

УДК 615.012.1:547.678.3

ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ФЛУРЕНІЗИД ЯК ІМУНОМОДУЛЯТОР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОРФАННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Марія Коваленко

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, Kovalenkomm72@ukr.net*

Флуренізид створено внаслідок цілеспрямованого синтезу сполук флуоренового ряду та дослідження їхніх хімічних, фізичних, біологічних і фармакологічних властивостей.

Дослідження були спрямовані на перетворення низькомолекулярної хімічної сполуки в лікарський засіб за схемою: «біологічно активна речовина → фармакологічний засіб → лікарський препарат». Надалі ідею було перетворено в реальність і створено новий ефективний лікарський засіб. Пройдено довгий шлях, який охоплював пов'язані між собою галузі знань «наука → технологія → виробництво → фармакологія → медицина → стандарти лікування». На підставі біологічних досліджень *in vitro* та *in vivo* на різних штаммах мікроорганізмів і видах вірусів виявлено протимікробну та протівірусну дію Флуренізиду та інших нових флуоренів. Доклінічні фармакологічні й експериментальні клінічні випробування Флуренізиду проведені завдяки тісній науковій співпраці з вченими науково-дослідних лабораторій працівниками кафедр медичних інститутів, науково-виробничих господарств тощо. Основні аспекти:

- всебічне доклінічне та клінічне дослідження нових біологічно активних сполук флуоренового ряду як перспективних хеміотерапевтичних засобів для медицини і ветеринарії;
- мікробіологічне, фармакологічне, фармакотехнологічне та клінічне вивчення протитуберкульозного, протихламідійного, протимікробного, імуномодулювального і протівірусного препарату Флуренізиду та лікарських форм на його основі.

Флуренізид введений в українські стандарти виробництва і стандарти в лікувально-профілактичних закладах медико-санітарної допомоги, у протитуберкульозних установах. На основі інноваційного продукту – оригінальної української субстанції Флуренізиду, створені перспективні лікарські форми для різних галузей медицини.

Флуренізид (код G01A X) наявний у проекті «Переліку референтних препаратів, які можуть використовуватись при доведенні еквівалентності лікарських засобів».

Флуренізид – препарат нового класу (класу флуоренів) запропонований для використання у схемах лікування вірусних інфекцій, імунодефіцитних станів і рідкісних захворювань.

Ключові слова: лікарський засіб, флуорени, вірусні інфекції, рідкісні (орфанні) захворювання.

DRUG FLURENISID AS AN IMMUNOMODULATOR FOR THE TREATMENT OF ORPHAN DISEASES

Maria Kovalenko

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,
Kovalenkomm72@ukr.net*

Flurenizide was created as a result of purposeful synthesis of fluorene series compounds and research into their chemical, physical, biological and pharmacological characteristics.

The study was directed at converting low-molecular chemical compounds into medication according to the following scheme: «biologically active substance → pharmacological compound → medication». The further task was to turn the idea into reality and create a new effective medication. It was necessary to consistently go through a long way, which includes related disciplines «science → technology → production → pharmacology → medicine → treatment standards».

Based on biological studies *in vitro* and *in vivo*, antimicrobial and antiviral effects of Flurenizide and others new fluorenes were detected on different strains of microorganisms and types of viruses. Preclinical pharmacological and experimental clinical trials of Flurenizide were made owing to close scientific collaboration between scientists from research laboratories members of medical institutions departments, research and production enterprises etc. Basic aspects:

- extensive preclinical and clinical investigation of new biologically active compounds of fluorene series as a promising chemotherapeutic products for medicine and veterinary medicine.
- microbiological, pharmacological, pharmaco-technological and clinical study of antituberculous, anti-chlamidia, antimicrobial, immunomodulating and antiviral Flurenizide medication and pharmaceutical forms based on it.

Flurenizide is introduced into Ukrainian production standards and standards in healthcare institutions of medicosanitary help. Based on an innovative product – an original Ukrainian substance of Flurenizide, promising dosage forms for different branches of medicine was created.

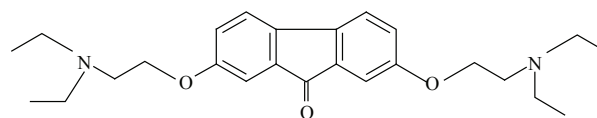
Owing to joint efforts, worthy contributions were made to the development of Ukrainian pharmaceutical and medical science, to domestic production of effective and safe medicines.

Flurenizide (code G01A X) is available in the project «Reference list of preparations that could be used to prove the equivalence of medications».

Flurenisid – preparation of a new class (class fluorene) is proposed for use in the treatment of viral infections, immunodeficiencies and rare diseases.

Key words: medicinal product (drug), fluorenic, viral infections, rare (orphan) diseases.

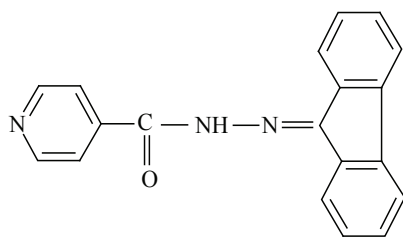
До основних синтетичних низькомолекулярних імуномодулювальних засобів належать відомі препарати похідні флуорену – аміксин (син. тилорон), похідні акридону – циклоферон, похідні імідазолу – дибазол, похідні фенілімідазотіазолу – левамизол. У Національному переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення вони зачислені до імуностимуляторів (L03) та імуномодуляторів (L03A). Препарати стимулюють функцію Т-лімфоцитів і фагоцитних клітин, застосовуються для лікування і профілактики інфекційних захворювань у разі вірусних гепатитів, імунодефіцитних, автоімунних, онкологічних хвороб, лімфогранульоматозу та лейкозу тощо.



