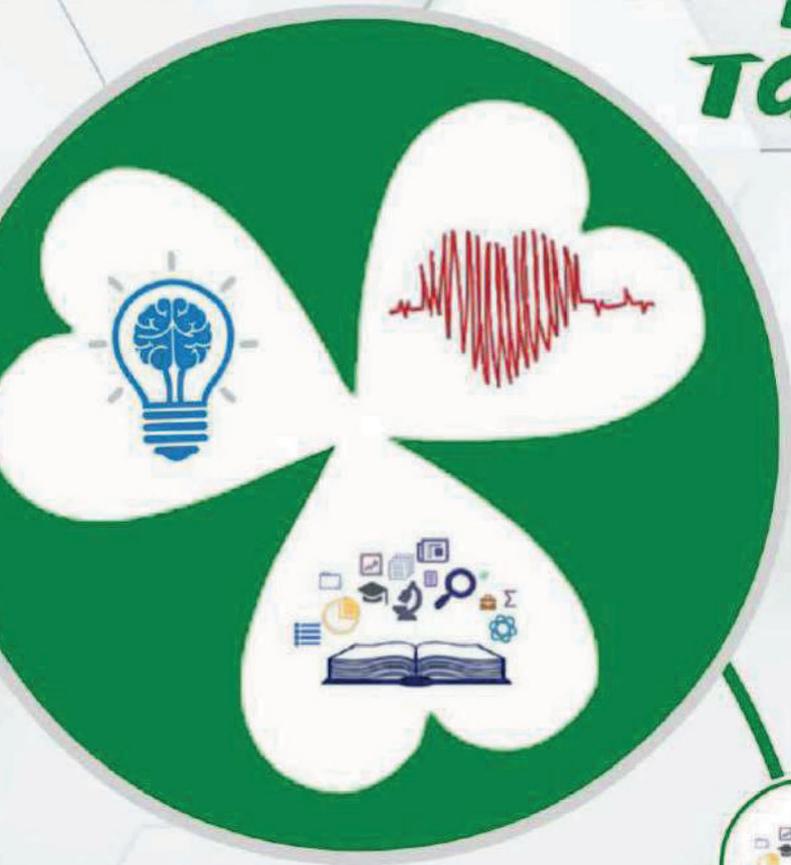




Наукові перспективи
Видавнича група

Перспективи та інновації науки



СЕРІЯ "ПЕДАГОГІКА"



СЕРІЯ "ПСИХОЛОГІЯ"



СЕРІЯ "МЕДИЦИНА"



№4(38)2024

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Видавнича група «Наукові перспективи»

Луганський державний медичний університет

Громадська наукова організація «Система здорового довголіття в мегаполісі»

Громадська організація «Християнська академія педагогічних наук України»

Громадська організація «Всеукраїнська асоціація педагогів і психологів з
духовно-морального виховання»

*за сприяння КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва",
Центру дієтології Наталії Калиновської*

«Перспективи та інновації науки»

(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)

Випуск № 4(38) 2024

Київ – 2024

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University

Publishing Group «Scientific Perspectives»

Luhansk State Medical University

Public scientific organization "System of healthy longevity in the metropolis"

Public organization "Christian Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine"

Public organization "All-Ukrainian Association of Teachers and Psychologists of
Spiritual and Moral Education"

*with the assistance of the KNP "Clinical Hospital No. 15 of the Podilsky District of Kyiv",
Nutrition Center of Natalia Kalinovska*

"Prospects and innovations of science"

(Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")

Issue № 4(38) 2024

Kiev – 2024

ISSN 2786-4952 Online

УДК 001.32:1/3](477)(02)

DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38))

«Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»):
журнал. 2024. № 4(38) 2024. С.1482



**Згідно наказу Міністерства освіти і науки України від 27.09.2021
№ 1017 журналу присвоєно категорію "Б" із психології та педагогіки**

**Згідно наказу Міністерства освіти і науки України від 27.04.2023
№ 491 журналу присвоєно категорію "Б" із медицини: спеціальність 222**

**Рекомендовано до видавництва Президією громадської наукової організації «Всеукраїнська Асамблея докторів
наук з державного управління» (Рішення від 16.04.2024, № 7/4-24)**

*Журнал видається за підтримки КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва",
Центру дієтології Наталії Калиновської.*



Журнал заснований з метою розвитку наукового потенціалу та реалізації кращих традицій науки в Україні, за кордоном. Журнал висвітлює історію, теорію, механізми формування та функціонування, а, також, інноваційні питання розвитку медицини, психології, педагогіки та. Видання розраховано на науковців, викладачів, педагогів-практиків, представників органів державної влади та місцевого самоврядування, здобувачів вищої освіти, громадсько-політичних діячів.

Журнал включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus (IC), Research Bible, міжнародної пошукової системи Google Scholar.

Голова редакційної колегії:

**Жукова Ірина
Віталіївна**

кандидат наук з державного управління, доцент, Лауреат премії Президента України для молодих вчених, Лауреат премії Верховної Ради України молодим ученим, директор Видавничої групи «Наукові перспективи», директор громадської наукової організації «Всеукраїнська асамблея докторів наук з державного управління» (Київ, Україна)

Головний редактор: Чернуха Надія Миколаївна — доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри соціальної реабілітації та соціальної педагогіки Київського національного університету імені Тараса Шевченка (Київ, Україна).

