєв Є.В. АНАЛІЗ ДЕМОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В УКРАЇНІ ЯК КРИТЕРІЮ СУСПІЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я	70
Трач В.В., Єрмоленко Т.І. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ	77
Халепа Д. А., Якубенко С. І., Єрмоленко Т. І. САМОЛІКУВАННЯ – ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА СВОЄ ЗДОРОВ'Я	80
Чорна Н.С. ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА СТАН НИРКОВИХ КАНАЛЬЦІВ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ	82
Щокіна К.Г., Музика Т.Ф., Петрушова Л.О. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ	83

<p>Bogatyrova O.O., Naboka O.I. HISTOMORPHOLOGICAL STUDY OF THE LIVER STATE OF RATS WITH EXPERIMENTAL CARBON TETRACHLORIDE HEPATITIS AND TREATMENT WITH NARROW-LEAVED LAVENDER EXTRACTS</p>	85
<p>Julija Razumiene, Vidute Gureviciene, Ieva Sakinyte-Urbikiene, Liubov Galuzinska, Igor Seniuk, Dmytro Lytkin HOLINE BIOSENSOR FOR ASSESSING INFLAMMATORY PROCESSES</p>	87
<p>Krainenko O.V., Petrova O.B. DEVELOPMENT OF PRESENTATION SKILLS AS AN ASPECT OF THE EDUCATIONAL PROCESS AND A WAY TO IMPROVE THE QUALITY OF MEDICAL EDUCATION</p>	93
<p>Nodar Sulashvili, Margarita Beglaryan, Luiza Gabunia, Nana Gorgaslidze, Magda Davitashvili, Ada (Adel) Tadevosyan, Vira Kravchenko, Nato Alavidze, Nino Abuladze, Ketevani Gabunia, Marika Sulashvili, Igor Seniuk, Tamar Okropiridze, Marina Giorgobiani, Lali Patsia THE MANIFESTATION OF KEY CHARACTERISTICS OF SCIENTIFIC RESEARCH, EXAMINATION, CONCERN, INNOVATIVE APPROACHES OF THE USE OF CAR-T CELLS IN MEDICINE AND SOME CLINICAL POTENTIAL STANDPOINTS IN GENERAL</p>	95
<p>Nodar Sulashvili, Margarita Beglaryan, Luiza Gabunia, Nana Gorgaslidze, Magda Davitashvili, Ada (Adel) Tadevosyan, Vira Kravchenko, Nato Alavidze, Nino Abuladze, Ketevani Gabunia, Marika Sulashvili, Igor Seniuk, Tamar Okropiridze, Marina Giorgobiani, Lali Patsia THE SCIENTIFIC TALKS OF EXPLORING OF KEY ASPECTS OF ANTIBIOTIC THERAPY, INNOVATIVE APPROACHES AND DRUG RESISTANCE POTENTIAL IN BACTERIAL PATHOGENS AND SOME CLINICAL CORRELATIONS IN GENERAL</p>	120
<p>Nodar Sulashvili, Margarita Beglaryan, Luiza Gabunia, Nana Gorgaslidze, Magda Davitashvili, Ada (Adel) Tadevosyan, Vira Kravchenko, Nato Alavidze, Nino Abuladze, Ketevani Gabunia, Marika Sulashvili, Igor Seniuk, Tamar Okropiridze, Marina Giorgobiani, Lali Patsia THE MANIFESTATION OF SCIENTIFIC INQUIRY AND ANALYZING THE IMPACT OF KEY ISSUE DETERMINANTS ON PHARMACISTS' CAREER FORMATION IN GENERAL: A COMPREHENSIVE ESTIMATION AND MODERN DIRECTIONS OF PHARMACIST VOCATIONAL POTENTIAL AND ORGANISATIONAL ASPECTS IN HEALTHCARE SYSTEM</p>	144

<p>Nodar Sulashvili, Margarita Beglaryan, Luiza Gabunia, Nana Gorgaslidze, Magda Davitashvili, Ada (Adel) Tadevosyan, Vira Kravchenko, Nato Alavidze, Nino Abuladze, Ketevani Gabunia, Marika Sulashvili, Igor Seniuk, Tamar Okropiridze, Marina Giorgobiani, Lali Patsia</p> <p>THE KEY ISSUE FEATURES OF INNOVATIVE APPROACHES, INVESTIGATING RESEARCH OF CHARACTERISTICS POTENTIAL OF THE INDUCED INFLAMMATORY PAIN VIA AMPA RECEPTOR SUBUNITS AND PHARMACOTHERAPY MANAGEMENT STRATEGIC STANDPOINTS IN GENERAL</p>	171
<p>Nodar Sulashvili, Margarita Beglaryan, Luiza Gabunia, Nana Gorgaslidze, Magda Davitashvili, Ada (Adel) Tadevosyan, Vira Kravchenko, Nato Alavidze, Nino Abuladze, Ketevani Gabunia, Marika Sulashvili, Igor Seniuk, Tamar Okropiridze, Marina Giorgobiani, Lali Patsia</p> <p>THE MANIFESTATION OF KEY ISSUE CHARACTERISTICS OF CRUCIAL PERCEPTION INTO THE ROLE AND FUTURE PERSPECTIVES OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN IMMUNOTHERAPY IN GENERAL</p>	195