· 2 HCl

Аміксин (син.Тилорон)

У 2000 р. в Україні впроваджено новий оригінальний український препарат Флуренізид широкого спектру дії – протимікробної, протихламідійної, противірусної, імуномодулювальної, ранозагоювальної та знеболювальної [41, 46, 47].



Флуоренізид

Мета роботи – подати докази наукових досліджень ефективності флуореніду як імуномодулятора, протимікробного та противірусного засобу, обґрунтувати можливість його застосування у схемах комплексного лікування вірусних, імунодефіцитних, аутоімунних, онкологічних хвороб і рідкісних захворювань.

Флуоренізид має виражену бактерицидну та вірусцидну дію, позитивно впливає на показники периферійної крові, підвищує імунологічну реактивність організму, нормалізує загальний стан хворих [8, 10, 11, 16, 23, 25, 27, 29, 31, 32, 38-40, 42-44].

За хімічною структурою флуоренізид належить до нового класу лікарських засобів – класу флуоренів. Флуорени є малотоксичними речовинами; вони безпечні для організму та перспективні для впровадження у промислове виробництво й медичну практику. Флуорени – новий клас лікарських засобів [45].

Єдиним структурним аналогом Флуореніду є Аміксин, який входить до анатомотерапевтично-хімічної (АТХ) групи, код: L03AX17. Препарати, які стимулюють процеси імунітету. Лікарські засоби показані для лікування вірусних гепатитів А, В, С, герпетичної інфекції, цитомегаловірусної інфекції, у складі комплексної терапії інфекційно-алергічних і вірусних енцефаломієлітів (розсіяний склероз, лейкоенцефаліт, увеоенцефаліт та менінгоенцефаліт), у складі комплексної терапії урогенітального та респіраторного хламідіозу, для лікування і профілактики грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. Флуоренізид рекомендований для комплексної терапії урогенітального і респіраторного хламідіозу [2-5, 9, 28, 58].

Доведено, що Флуоренізид відновлює імунологічний стан організму, позитивно впливає на динаміку показників, які характеризують

Т- і В-ланки системи імунітету, фактори неспецифічної резистентності. Препарат діє на клітинні та гуморальні ланки імунітету. Після курсу лікування Флуоренідом збільшується вміст Т- і В-лімфоцитів у периферійній крові, нормалізується імунорегуляторний індекс, збільшується концентрація IgA одночасно зі зміною рівня IgG в сироватці крові [12-14, 17-22, 49, 52-56].

Ефективність Флуореніду в лікуванні розсіяного склерозу. Імуномодулювальні властивості препарату вперше експериментально й клінічно обґрунтовано в НДР «Клінічна оцінка терапевтичної ефективності Флуореніду при лікуванні хворих на розсіяний склероз (РС) у зоні високого ризику захворювання». Розсіяний склероз розглядають як мультифакторне захворювання. У його походженні надають значення вірусній інфекції, генетичній схильності й географічному чиннику. Терапія РС ґрунтується на сучасних уявленнях про патогенез захворювання і спрямована на профілактику, пом'якшення загострень, продовження ремісій і поліпшення функціонального стану хворих [27, 50].

У клініці ЛНМУ імені Данила Галицького вперше досліджено імуномодуляційні властивості Флуореніду й обґрунтовано можливість специфічного лікування експериментального алергічного енцефаломієліту за допомогою Флуореніду та його переваги над Тималіном. Дослідження виявили, що Флуоренізид, порівняно з Тималіном, послаблює важкість перебігу і зменшує кількість летальних форм. У комплексній медикаментозній терапії хворих на розсіяний склероз, Флуоренізид нормалізує неврологічний статус, ферментативну активність сироватки крові й стан клітинного та гуморального імунітету.

Флуоренізид статистично достовірно знижує активність основного інгібітора протеолізу – аспаратамінотрансферази (ААТ). Особливо виражене зниження рівня інгібітора спостерігається у хворих молодого віку ($p < 0,001$).

При лікуванні Флуоренідом хворих з початковими ознаками захворювання нормалізація активності ААТ простежувалась у всіх випадках. Якщо ж лікування розпочинали на етапі важкого прогресування РС, то, незважаючи на короткий час від початку хвороби, активність ААТ не нормалізувалася. У

таких випадках призначають повторні курси лікування розсіяного склерозу.

Схема лікування розсіяного склерозу: Флу-ренізид призначають в дозі 450 мг (таблетки Флу-ренізи-ду по 0,15 г тричі на добу) упродовж 21 дня у комплексному лікуванні.

Досліджена антирадикальна й антиоксидантна активність Флу-ренізи-ду [24]; рано-загоювальна та знеболювальна [6, 7]; протипухлинна [34, 35] дія.

Флу-ренізид у застосованих дозах не викликає побічних реакцій і його можна рекомендувати як ефективний засіб для включення у комплексне лікування вірусних інфекцій і хворих на розсіяний склероз.

Флу-ренізид суттєво поліпшує стан хворої людини, підвищує якість її життя, зменшує ризик патологічних змін. Тому його можна використовувати за різних орфанних (рідкісних) захворюваннях.

Орфанні захворювання – це рідкісні вроджені або набуті захворювання, які характеризуються важким, хронічним перебігом, прогресуючим перебігом, супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих і навіть становлять загрозу для їхнього життя.

Термін «орфанні хвороби» або «хвороби-сироти» ввели в обіг 1983 р. в США із прийняттям законодавчого акту «Orphan Drug Act», яким було визначено 1600 рідкісних хвороб невідомої етіології.

Кожне орфанне захворювання окремо вважається рідкісним, водночас, за епідеміологічними даними, від 6 до 8% сукупного населення країн – членів ЄС страждають на рідкісні захворювання, а їхня загальна кількість становить 27–36 млн хворих, що дає підстави зачислити орфанні захворювання до важливої медико-соціальної проблеми системи охорони здоров'я та суспільства в цілому.