Заступник головного редактора: Торяник Інна Іванівна - доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (Харків, Україна);

Заступник головного редактора: Сіданіч Ірина Леонідівна — доктор педагогічних наук, професор, завідувач кафедри педагогіки, адміністрування і спеціальної освіти Навчально-наукового інституту менеджменту та психології ДЗВО «Університет менеджменту освіти» НАПН України (Київ, Україна);

Заступник головного редактора: Жуковський Василь Миколайович — доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри англійської мови Національного університету "Острозька академія" (Рівне, Україна).

Редакційна колегія:

1. Бабова Ірина Костянтинівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри дефектології та фізичної реабілітації, ДЗ "Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського" (Одеса, Україна)
2. Бабчук Олена Григоріївна – кандидат психологічних наук, доцент, завідувач кафедри сімейної та спеціальної педагогіки і психології Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського» (Одеса, Україна)
3. Бахов Іван Степанович — доктор педагогічних наук, професор, завідувач кафедри іноземної філології та перекладу Міжрегіональної академії управління персоналом (Київ, Україна)
4. Балахтар Катерина Сергіївна - здобувач ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 053. Психологія, старший викладач кафедри іноземних мов в Національному університеті ім. О. О. Богомольця (Київ, Україна)
5. Бартењева Ірина Олександрівна - кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри педагогіки Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського» (Одеса, Україна)
6. Біляковська Ольга Орестівна – доктор педагогічних наук, професор кафедри загальної педагогіки та педагогіки вищої школи Львівського національного університету імені Івана Франка (м. Львів, Україна)
7. Вадзюк Степан Нестерович - доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, почесний академік Національної академії педагогічних наук України, завідувач кафедри фізіології з основами біотики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського України (Тернопіль, Україна)
8. Вовк Вікторія Миколаївна - кандидат економічних наук, доцент кафедри економіки Державного університету ім. Станіслава Сташица в Пілі (м. Піла, Польща)
9. Гвожджєвіч Сильвія — кандидат наук, Державна професійна вища школа ім. Якуба з Парадижу в Гожуві-Великопольському (Польща)
10. Головач Наталія Василівна — кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри управління персоналом та економіки праці Міжрегіональної академії управління персоналом (Київ, Україна)

11. Гречановська Олена Володимирівна – доктор педагогічних наук, професор кафедри філософії та гуманітарних наук Вінницького національного технічного університету (Вінниця, Україна)
12. Гудзь Наталія Іванівна - доктор фармацевтичних наук, професор, ад'юкт кафедри фармації і екологічної хімії Опольського університету, доцент кафедри технологій ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, Україна)
13. Гуменикова Тамара Рудольфівна — доктор педагогічних наук, професор, директор Придніпурської філії Міжрегіональної академії управління персоналом (Київ, Україна)
14. Дерстуганова Наталя Вікторівна - кандидат педагогічних наук, доцент кафедри освіти та управління навчальним закладом Класичного приватного університету (Запоріжжя, Україна)
15. Долгова Олена Миколаївна - кандидат психологічних наук, доцент, доцент кафедри авіаційної психології Національного авіаційного університету (Київ, Україна)
16. Журавльова Лариса Петрівна — доктор психологічних наук, професор, завідувач кафедри психології Поліського національного університету (Житомир, Україна)
17. Заячківська Оксана Василівна - кандидат економічних наук, доцент кафедри фінансів та економічної безпеки Національного університету водного господарства та природокористування (Рівне, Україна)
18. Инживська Леся Анатоліївна — кандидат психологічних наук, доцент, доцент кафедри психології та особистісного розвитку Навчально-наукового інституту менеджменту та психології ДЗВО «Університет менеджменту освіти» НАПН України (Київ, Україна)
19. Ічанська Олена Михайлівна - кандидат психологічних наук, доцент, доцент кафедри авіаційної психології Національного авіаційного університету (Київ, Україна)
20. Кардаш Оксана Любомирівна, кандидат економічних наук, доцент кафедри комп'ютерних технологій та економічної кібернетики Навчально-наукового інституту автоматики, кібернетики та обчислювальної техніки Національного університету водного господарства та природокористування (м. Рівне, Україна)
21. Коваленко Олена Михайлівна - кандидат педагогічних наук, провідний науковий співробітник відділу профільного навчання Інституту педагогіки НАПН України (Київ, Україна)
22. Коваль Галина Миколаївна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб Ужгородського національного університету (Ужгород, Україна)
23. Ковальчук Анна Сергіївна - здобувач ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 053 Психологія Навчально-наукового інституту менеджменту та психології ДЗВО «Університет менеджменту освіти» НАПН України (Київ, Україна)
24. Корнільчук Неоніла Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, Україна)
25. Корнієнко Петро Сергійович - доктор юридичних наук, доцент, адвокат, заступник першого прокурора по роботі з коледжами, професор кафедри філософії та соціально-гуманітарних дисциплін Національної академії статистики, обліку та аудиту (Київ, Україна)
26. Кравчук Володимир Миколайович, доктор юридичних наук, доцент, доцент кафедри конституційного, адміністративного та міжнародного права Волинського національного університету імені Лесі Українки (Луцьк, Україна)
27. Кравчук Людмила Степанівна - кандидат педагогічних наук, доцент, професор кафедри фізичної терапії, ерготерапії, фізичної культури і спорту Хмельницького інституту соціальних технологій Університету «Україна», завідувач кафедрою фізичної терапії, ерготерапії, фізичної культури і спорту Хмельницького інституту соціальних технологій Університету «Україна» (Хмельницький, Україна)
28. Крайник Григорій Сергійович - кандидат юридичних наук, доцент, доцент Житомирського державного університету імені Івана Франка (Житомир, Україна)
29. Левков Анатолій Анатолійович - кандидат медичних наук, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії Національного університету «Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка» (Полтава, Україна)
30. Лігоцький Анатолій Олексійович — доктор педагогічних наук, професор (Київ, Україна)
31. Лисенко Дмитро Андрійович - кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету (Вінниця, Україна)
32. Лич (Назарук) Оксана Миколаївна - доктор психологічних наук, доцент, член-кореспондент української академії акмеології, член громадської спілки «Національна психологічна асоціація», доцент кафедри авіаційної психології Національного авіаційного університету (Київ, Україна)
33. Макаренко Олександр Миколайович — доктор медичних наук, професор, академік Міжнародної академії освіти та науки, професор кафедри загальномедичних дисциплін Міжрегіональної академії управління персоналом (Київ, Україна)
34. Мальцев Дмитро Валерійович кандидат медичних наук, завідувач лабораторії імунології і молекулярної біології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, Україна)
35. Марушева Олександра Анатоліївна - доктор наук з державного управління, доцент, завідувач кафедри публічного управління та інформаційного менеджменту ПВНЗ Університет Новітних Технологій (м. Київ, Україна)
36. Мельник Володимир Степанович — доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, декан медичного факультету №1 (Київ, Україна)
37. Мігенько Богдан Орестович – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, Україна)
38. Мігенько Людмила Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, Україна)
39. Мідський Сергій Людвигович – професор, Академік, Президент Регіональної Академії Менеджменту (Казахстан)
40. Міхальський Томаш — доктор наук, доцент кафедри географії регіонального розвитку Гданського університету (Польща)
41. Миргород-Карпова Валерія Валеріївна - кандидат юридичних наук, заступник директора з наукової роботи, старший викладач кафедри адміністративного, господарського права та фінансово-економічної безпеки Сумського державного університету (Суми, Україна)
42. Мочалов Юрій Олександрович - доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (Ужгород, Україна)
43. Нікульчев Микола Олександрович – доктор богословських наук, кандидат філософських наук, професор, доцент кафедри філософії НУ «ОМА» (Одеса, Одеська область, Україна)
44. Помиткін Едуард Олександрович — доктор психологічних наук, професор, провідний науковий співробітник Інституту педагогічної освіти і освіти дорослих імені Івана Зязюна НАПН України (Київ, Україна)
45. Помиткіна Любов Віталіївна — доктор психологічних наук, професор, завідувач кафедри авіаційної психології Національного авіаційного університету (Київ, Україна)
46. Попель Оксана Василівна - кандидат педагогічних наук, доцент кафедри української та іноземної філології Одеського національного технологічного університету (Одеса, Україна)
47. Приходькіна Наталія Олексіївна - доктор педагогічних наук, професор кафедри педагогіки, адміністрування і спеціальної освіти Навчально-наукового інституту менеджменту та психології ДЗВО «Університет менеджменту освіти» НАПН України (Київ, Україна)
48. Прокоф'єва Марина Олександрівна – кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри іноземної філології факультету лінгвістики та соціальних комунікацій Національного авіаційного університету (Київ, Україна)
49. Сирник Ярослав - доцент кафедри антропології Вроцлавського університету (Вроцлав, Польща)
50. Трушкіна Наталія Валеріївна - кандидат економічних наук, член-кореспондент Академії економічних наук України, дійсний член Центру українсько-європейського наукового співробітництва, старший науковий співробітник відділу проблем регуляторної політики та розвитку підприємництва, Інститут економіки промисловості НАН України (Київ, Україна)
51. Турчинова Ганна Володимирівна — кандидат педагогічних наук, доцент, декан факультету природничо-географічної освіти та екології Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова (Київ, Україна)
52. Філіппова Лариса Валеріївна – доктор педагогічних наук, кандидат хімічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної біохімії та молекулярної біології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, (Київ, Україна)
53. Хохліна Олена Петрівна — доктор психологічних наук, професор, професор кафедри авіаційної психології Національного авіаційного університету (Київ, Україна)
54. Чаусова Тетяна Володимирівна — кандидат психологічних наук, доцент, доцент кафедри психології та особистісного розвитку Навчально-наукового інституту менеджменту та психології ДЗВО «Університет менеджменту освіти» НАПН України (Київ, Україна)
55. Черська Марія Сергіївна - доктор медичних наук, завідувачка консультативно-діагностичним відділенням Державної Установи «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України» (Київ, Україна)
56. Чумак Оксана Володимирівна - доктор економічних наук, доцент, науковий співробітник відділу статистики і аналітики вищої освіти Державної наукової установи «Інститут освітньої аналітики», (Київ, Україна)
57. Шевченко Валерія Геннадіївна - кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії #2 Одеського національного медичного університету (Одеса, Україна)
58. Яковичка Лада Савелівна — доктор психологічних наук, доцент, професор кафедри авіаційної психології Національного авіаційного університету (Київ, Україна)

Статті розміщені в авторській редакції. Відповідальність за зміст та орфографію поданих матеріалів несуть автори.