Переважає більшість орфанних захворювань мають генетичну природу, тому люди змушені жити з ними все життя, хоча не завжди симптоми з'являються відразу після народження. За даними Європейського альянсу

організації хворих на орфанні (рідкісні) захворювання (Rare Diseases Europe), 2 із 3 орфанних нозологій виявляються в ранньому дитячому віці, у 65% випадків вони мають тяжкий інвалідизуючий перебіг, у 50% – погіршений прогноз для життя, у 35% – причиною смерті у віці до 1 року, у 10% – у віці 1–5 років, у 12% – у віці 5–15 років.

Трапляється захворювання не частіше, ніж у 5-ти випадках з 10 тисяч.

Сьогодні описано 7 тисяч різновидів орфанних хвороб, а їхня кількість щороку зростає.

Близько 80% орфанних хвороб виникає на генетичному рівні. Решта розвиваються через онкологічні й онкогематологічні хвороби, інфекції, автоімунні захворювання.

Більшість орфанних хвороб хронічні, лікувати їх дуже складно. Повністю побороти такі захворювання практично неможливо.

В Україні наказом МОЗ від 27.10.2014 р. затверджено Перелік рідкісних (орфанних) захворювань. Найпоширеніші такі:

- хвороби обміну речовин;
- порушення обміну метіоніну;
- вроджений гіпотиреоз;
- ювенільний ревматоїдний артрит;
- органічні ацидури та ін.

Найбільш вивченими є муковісцидоз, мукopolісахаридоз, гемофілія, фенілкетонурія, розсіяний склероз, множинна мієлома, хвороба Гоше, хвороба Фабрі, хвороба Помпе, галактоземія, природжений гіпотиреоз. Деякі рідкісні захворювання та їхні клінічні прояви подано в табл.

Прийнято Закон «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15.04.2014 р. № 1213-VII.

Але лікування орфанних хвороб дороге-вартісне, а препарати потрібно приймати впродовж усього життя. Тому без допомоги держави пацієнтові не обійтися. Орфанні препарати коштують дуже дорого, бо більшість з них створюються на основі високовартісних біотехнологій, а для розробки ефективних ліків треба не один рік плідної праці та мільйонні інвестиції.

Деякі рідкісні захворювання

Гемофілія	Геморагійний діатез з групи коагулопатій; спадкова хвороба, пов'язана з Х-хромосою і дефіцитом факторів зсідання крові; проявляється масивними кровотечами під час травм і операцій або спонтанними (у м'язи, суглоби, порожнину черепа, шлунок, кишки і нирки)
Карликовість (син. нанізм)	Клінічний синдром, який характеризує надто малий зріст, відставання у статевому розвитку, зумовлене гіпофункцією гіпофіза; зріст чоловіків – <130 см, жінок – <120 см
Карликовість гіпофізна	Карликовість з пропорційною будовою тіла і збереженим інтелектом, спричинена недостатністю передньої частки гіпофіза
Міелома	Пухлина з розростанням плазматичних клітин
Міелома численна симптомна	Ураження органів/тканин і кісток; характеризується наявністю М-протеїну у сироватці і/або сечі, клональних плазматичних клітин у кістковому мозку або плазмоцитоми
Мієлолейкоз (син. левкемія гостра мієлогенна)	Форма лейкозу з ростом клітин-попередниць мієлопоезу; уражає здебільшого осіб середнього та старшого віку; клінічні прояви: анемія, втома, втрата маси, тромбоцитопенія і гранулоцитопенія, легкі «синці», стійкі бактерійні інфекції
Мієлолейкоз хронічний (син. лейкоз хронічний мієлоїдний, мієлоз хронічний)	Хронічний лейкоз, морфологічно представлений головню гранулоцитами; характеризується ушкодженням гемопоезу, поліпотентної стовбурової клітини з клональною експансією клітин з реципрокною транслокацією 9 і 22 хромосом або перебудовою генів у певній ділянці 22 хромосоми; супроводжується сплено- і гепатомегалією, гіперлейкоцитозом (>200-300×10 ⁹ /л), болем голови, порушенням свідомості і зору, гіпертромбоцитозом
Муковісцидоз (син. фіброз кістозний підшлункової залози)	Моногенне захворювання з АР-типом успадкування; генералізована екзокринопатія, спричинена різними мутаціями гена в хромосомі 7; характеризується ураженням екзокринних залоз життєво важливих органів і систем, здебільшого має важкий перебіг і поганий прогноз; найбільші зміни у бронхолегеневій системі, підшлунковій залозі, печінці; клінічні ознаки: меконіальний ілеус, синдром дистальної інтестинальної обструкції (еквівалент меконіального ілеусу), стеаторея, випадіння прямої кишки, панкреатит, діабет, обструкція нижніх дихальних шляхів тощо
Мукополісахаридоз	Хвороба здебільшого з АР-типом успадкування, зумовлена порушенням обміну мукополісахаридів унаслідок дії специфічних лізосомних ферментів
Склероз	Ущільнення органа, зумовлене заміною його загиблих функціональних елементів волокнистою тканиною
Склероз розсіяний (син. склероз численний)	Хвороба ЦНС, яка характеризується багатовогнищевим ураженням з утворенням бляшок у білій речовині та демієлінізацією; характеризується різними неврологічними розладами; має переміжний прогресивний перебіг
Фенілкетонурія	Хвороба з АР-типом успадкування, зумовлена порушенням обміну фенілаланіну через нестачу фенілаланін-4-моноокси-генази; спостерігаються мутації гена на довгому плечі 12-ї хромосоми, який кодує активність цього ферменту, що призводить до надмірного утворення фенілкетонів у крові й інших рідинах організму, появи їхніх метаболітів у сечі; продукти порушеного метаболізму токсичні для ЦНС і спричиняють незворотне ушкодження нейронів, наслідком чого є важка розумова відсталість дитини; характеризується відставанням фізичного та психічного розвитку, моторними розладами, судомами, гіпопігментацією волосся і шкіри, голубим кольором райдужки очей, екземою і своєрідним (мишачим) запахом сечі дітей
Хвороба Гоше (син. цереброзидоз)	Хвороба з АР-типом успадкування, спричинена нестачею гідролітичного ферменту глікоцереброзидази (b-глюкозидази); характеризується гематологічними аномаліями, гіперспленізмом, ураженням і пігментацією шкіри тощо; глікоцереброзидази (сфінголіпіди) скупчуються у клітинах Гоше, печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, альвеольних капілярів і спинного мозку; розрізняють три клінічні типи хвороби: 1) «дорослий» (виникає у будь-якому віці; проявляється тромбоцитопенією, гіперспленізмом, анемією, жовтяницею, ушкодженням кісток); 2) грудних дітей (проявляється гепатоспленомегалією, важким ураженням ЦНС; летальний кінець на першому році життя); 3) «ювенільний» з підгострим перебігом і клінічними ознаками першого та другого типів