Грузєва Т.С., Стрельченко О.Г. <i>Міжнародний досвід впровадження ефективного медичного соціального страхування в Україні.....</i>	1225
Запорожан С.Й., Продан А.М. <i>Гемостазіологічні зміни в прогнозі рецидиву кровотечі у хворих на гастро-дуоденальні виразки.....</i>	1239
Качановський Я.В., Дзюбановський І.Я. <i>Морфометричний моніторинг периульцерозної зони при виразковій хворобі ускладненій кровотечею за різним клінічним перебігом.....</i>	1250
Квятковська Т.О. <i>Поширеність пальця мортонна, асоційовані фактори ризику та успадкування.....</i>	1258
Кириченко О.В., Гребенюк Д.І., Ксенчин О.О., Гнатюк Ю.П., Собко В.С., Стойка В.І. <i>Доклінічна та клінічна безпечність фенібуту: огляд літератури.....</i>	1270
Клопоцька Н.Г., Грига М.В., Забігайло А.Ю. <i>Результати лікування пацієнтів з герпетичним кератитом та приєднанням бактеріальної мікрофлори.....</i>	1286
Козлова Ю.В., Козлов С.В., Маслак Г.С., Нетроніна О.В., Абраїмова О.Є. <i>Оцінка експресії MMP2 в структурах головного мозку щурів в динаміці посттравматичного періоду після впливу ударної повітряної хвилі.....</i>	1293
Костюк А.А., Денефіль О.В., Костюк О.А. <i>Стратегії спрямованого впливу на утворення біоплівки <i>Streptococcus Mutans</i> для запобігання карієсу зубів.....</i>	1303
Кучер С.В., Воронцова Т.О., Смачило І.В., Верещагіна Н.Я., Ганьбергер І.І., Горішній І.М. <i>Оцінка якості життя за допомогою опитувальника <i>sf-36</i>: аналіз літературних даних.....</i>	1313
Лисецький Б.Л., Зубова М.С., Олексієнко А.В. <i>Модернізація освітніх програм навчання медичних працівників для роботи з <i>chat-gpt</i>.....</i>	1325
Ляховський В.І., Пехньо В.В., Кравців М.І., Немченко І.І., Ляховська Т.Ю., Люлька О.М. <i>Дотримання етичних принципів – основа відносин між медичними працівниками і пацієнтами.....</i>	1338

УДК 615.03:577.29

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1271-1285](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1271-1285)

Кириченко Ольга Володимирівна кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; <https://orcid.org/0000-0003-2901-3262>

Гребенюк Дмитро Ігорович кандидат медичних наук, доцент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії, учений секретар, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-6760-7494>

Ксенчин Олег Олександрович кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої та сімейної медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0001-8438-5320>

Гнатюк Юрій Петрович кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0009-0004-3152-1826>

Собко Вадим Сергійович кандидат медичних наук, доцент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-9182-6769>

Стойка Вадим Іванович кандидат медичних наук, доцент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0009-0005-5043-6974>

ДОКЛІНІЧНА ТА КЛІНІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ ФЕНІБУТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Анотація. Фенібут є похідним γ -аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Механізм його дії пов'язаний з модуляцією рівня гамма-аміномасляної кислоти у центральній нервовій системі. Фенібут є цікавим та багатообіцяючим препаратом, який заслуговує на подальше дослідження. Проте, інформація щодо безпечності даного препарату в сучасній науковій літературі

представлена фрагментованими та розрізненими даними. Метою статті було на основі детального аналізу літературних даних консолідувати та структурувати відомості щодо безпечності препарату фенібут. Ретроспективний аналіз літературних даних було проведено на основі даних із баз Scopus, Web of science, PubMed, ScienceDirect, UpToDate, а також за допомогою пошукового сервісу Google. Під час пошуку інформації по досліджуваній проблемі було застосовано різні комбінації ключових слів українською та англійською мовами: “phenibut”, “safety”, “preclinical safety”, “clinical safety”, “overdosing”, “contraindications”, “toxicology”, “reproductive toxicity”, “pregnancy”, “lactation”, “children”, “local tolerability”, “drug interactions”. В ході опрацювання результатів пошуку, обиралися або найновіші публікації (за останні 10 років), або останні публікації з даної проблематики (незалежно від давності). Вивчивши дані результатів пошуку, було відібрано 32 наукових джерела, що відповідали умовам запиту. Нижче наведено огляд та детальний аналіз наукових публікацій із досліджуваної проблеми. Вивчення токсикологічних властивостей фенібута проводили у гострих, підгострих та хронічних шестимісячних дослідженнях за допомогою тогочасних специфічних методів. В досліджах на білих лабораторних щурах, морських свинках та безпорідних собаках вивчали клінічні та гематологічні показники, визначали вагові коефіцієнти внутрішніх органів експериментальних тварин та виконували їх макро- та мікроскопічний аналіз. Крім того, вивчали подразнюючу та шкірно-резорбтивну властивість даного препарату, кумулятивний, інгаляційний, ембріотоксичний та тератогенний його вплив. Доступні дані клінічної безпеки фенібуту переважно представлені описами поодиноких клінічних випадків або їх серій та містять дані щодо передозування, побічних реакцій та особливих випадків застосування препарату. Проведений нами аналіз даних наукової літератури дозволяє частково стверджувати, що фенібут є препаратом безпечним для використання, за умови дотримання дозування та режиму застосування. В той же час, відсутність рандомізованих контрольованих досліджень фенібуту диктує необхідність більш системної незалежної оцінки його безпечності.

Ключові слова: фенібут; безпечність; доклінічні дослідження; клінічні дослідження.

Kyrychenko Olha Volodymyrivna PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0000-0003-2901-3262>

Grebenuk Dmytro Ihorovych PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery, Scientific Secretary, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-6760-7494>

Ksenchyn Oleh Oleksandrovyh PhD, Assistant of the Department of Internal and Family Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0000-0001-8438-5320>

Hnatyuk Yuriy Petrovyh PhD, Associate Professor of the Department of Surgery of Medicine faculty Nr. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0009-0004-3152-1826>

Sobko Vadym Serhiiovych PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-9182-6769>

Stoika Vadym Ivanovych PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0009-0005-5043-6974>

PRECLINICAL AND CLINICAL SAFETY OF PHENIBUT: A LITERATURE REVIEW

Abstract. Phenibut is a derivative of γ -aminobutyric acid and phenylethylamine. The mechanism of its action is related to the modulation of the level of gamma-aminobutyric acid in the central nervous system. Phenibut is an interesting and promising drug that deserves further research. However, information on the safety of this drug in modern scientific literature is represented by fragmented and scattered data. The aim of the article was to consolidate and structure information on the safety of the drug phenibut based on a detailed analysis of literature data. Retrospective analysis of literature data was carried out on the basis of data from Scopus, Web of science, PubMed, ScienceDirect, UpToDate databases, as well as using the Google search service. When searching for information on the investigated problem, various combinations of keywords in Ukrainian and English were used: “phenibut”, “safety”, “preclinical safety”, “clinical safety”, “overdosing”, “contraindications”, “toxicology”, “reproductive toxicity”, “pregnancy”, “lactation”, “children”, “local tolerability”, “drug interactions”. During the processing the search results, either the most recent publications (for the last 10 years) or the latest publications on this issue (regardless of the age) were selected. After studying the data of the search results, 32 scientific sources were selected that met the terms of the request. Below is an overview and detailed analysis of scientific publications on the researched problem. The study of the toxicological properties of phenibut was carried out in acute, subacute and chronic six-month studies using the specific methods of that time. In experiments on white laboratory rats, guinea pigs and purebred dogs, clinical and hematological indicators were studied, weight coefficients of internal organs of experimental animals were

determined and their macro- and microscopic analysis was performed. In addition, the irritant and skin resorptive properties of this drug, its cumulative, inhalation, embryotoxic and teratogenic effects were studied. The available data on the clinical safety of phenibut are mainly represented by descriptions of individual clinical cases or their series and contain data on overdose, adverse reactions and special cases of drug use. Our analysis of data from the scientific literature allows us to partially state that phenibut is a drug that is safe for use, provided that the dosage and application regimen are followed. At the same time, the lack of randomized controlled studies of phenibut dictates the need for a more systematic independent assessment of its safety.

Keywords: phenibut; safety; preclinical studies; clinical studies.

Постановка проблеми. Фенібут є похідним γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та фенілетиламіну [24, 28]. Препарат був синтезований в колишньому СРСР в 1960-х роках і до цих пір широко використовується на пострадянському просторі та у деяких країнах Європи. Проте, не зважаючи на великий досвід застосування фенібуту, нами не було знайдено систематизованої інформації щодо його безпечності.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Фенібут (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) – це синтетичний препарат, який демонструє анксиолітичні, ноотропні та нейропротекторні властивості [24].

Механізм дії фенібуту пов'язаний з модуляцією рівня гамма-аміномасляної кислоти у центральній нервовій системі [15, 24, 30]. На відміну від класичних бензодіазепінових анксиолітиків, фенібут не взаємодіє безпосередньо з ГАМК-рецепторами, а натомість стимулює метаболізм ГАМК через активацію фермента вітамін В₆-залежної ГАМК-трансамінази. Це сприяє підвищенню рівня ГАМК у синаптичній щілині, що, у свою чергу, призводить до заспокійливого ефекту.

Крім анксиолітичних ефектів, фенібут також володіє ноотропними властивостями [15, 20, 24, 30]. Він може покращувати когнітивні функції, такі як увага, пам'ять та здатність до навчання, шляхом модуляції нейротрансмітерних систем і зниження окисного стресу в мозку. Ця особливість робить його потенційно корисним для лікування когнітивних порушень, пов'язаних з різними неврологічними розладами, такими як хвороба Альцгеймера, черепно-мозкові травми та судинні ураження мозку.

Нейропротекторний потенціал фенібуту також привертає увагу дослідників [29]. Він може запобігати пошкодженню нейронів шляхом гальмування глутаматної ексайтотоксичності та зменшення окисного стресу. Ці властивості можуть бути корисними для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера, а також для запобігання ураженням мозку внаслідок ішемії або травм.

Незважаючи на свій багатообіцяючий профіль, фенібут не позбавлений певних обмежень та проблем. Його ефективність у лікуванні тривожних

розладів вважається помірною порівняно з традиційними анксиолітиками, такими як бензодіазепіни [16, 25]. Крім того, через обмежену кількість досліджень, його безпечність і потенційні побічні ефекти при тривалому використанні потребують подальшого вивчення.