Хвороба Фабрі (<i>син.</i> ангокератома дифузна тулуба, ліпідоз гліколіпідний)	Лізосомна хвороба з рецесивним Х-зчепленим типом успадкування, зумовлена порушенням обміну гліколіпідів; ліпоїдоз з відкладанням глікофінголіпідів у всіх дрібних судинах унаслідок нестачі альфа-галактозидази А у зв'язку з мутаційною зміною гена, що локалізується в Х хромосомі в позиції q 22; характеризується численними ангіомами на тулубі, пальцях, кінцівках, гіперкератозом, телеангіектазіями, ураженнями очей, серця, легень, судин головного мозку, нирок з нирковою недостатністю, остеопорозом тощо; хворіють майже тільки чоловіки
Хвороба накопичення глікогену II типу (<i>син.</i> хвороба Помпе)	Хвороба з АР-типом успадкування, спричинена нестачею лізосомного ферменту альфа-1,4-глюкозидази з накопиченням глікогену у тканинах; характеризується помірною гепатомегалією, затримкою розумового та фізичного розвитку, кардіомегалією, гіпотонією, серцево-судинною недостатністю у немовлят; прогресивна міопатія скелетних м'язів може призвести до дихальних розладів і летального кінця у дорослих

Пошук нових ефективних субстанцій лікарських засобів завжди був актуальний. Сьогодні вчені провідних держав світу активно ведуть пошукові дослідження за допомогою найсучасніших методів і технологій. Впровадження оригінальних ліків – пріоритетний напрям державної політики [36].

Головна проблема в тому, що ці витрати не окупуваються після запуску препарату у виробництво, адже хворих мало, і попит на ліки буде порівняно незначним. Тому без дотацій держави боротися з орфаними хворобами просто неможливо. Дуже важко проводити і клінічні дослідження нових ліків, бо ж недостатня кількість хворих.

Пацієнти, які страждають на рідкісні хвороби, потребують життєвого забезпечення відповідними високовартісними ліками. Інакше хвороба прогресуватиме та призводитиме до смерті. Самостійно купувати ліки хворі просто не в змозі, тому на допомогу приходять державні програми та громадські благодійні організації.

Препарати для лікування орфанних захворювань включено до державних закупівель ліків, також їх планують включити до Національного переліку основних лікарських засобів. Проте це лише початок довгого шляху допомоги хворим на рідкісні хвороби, яких, на жаль, з кожним роком стає все більше [1, 37, 48, 57].

Висновки

1. Флуренізид належить до нового класу синтетичних імуномодуляторів – класу флуоренів.
2. Проблема стосовно виробництва препаратів для орфанних (рідкісних) захворювань.
3. Реалії щодо лікування орфанних (рідкісних) захворювань в Україні та світі.
4. Флуренізид запропонований для використання у схемах лікування вірусних інфекцій, імунодефіцитних станів і різних рідкісних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. About Rare Diseases [<http://www.eurordis.org>] Rare Diseases Europe (EURORDIS); European Union Committee of Experts on Rare Diseases [<http://www.eucerd.eu>].
2. Abragamovych LJe. Helicobacter pylori–etiopatogenetichnyj chynnyk rozaceaznoi' hvoroby ta dejakyh vydiv systemnogo j alergijnogo dermatoziv; novi pryncypy likuvannja flurenizydom ta famotydydom [Helicobacter pylori - etiopathogenetic factor of rosacea disease and certain types of systemic and allergic dermatoses; new principles of treatment with flureniside and famotidine]. *Praktychna medycyna - Practical medicine*, 2005;1:110-125 [in Ukrainian].
3. Abragamovych OO, Zhurajev RK, Luc' OG. Reaktyvni artryty: suchasni pogljady na etiopatogenez, diag'nostyku ta efektyvnist' likuvannja flurenizydom [Reactive arthritis: current views on etiopathogenesis, diagnosis and efficacy of flureniside therapy]. *Praktychna medycyna Practical medicine*, 2003;3:43-52 [in Ukrainian].
4. Abragamovych LJe. Likuvannja dejakyh imunozaleznyh polisyndromnyh dermatoziv – rozaceaznoi' hvoroby, systemnyh i alergichnyh dermatoziv, asocijovanyh z pilorychnym gelikobakteriozom [Treat-