Загалом, фенібут є цікавим та багатообіцяючим препаратом, який заслуговує на подальше дослідження. Проте, інформація щодо безпечності даного препарату в сучасній науковій літературі представлена фрагментованими та розрізненими даними. Отже, для повної оцінки безпечності фенібуту важливим завданням є систематизація існуючих даних, виявлення прогалин та проведення подальших ретельних досліджень.

Мета статті – на основі детального аналізу літературних даних консолідувати та структурувати відомості щодо безпечності препарату фенібут.

Виклад основного матеріалу. Ретроспективний аналіз літературних даних було проведено на основі даних із баз Scopus, Web of science, PubMed, ScienceDirect, UpToDate, а також за допомогою пошукового сервісу Google. Під час пошуку інформації по досліджуваній проблемі було застосовано різні комбінації ключових слів українською та англійською мовами: “phenibut”, “safety”, “preclinical safety”, “clinical safety”, “overdosing”, “contraindications”, “toxicology”, “reproductive toxicity”, “pregnancy”, “lactation”, “children”, “local tolerability”, “drug interactions”. В ході опрацювання результатів пошуку, обиралися або найновіші публікації (за останні 10 років), або останні публікації з даної проблематики (незалежно від давності). Вивчивши дані результатів пошуку, було відібрано 32 наукових джерела, що відповідали умовам запиту. Нижче наведено огляд та детальний аналіз наукових публікацій із досліджуваної проблеми.

Загалом із доступних літературних джерел, що висвітлюють доклінічні дані дослідження фенібуту, вдалося дізнатися наступне.

Всі експериментальні дослідження препарату фенібут були виконані на базі спеціалізованих токсикологічних лабораторій Всесоюзного науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту ім. С. Орджонікідзе та Тартуського університету.

Вивчення токсикологічних властивостей фенібута проводили у гострих, підгострих та хронічних шестимісячних дослідженнях за допомогою тогочасних специфічних методів [1-7]. В якості об'єктів дослідження використовувались три види тварин: білі лабораторні щурі, морські свинки та безпорідні собаки. При цьому вивчали клінічні та гематологічні показники, визначали вагові коефіцієнти внутрішніх органів експериментальних тварин та виконували їх макро- та мікроскопічний аналіз. Крім того, вивчали подразнюючу та шкірно-резорбтивну властивість даного препарату, кумулятивний, інгаляційний, ембріотоксичний та тератогенний його вплив.

В хронічних шестимісячних дослідах вивчали вплив наступних концентрацій фенібута: щурі – 50, 100, 200 мг/кг; морські свинки – 25, 50, 100 мг/кг; собаки – 30 та 60 мг/кг [1, 3].

Токсикологічний профіль фенібуту характеризувався наступним [1-7].

Клас небезпеки по тогочасним стандартам (ГОСТ 12.1.007-76) визначався, як III. Середня летальна концентрація при інтрагастральному введенні мишам складала 3103 (2773 : 3422) мг/кг. Препарат не викликав жодних токсичних реакцій при інгаляційному введенні. Також фенібут не володів кумулятивною здатністю при впливі на організм піддослідних тварин. При дослідженні алергенних властивостей препарату, він характеризувався як слабкий алерген. Препарат не демонстрував шкірно-подразнюючу дію, а також шкірно-резорбтивні властивості.

Хоча Kurats та співавтори зазначають, що фенібут має терапевтичний індекс 90 [16], інформація, використана для розрахунку індексу, недоступна. У роботі даного колективу авторів із посиланням на першоджерела зазначається, що середня гостра летальна доза (LD₅₀) становить 900 мг/кг після внутрішньочеревного введення мишам. У іншому дослідженні повідомляється, що середня ефективна доза (ED₅₀) становить 10 мг/кг [9].

При патологоанатомічному та гістологічному дослідженні органів травної системи мало місце слабка жирова дистрофія гепатоцитів при застосуванні препарату у високих дозах. Будь-яких морфологічних змін при дослідженні органів дихальної, серцево-судинної, ендокринної, видільної, статевої, нервової систем, органів відчуттів, органів кровотворення, опорно-рухового апарату виявлено не було. Також не було виявлено змін з боку гематологічних показників, як біохімічних, так і морфологічних. Виключення складало лише незначне підвищення рівня еозинофілів у самців піддослідних щурів наприкінці дослідження. Жодного ембріотоксичного або тератогенного впливу препарат фенібут у дослідах не демонстрував [1, 6].

У дослідах на щурах [1, 4] встановлено, що препарат фенібут в дозах 50, 100 та 200 мг/кг при введенні перорально протягом шести місяців не впливав на загальний стан піддослідних тварин, динаміку маси тіла, клітинний склад та біохімічні показники периферійної крові. Лише після введення великих доз фенібуту у щурів-самців спостерігалася еозинофілія на 19-23 тижні хронічного застосування препарату, що могло бути проявом алергізуючої дії препарату.

Фенібут при хронічному введенні щурам [1, 4] також не змінював макрота мікроструктуру наднирників, сім'яників, легень, нирок, головного мозку та селезінки. Виключення складала печінка. При введенні препарату у великих дозах (200 мг/кг) у трьох щурів із 15 спостерігалася жирова дистрофія печінки. В менших дозах (50 та 100 мг/кг) Фенібут не впливав на мікроструктуру печінки.

У досліджах на морських свинках шестимісячне введення фенібуту (20, 50 та 100 мг/кг) не впливало на стан тварин, масу тіла та стан периферійної крові. Також не спостерігалось жодного впливу препарату на паренхіматозні органи. При цьому, наприкінці досліджу всі тварини були живі. Однак, при застосуванні фенібуту в дозі 100 мг/кг, у двох морських свинок із 10 мала місце жирова дистрофія печінки.