- ment of some immune-dependent polysyndromic dermatoses - rosacea disease, systemic and allergic dermatoses associated with pyloric helicobacteriosis]. *Praktychna medycyna* [Practical medicine]. 3(4):29-38 [in Ukrainian].
5. Abragamovych OO, Zhurajev RK. Flurenizyd – novyj perspektyvnyj zasib dlja likuvannja reaktyvnyh hlamidijeasocijovanyh artrytiv [Flurenisid - a new promising agent for the treatment of reactive chlamydia-associated arthritis]. *Dodatok do «Ukraińs'kogo revmatologichnogo zhurnalu»* [Appendix to the «Ukrainian Rheumatologist Magazine»]. 2004;3(17):2-3 [in Ukrainian].
 6. Andrjushhenko VP, Petruh LI, Kunovs'kyj VV. Novyj likars'kyj zasib flumeksyd v kompleksnomu likuvanni gnijno-zapal'nyh zahvorjuvan' shkiry ta pidshkirnoi' osnovy [New drug flumexid in the complex treatment of suppurative diseases of the skin and subcutaneous tissue]. *Praktychna medycyna*. [Practical medicine]. 1998;5-6,21-23 [in Ukrainian].
 7. Andrjushhenko VP, Kunovs'kyj VV. Flumeksyd – nova likars'ka forma dlja likuvannja gnijno-zapal'nyh zahvorjuvan' shkiry ta pidshkirnoi' klitkovyny [Flumexid is a new dosage form for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the skin and subcutaneous tissue.]. *Medycyna i svit*. [Medicine and the world] 1998;(2):25-27 [in Ukrainian].
 8. Bezcopyl'nyj IN, Tkach OA, Andrejko OJu. Fluoreny – novyj klas protymikrobnih preparativ [Fluorenes - a new class of antimicrobial drugs]. *Zbirnyk MOZ Ukraїny - Collection of the Ministry of Health of Ukraine , Kyїv* [in Ukrainian]. 2001.
 9. Bojchuk AV, Kulinich TI.. Prophylactic maintenance oncological diseases of the cervix uretri in presenca of urogenital chlamydiosis. *Ginecologia, TMM*. 2003;1(18).
 10. Borys VM, Kostyk OP, Pavlenko OV, Mazhak KD, Tkach OA, Golubchenko LK, Bodakovs'ka IJa, Maceh GS, Didyk JJ. Sposib imunohimioprofilaktyky tuberkul'ozu u ditej ta pidlitkiv z vognyssh tuberkul'oznoi' infekcii' [The method of immunochemoprophylaxis of tuberculosis in children and adolescents from the centers of tuberculosis infection]. *Pat. 56650 A Bjul. №2* [in Ukrainian].2002.
 11. Borys VM, Kostyk OP, Pavlenko OV, Mazhak KD, Tkach OA, Golubchenko LK, Bodakovs'ka IJa, Maceh GS, Didyk JJ. Sposib imunohimioprofilaktyky tuberkul'ozu u ditej ta pidlitkiv z vognyssh tuberkul'oznoi' infekcii' [The method of immunochemoprophylaxis of tuberculosis in children and adolescents from the centers of tuberculosis infection]. *Pat. 56650 A, Bjul. №5 - Stalemate. 56650 A, Byul. №5* [in Ukrainian]. 2003.
 12. Bujanova OV, Grynjuk SM, Petruh LI. Sposib zastosuvannja flurenizydu u kompleksnij terapii' psoriazu [How to use flureniside in the treatment of psoriasis]. *Medychnyj indeks. Terapija - Medical index. Therapy*, 1,25 [in Ukrainian]. 2005.
 13. Bujanova OV, Grynjuk SM. Novi aspekty imunopatologii' psoriazu ta metody i'h medykamentoznoi' korekcii' [New aspects of immunopathology of psoriasis and methods of their medical correction]. *Ukraińs'kyj zhurnal dermatologii', venerologii', kosmetologii' - Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*, 2-3, 39-41 [in Ukrainian]. 2001.
 14. Bujanova OV, Grynjuk SM, Himejchuk LO. Flurenizyd ta flumeksyd v kompleksnomu likuvanni rozpovsjudzhenogo psoriazu, atopichnogo dermatytu ta urogenital'nogo hlamidiozu [Fluoreniside and flumexid in the complex treatment of common psoriasis, atopic dermatitis and urogenital chlamydia]. *Galyc'kyj likars'kyj visnyk - Galician Medicinal Herald*, 4, 20-23 [in Ukrainian]. 2001.
 15. Chapovs'ka TI. Vykorystannja LI-11 v terapii' hvoryh na mnozhyunnyj skleroz Chapovs'ka [Use of LI-11 in the treatment of multiple sclerosis patients]. *Ukraińs'kyj visnyk psyhonevrologii' - Ukrainian Journal of Psychoneurology*. T.3., 2(6), 131-133 [in Ukrainian]. 1995.
 16. Geletij NM. Kliniko-imunologichna efektyvnist' kompleksnoi' himioprofilaktyky tuber-kul'ozu u pidlitkiv z pidvyshhenym ryzykom zahvorjuvan' [Clinico-immunological efficiency of complex chemo-prophylaxis of tuberculosis in adolescents with an increased risk of diseases] *Extended abstract of candidate's thesis. Kiev* [in Ukrainian].(1996).
 17. Gevko OV. Kliniko-patogenetychne obgruntuvannja zastosuvannja fluorenisydu jak imunomoduljuval'nogo ta antyhlamidijnogo zasobu u hvoryh na hronichnyj pijelonefryt [Clinical and pathogenetic substantiation of the use of fluorensis as an immunomodulatory and antichlamidic agent in patients with chronic pyelonephritis]. *Extended abstract of candidate's thesis. Ivano-Frankivsk* [in Ukrainian]. (2003).
 18. Gevko OV. Vplyv flurenizydu na pokaznyky immunoi' reaktyvnosti u hvoryh na hronichnyj pijelonefryt [Effect of flureniside on immune reactivity indices in patients with chronic pyelonephritis]. *Zdobutky klinichnoi' ta eksperymental'noi' medycyny - Achievements of clinical and experimental medicine*, 7, 30 [in Ukrainian]. 2002.
 19. Himejchuk LO. Efektyvnist' zastosuvannja Flurenizydu v kompleksnij terapii' atopichnogo dermatytu [Efficiency of application of flureniside in the complex therapy of atopic dermatitis]. *Galyc'kyj likars'kyj visnyk - Galician Medicinal Herald*, 2002. 4, 81-83. [In Ukrainian]
 20. Jakubovych GM, Labins'kyj RV. Korekcija cytohimichnyh pokaznykiv pry likuvanni syfilitychnoi' infekcii' pid vplyvom flurenizydu [Correction of cytochemical indices in the treatment of syphilitic infection under the influence of flureniside]. *Imunologija ta alergologija - Immunology and Allergology*, 2001. 4, 64-65.

- [in Ukrainian]
21. Jakubovych GM. Korekcija cytohimichnyh zmin v lejkocytah peryferychnoi' krovi pid vplyvom flurenizydu v kompleksnomu likuvanni hvoryh na aktyvni formy syfilisu [Correction of cytochemical changes in peripheral blood leukocytes under the influence of flureniside in the complex treatment of patients with active forms of syphilis]. *Praktychna medycyna - Practical medicine*, 2003. 1, 137-139. [in Ukrainian]
 22. Jakubovych GM, Turkevych JuM. Rezul'taty zastosuvannja novogo imunomoduljujuchogo zasobu flurenizydu v kompleksnij terapii' hvoryh na syphilis [Results of the use of a new immunomodulatory agent flureniside in the complex therapy of patients with syphilis]. *Nauk.-prakt.konf., prysvjachena 25-richchju stvorennja L'vivs'koi' mis'koi' klinichnoi' likarni shvydkoi' medychnoi' dopomogy «Suchasni aspekty nevidkladnoi' medychnoi' dopomogy»*. Scientific-practical conference. Dedicated to the 25th anniversary of the creation of the Lviv City Clinical Hospital of Ambulance «Modern Aspects of Emergency Medical Care», 1997. 164-165. [in Ukrainian]
 23. Jukalo Vje. Imunologichni doslidzhennja pry likuvanni tuberkul'ozu genitalij u zhinok z vy-korystannjam flurenizydu [Immunological studies in the treatment of genital tuberculosis in women using flureniside]. *Pediatrica, akusherstvo ta ginekologija - Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1999 6, 130-131. [in Ukrainian]
 24. Korda MM, Petruh LI, Korda IV. Antyradykal'na j antyoksydna aktyvnist' N-(9-flureniliden)-N'-izonikotynogidrazynu (flurenizydu) [Anti-radical and antioxidant activity of N-(9-fluorenylidene)-N'-isonicotinhydrazide (flureniside)] 2000. *Medychna himija - Medical chemistry*, T.2, 2, 15-18. [in Ukrainian]
 25. Kostyk O. Reaktyvnosc immunologiczna u dzieci chorych na gruzlice w trakcie chemioterapii [Immune responsiveness in children with tuberculosis during chemotherapy]. *Pneumologia i Alergologia Polska - Pneumology and Allergology Poland* 1998. T.66, 2, 30. [in Polish]
 26. Kostyk OP. Perebig metabolichnyh procesiv ta imunologichna reaktyvnist' organizmu u ditej pid chas himioprolaktyky tuberkul'ozu fluorenizydom [The course of metabolic processes and immunological reactivity of the organism in children during chemo-prophylaxis of tuberculosis by fluoreniside]. *Ekspyrymental'na ta klinichna fiziologija i biohimija - Experimental and clinical physiology and biochemistry*, 1998. T.2, 22-25. [in Ukrainian]
 27. Kostyk OP. Dosvid zastosuvannja flurenizydu dlja himioprolaktyky pervynnoi' tuberkul'oznoi' infekcii' u ditej z zon radiacijnogo zabrudnennja terytorii' prozhyvannja [Experience of application of flureniside for chemoprophylaxis of primary tuberculosis infection in children from zones of radiation pollution of the territory of residence]. *Visnyk problem biologii' i medycyny - Bulletin of Biology and Medicine*, 1998. 23, 107-110. [in Ukrainian]
 28. Kulinich TI. Imunnyj status hvoryh z fonovymi procesamy shyjky matky ta urogeni-tal'nym hlamidiozom [Immune status of patients with background processes of the cervix and urogenital chlamydiosis]. *Visnyk naukovykh doslidzen' - Bulletin of scientific research*, 1, 113-115. 2003. [in Ukrainian]
 29. Lytvyn LM, Tkach OA, Kostyk OP. Imunologichna reaktyvnist' pry zastosuvanni flurenizydu u hvoryh na destruktivnyj tuberkul'oz legen'u zonah radiacijnogo zabrudnennja [Immunological reactivity with flureniside in patients with destructive pulmonary tuberculosis in radiation contamination zones]. *Mater. II Z'їzdu ftyziatriv i pul'monologiv Ukraї'ny - Mother II Congress of Phthysiologists and Pulmonologists of Ukraine, Kyi'v*, 155. 1998. [in Ukrainian]
 30. Mazak K, Kostyk O, Borys W. Reaktyvnosc immunologiczne i metaboliczne procesy u dzieci przy zastosowaniu dla immunochemioprolaktyki gruzlicy Flurenizydu [Immunological reactivity of metabolic processes in children when used for immunohistochemistry of Fluribacid tuberculosis prophylaxis]. *Pediatrica Polska - Pediatrics Poland*, 6, S.324. [in Ukrainian]. 1999.
 31. Mazhak K, Kostyk O, Borys V. Reaktyvnosc immunologiczne i metaboliczne procesy u dzieci przy zastosowaniu dla immunochemioprolaktyki gruzlicy Flurenizydu [Immunological reactivity of metabolic processes in children when used for immunohistochemistry of Flurenisid tuberculosis prophylaxis]. *Pediatrica Polska - Pediatrics Poland*, 6, 324 [in Polish]. 1999.
 32. Mazhak KD, Kostyk OP, Borys VM. Osoblyvosti imunologichnoi' reaktyvnosti i perebigu metabolichnyh procesiv pid chas provedennja himioprolaktyky tuberkul'ozu flurenizydom u ditej [Features of immunological reactivity and the course of metabolic processes during chemo-prophylaxis of tuberculosis by flureniside in children]. *Odes'kyj medychnyj zhurnal. - Odessa Medical Journal*, 3 (99), 31-33 [in Ukrainian]. 1999.
 33. Mrygloc'kyj MM, Bilyns'kyj BT, Petruh LI. Likuvannja recydyviv zlojakisnyh novoutvoriv shkiry golovy ta i'h miscevyh uskladnen' [Treatment of relapses of malignant neoplasms of the scalp and their local complications]. *Ukraї'ns'kyj radiologichnyj zhurnal - Ukrainian Radiological Magazine*, 16, 321-324 [in Ukrainian]. 2008.
 34. Mrygloc'kyj M, Telyns'ka T, Kravec' F. Likuvannja recydyviv raku shkiry ta slyzovyh obolonok metodom kriohirurgii' v poliklinichnyh umovah [Treatment of relapses of cancer of the skin and mucous membranes by the method of cryosurgery in polyclinic conditions]. *Ekspyrymental'na ta klinichna fiziologija i biohimija - Experimental and clinical physiology and biochemistry*, 4, 105-107 [in Ukrainian]. 2000.
 35. Mrygloc'kyj MM, Bilyns'kyj BT, Petruh LI, Andrijushhenko VP, Kunovs'kyj VV, Kravec' AI, Fjedosjejeva LO, Kozhakina IP, Danevych OI. Zasib dlja likuvannja uskladnen' pislja vydalennja zlojakisnyh novoutvoriv