Такі дані вказують на можливий гепатотоксичний ефект фенібуту при застосуванні його у дуже великих дозах.

Фенібут в дозах 30 та 60 мг/кг при шестимісячному введенні [1, 4] не впливав на загальний стан собак, не змінював маси тіла, а також на впливав на стан периферійної крові. Препарат також не впливав на стан внутрішніх органів, в тому числі печінки.

У великих дозах (80 та 100 мг/кг) у собак [1, 4] препарат викликав блювоту внаслідок подразнення слизової оболонки шлунка. В зв'язку з цим не рекомендувалося застосування великих доз фенібута гідрохлориду у хворих із патологією шлунково-кишкового тракту (виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, гіперацидний гастрит).

При вивченні можливої тератогенної та ембріотоксичної дії фенібуту у щурів виявилось, що препарат не впливає на розвиток плода та перебіг вагітності [1, 6].

Базуючись на отриманих даних, можна стверджувати що фенібут являється малотоксичною речовиною. Його застосування в широкому діапазоні можна вважати нешкідливим. Лише у високих добових дозах 100-200 мг/кг, щоб перерахунку на 70 кг (середня вага людини) складає 7-14 грам, проявляється гепатотоксичність препарату. Такі дози є вищими за середньодобові терапевтичні дози (1-3 грами), які застосовуються у людей.

Фенібут не створює подразнюючу дію на непошкоджену шкіру та слизові оболонки очей, а також не володіє кумулятивною та шкірнорезорбтивною властивістю [1, 4, 5, 7].

Доступні дані клінічної безпеки фенібуту переважно представлені описами поодиноких клінічних випадків або їх серій та містять дані щодо передозування, побічних реакцій та особливих випадків застосування препарату.

Фенібут не виявляється під час звичайних токсикологічних досліджень сечі [14, 18, 26]. Його концентрацію можна визначити за допомогою мас-спектрометрії рідинної хроматографії [10], однак ця методика недоступна в умовах невідкладної допомоги. Таким чином, медичний персонал, як правило, покладається на будь-які наявні анамнестичні дані, надані під час надходження до відділення невідкладної допомоги, щоб зібрати інформацію про кількість спожитого фенібуту та час останнього споживання [8, 12, 22, 26]. Крім того, медичному персоналу мало відомо про синдром відміни, пов'язаний із абстиненцією, або про симптоми передозування. Це ускладнює

визначення того, чи потребує особа, яка приходить у відділення невідкладної допомоги, лікування від абстиненції чи передозування [12].

Інтоксикація фенібуту проявляється депресивними симптомами (тобто зниженням рівня свідомості, м'язового тону, ступором, пригніченим диханням, температурними дисрегуляціями, гіпер- або гіпотензією та тахікардією. Однак в інших випадках у людей спостерігаються психомоторне збудження, галюцинації, судоми та делірії [12, 21]. У деяких випадках сильна седация потребує захисту дихальних шляхів за допомогою ендотрахеальної інтубації [10, 18, 31]. У дослідженні клінічних наслідків прийому фенібуту в токсикологічному центрі загалом спостерігалось 19,6% випадків інтубації [21]. Існує велика варіабельність доз, що призводять до токсичності, з дозами 3 грами на день протягом 4 днів і гострою дозою 30 грамів, обидві причетні до інтоксикації фенібуту [22, 31]. Як правило, інтоксикація фенібуту зникає протягом 24 годин [23].

Два випадки аналітично підтверженої токсичності фенібуту описані Downes та співавторами [10]. У першому випадку 20-річна жінка звернулася до відділення невідкладної допомоги з порушенням свідомості та маренням під час пробудження. Підтримуючий догляд проводився без втручання. Пацієнтка одужала протягом 24 годин і повідомила про придбання та використання 25 г фенібуту в 3 дозах за день до госпіталізації. Концентрація фенібуту в плазмі становила 29,7 мг/мл. У другому випадку 38-річний чоловік звернувся за невідкладною допомогою з клінічною картиною збудженого марення. Під час госпіталізації було визначено, що пацієнт одночасно вживав фенібут, алкоголь і тетрагідроканабінол. Щоб зменшити його надзвичайне поведінкове збудження, йому протягом наступних 24 годин застосовували сильну седацию, в зв'язку з чим також була проведена інтубація. Наступного дня пацієнт підтвердив рекреаційне вживання фенібуту під час вживання алкоголю. Концентрація фенібуту в плазмі становила 36,5 мг/мл при надходженні та 8,92 мг/мл через 17 годин після цього. У жодному випадку інші токсикологічні дослідження не проводились.

Випадок передбачуваної токсичності описаний у молодого дорослого алкогользалежного чоловіка з депресією [22]. Пацієнта знайшли без свідомості та доставили до реанімації. Обстеження виявило пригнічений рівень свідомості, тоді як показники життєдіяльності та звичайні лабораторні дослідження були в межах норми, а ЕКГ, комп'ютерна томографія та рентгенографія органів грудної клітки були без особливостей. Пацієнт повідомив, що вживав 3 грами фенібуту на день протягом 4 днів. Фенібут був придбаний пацієнтом в Інтернеті, а використання його не було біологічно підтверджено. Вживання будь-яких наркотичних засобів пацієнт заперечував, тест на алкоголь був негативний. Пацієнт приймав терапевтичні дози венлафаксину та міртазапіну, при цьому автори припускають можливу взаємодію або потенціювання між фенібуту і нейролептиками.