- shkiry [A remedy for the treatment of complications after the removal of malignant neoplasms of the skin]. Pat. 49216 A, Bjul. №9 - Pat. 49216 A, Bjul. №9 [in Ukrainian]. 2002.
36. Myhalyk OI, Kukuruza LV, Kovalenko MM, Shelepeten' LS, Chaban IH. Ljubov Petruh: Biobibliografichnyj pokazhchyk [Lyubov Petrukh: Biobibliographic index]. L'viv: Naukove tovarystvo im. Shevchenka [in Ukrainian]. 2016.
 37. Nakaz MOZ Ukraїny Pro zatverdzhennja pereliku ridkisnyh (orfannyh) zahvorjuvan' vid 27.10.2014 r. №778. [Order of the Ministry of Health of Ukraine On approval of the list of rare (orphan) diseases] [in Ukrainian].
 38. Nizel's'kyj JuM. Flurenizyd – ukrai'ns'ki liky HHI stolittja [Flurenisid - Ukrainian medicine XXI century]. Bukovyns'kyj medychnyj visnyk - Bukovinsky Medical Bulletin, T.6, 1, 192-193 [in Ukrainian]. 2002.
 39. Pavlij RB, Avdos'jeva IK, Pavlij SJ. Vyvchennja antyvirusnoi' dii' flurenizydu [Study of antiviral activity of flureniside]. Naukovo-tehnichnyj bjuleten' Instytutu biologii' tvaryn i DNDKI veterynarnyh preparativ ta kormovyh dobavok - Scientific and technical bulletin of the Institute of Animal Biology and DNDKI of Veterinary Preparations and Feed Additives, 10, 1-2, 284-288 [in Ukrainian]. 2009.
 40. Petruh LI, Tkach OA, Kovalenko MM. Flurenizyd – u klinichnu praktyku. Rezul'taty 10-richnoi' klinichnoi' aprobacii'v Ukraїni novogo vitczyznjanogo protytuberkul'oznogo preparatu [Flurenisid - in clinical practice. The results of a 10-year clinical trial in Ukraine of a new domestic anti-TB drug]. Liky Ukraїny - Medicines Ukraine, 10-11 (27-28), 22-23 [in Ukrainian]. 1999.
 41. Petruh LI. Fluoreny virulocydnoi' dii'. Protyvirusna aktyvnist' flurenizydu i perspektyva zastosuvannja u borot'bi z bioteroryzmom [Fluorenes of virulocidal action. Antiviral activity flureniside and the prospect of application in the fight against bioterrorism]. L'viv [in Ukrainian]. 2014.
 42. Petruh LI, Pronjuk OV, Myhalyk OI. Novyj ukrai'ns'kyj preparat dlja likuvannja urog'ental'noi' hlamidijnoi' infekcii' [New Ukrainian drug for treatment of urogenital chlamydial infection]. Visnyk naukovyh doslidzhen' - Bulletin of scientific research, 2 (26), 16-18 [in Ukrainian]. 2002.
 43. Petruh LI, Kovalenko MM. Perspektyvni substancii' protyvirusnoi' i protymikrobnnoi' dii' [Prospective substances of antiviral and antimicrobial action] Vystavka «Tehnolog'ii' majbutn'ogo» v ramkah Mizhn. Poznans'kogo jarmarku - Exhibition «Technologies of the Future» within the framework of the International Poznan Fair [in Ukrainian]. 2004.
 44. Petruh LI, Myhalyk OI, Pavlij RB, Avdos'jeva IK. Zastosuvannja N-(9-fluoreniliden)-N'-izonikotynogidrazynu (flurenizydu) jak antyvirusnogo zasobu shhodo RNK-g'enomnyh virusiv [Application of N-(9-fluorenylidene) - N'-isonicotinhydrazide (flurenizide) as an antiviral agent for RNA-genome viruses]. Pat. 81084, Bjul. №19 [in Ukrainian]. 2007.
 45. Petruh LI, Pavlenko OV, Kovalenko MM, Myhalyk OI. Flurenizyd: vid syntezy do likars'kogo preparatu v standartah likuvannja tuberkul'ozu i hlamidiozu. Tematychnyj bibliografichnyj pokazhchyk (1990-2011 rr.) [Flurenisid: from a synthesis to medicinal preparation in the standards of treatment of tuberculosis and to the clamidiosis. Thematic bibliographic pointer]. L'viv: Naukove tovarystvo im. Shevchenka [in Ukrainian]. 2012.
 46. Petruh LI, Pavlenko OV. Hlamidioz. Flurenizyd. Supozytorii' antyhlamidijnoi' dii' [Chlamydia Flureniside Suppositories of antichlamidal action]. L'viv: Scientific Society named after Shevchenko [in Ukrainian]. 2015.
 47. Petruh LI, Petruh VM, Kovalenko MM, Myhalyk OI. Fluoreny jak tuberkulostatyky. Flurenizyd: mikrobiolog'ichni, farmakolog'ichni ta klinichni aspekty [Fluorenes as tuberculostatics. Flureniside: Microbiological, Pharmacological and Clinical Aspects]. L'viv [in Ukrainian]. 2008.
 48. Shkrobanec' ID, Lastivka IV, Polishhuk MI. Problemy orfannyh hvorob [Problems of Orphan Diseases]. Neonatologija, hirurgija ta perynatal'na medycyna - Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine, 2(8) [in Ukrainian]. 2008.
 49. Shved MI, Petruh LI, Gevko VO. Imunomoduljujucha ta antyhlamidijna efektyvnist' novogo protymikrobnogo preparatu flurenizydu u hvoryh na hronichnyj pijelonefryt [Immunomodulatory and antichlamidal efficiency of the new antimicrobial preparation of flureniside in patients with chronic pyelonephritis]. Visnyk naukovyh doslidzhen' - Bulletin of scientific research, 1 (21), 39-41 [in Ukrainian]. 2001.
 50. Skochij P, Zaharija K, Chapovs'ka T. Vplyv novogo preparatu flurenizydu na klinichnyj perebig, pokaznyky gumoral'nogo imunitetu ta aktyvnist' ingibitora proteolizu u hvoryh na rozsijanyj skleroz [Influence of the new preparation of flureniside on the clinical course, indicators of humoral immunity and activity of protease inhibitor in patients with multiple sclerosis]. I Kong'res SFUFT - 1st SFUFT Congress, L'viv, 335-336 [in Ukrainian]. 1994.
 51. Sybyrnaja RY. Ymmunologicheskye yssledovanyja pry lecheny tuberkuleza s yspol'zovanyem flurenizyda [Immunological studies in the treatment of tuberculosis using flureniside]. Problemy tuberkuleza - Problems of tuberculosis, 5, 27-29 [in Russian]. 1997.
 52. Turkevych OJu. Likuvannja dermatytu ta ekzemy u robitnykiv himichnoi' promyslovosti z urahuvannjam fiziologichnogo stanu shkiry ta dejakyh pokaznykiv gomeostazu [Treatment of dermatitis and eczema in workers of the chemical industry, taking into account the physiological state of the skin and some indicators of homeostasis] Extended abstract of candidate's thesis. Kiev [in Ukrainian]. 2008.

53. Turkevych JaM. Flurenizyd jak novyj imunomoduljator v kompleksnij terapii' hvoryh na ekzemu [Flurenisid as a new immunomodulator in the complex therapy of patients with eczema]. VII Ukraïns'kyj z'ïzd dermato-venerologiv - VII Ukrainian Congress of Dermatovenerologists, Kyï'v, 27 [in Ukrainian]. 1999.
54. Turkevych JuM, Jakubovych GM, Turkevych JaM. Vykorystannja preparatu Flurenizyd, jak imunomoduljatora v kompleksnij terapii' hvoryh na ekzemu ta syphilis [Use of the preparation Flurenisid as an immunomodulator in the complex therapy of patients with eczema and syphilis]. Informacijnyj lyst - Information sheet, L'viv [in Ukrainian].1997.
55. Turkevych Oju. Ocinka rezul'tativ likuvannja profesijnyh dermatoziv iz vykorystannjam imunomoduljatoriv ta analiz i'hn'ogo porivnjannja [Evaluation of the results of treatment of occupational dermatoses using immunomodulators and analysis of their comparison]. Ukraïns'kyj zhurnal dermatologii', venerologii', kosmetologii' - Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology, 3, 39-45 [in Ukrainian]. 2004.
56. Turkevych Oju. Vidhlyennja pokaznykiv gumoral'nogo imunitetu u hvoryh na profdermatozy ta i'h korekcija imunomoduljatoramy [Deviations of indices of humoral immunity in patients with a professor's dermatosis and their correction by immunomodulators]. Eksperymental'na ta klinichna fiziologija i biokhimija - Experimental and clinical physiology and biochemistry, 3 (27), 136-140 [in Ukrainian]. 2004.
57. Zakon VR. Ukraïny Pro vnesennja zmin do Osnov zakonodavstva Ukraïny pro ohoronu zdorov'ja shho do zabezpechennja profilaktyky ta likuvannja ridkisnyh (orfannyh) zahvorjuvan' vid 15.04.2014 r. № 1213-VII. [Law of the Verkhovna Rada of Ukraine On Amendments to the Fundamentals of the Ukrainian Legislation on Health Care for Provision of Prevention and Treatment of Rare (Orphan) Diseases] [in Ukrainian].
58. Zhurajev RK. Kliniko-imunologichne obg'runtuvannja zastosuvannja Flurenizydu v kompleksnomu likuvanni hvoryh na reaktyvni artryty, pojednani z hronichnym urogenital'nym hlamidiozom [Clinical and immunological substantiation of the use of fluconazidum in the complex treatment of patients with reactive arthritis, combined with chronic urogenital chlamydia] Extended abstract of candidate's thesis. Kiev [in Ukrainian]. 2007.

Стаття надійшла 27.10.17

Після допрацювання 17.11.17

Підписана до друку 20.12.17