У анотації, представлений на щорічній зустрічі Північноамериканського конгресу клінічної токсикології, було представлено 4 випадки передбачуваної токсичності фенібуту, про які було повідомлено в токсикологічний центр, з невеликою кількістю доступних деталей [19]. Усі пацієнти одужали протягом 24 годин.

Sankary та інші 2017 описують випадок 25-річного чоловіка, який звернувся до відділення невідкладної допомоги зі зниженим рівнем свідомості [26]. Друг пацієнта зазначив, що пацієнт використовував таблетки фенібуту для відпочинку, які були придбані в Інтернеті. Пацієнта лікували внутрішньовенними рідинами для посилення виведення, і він покинув лікарню всупереч медичним рекомендаціям.

Li та Madhira описують випадок, коли токсичні ефекти фенібуту та ефекти утримання було важко розрізнити [18]. 24-річний чоловік з анамнезом тривоги та синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю звернувся до відділення невідкладної допомоги з сильним збудженням і психозом. Пацієнт регулярно вживав численні добавки та анаболічні стероїди, а також приймав декстроамфетамін для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. Пацієнт приймав до двадцяти таблеток фенібуту по 250 мг на день протягом попередніх 2 місяців. Токсикологія сечі була негативною, за винятком амфетаміну. Через надзвичайне хвилювання автори припускають, що пацієнт страждав від абстиненції, незважаючи на те, що не зменшив споживання фенібуту, а не від токсичності, яка зазвичай проявляється пригніченням дихання та млявістю [22, 26].

Li та Sundararajan повідомляють про клінічний випадок 44-річного чоловіка, який регулярно приймав 500-1500 мг фенібуту на день, але збільшив дозу через толерантність [17]. Фенібут був придбаний через Інтернет. Пацієнт мав у анамнезі численні випадки госпіталізацій, пов'язаних із передозуванням фенібуту. Він потрапив до лікарні швидкої допомоги у збудженому стані з коливанням рівня свідомості. Незважаючи на фармакотерапію бензодіазепінами, він ставав все більш збудженим, його інтубували та седували. У пацієнта стався гіпертонічний криз і розвинулася пневмонія. На третю добу седація була відмінена, але пацієнт все ще скаржився на деяке занепокоєння та головні болі.

Isoardi та співавтори описують серію клінічних випадків отруєння фенібуту серед п'яти хлопчиків-підлітків [13]. Під час навчання в школі хлопчики проковтнули кілька ковпачків порошку фенібуту, придбаний через Інтернет. У всіх хлопчиків були сильні симптоми збудження. У чотирьох хлопчиків спостерігалися епізоди седації, що змінювалися, у 3 із прогресуванням до коми. Усі пацієнти були інтубовані з метою захисту дихальних шляхів та контролю збудження. Чотири пацієнти були екстубовані без ускладнень протягом 24 годин, тоді як один пацієнт продовжував демонструвати симптоми та був остаточно екстубований через 4 дні.

Застосування фенібуту було підтверджено рідинною хроматографією / квадрупольною часпролітною мас-спектрометрією.

Програма *VigiAccess* ВООЗ здійснює моніторинг використання фенібуту з 2012 року [32]. У 2019 році було зареєстровано 21 побічну реакцію, у 2020 році – 14 побічних реакцій. Три реакції були зареєстровані у першій половині 2021 року. З моменту включення у *VigiAccess* у 2012 році, більшість побічних реакцій фенібуту виникла у чоловіків (83%) у віці 18-44 років (також 83%) в Америці (55%) та Європі (28%), у країнах, де фенібут не схвалений для клінічного використання. Повідомлені побічні реакції в порядку від найвищого до найнижчого були: розлади нервової системи (17); психічні розлади (13); загальні розлади та стан у місці введення (13); травми, отруєння та процедурні ускладнення (9); серцеві розлади (5); розслідування (5); судинні розлади (5); розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини (4); респіраторні, торакальні та середостінні розлади (3); захворювання шкіри та підшкірної клітковини (3); захворювання очей (2); шлунково-кишкові розлади (2); інфекції та інвазії (2); порушення обміну речовин і харчування (2); розлади нирок і сечовивідних шляхів (2); соціальні обставини (1).

У США, де фенібут не схвалений FDA як фармацевтичний препарат, але є законним для вживання, Центр контролю захворювань провів аналіз впливу фенібуту, про який повідомляли токсикологічні центри з 2009 по 2019 рік. Дані про вплив було взято з національної бази даних, яка підтримується Американською асоціацією токсикологічних центрів [11]. Протягом 10-річного періоду було повідомлено про 1320 випадків прийому фенібуту, причому кількість з роками зростала. Згідно зі звітом, побічні ефекти включають сонливість або млявість (29,0%), збудження (30,4%), тахікардію (21,9%) і сплутаність свідомості (21,3%). Кома була зареєстрована в 6,2% випадків, у тому числі у підлітків. У 49,6% випадків мали місце помірних наслідків (тобто без тривалого погіршення). У 12,6% випадків мали місце серйозні наслідки (тобто загрози життю або значної втрати працездатності), при цьому повідомлялося про три летальних випадки. У 29,6% випадків повідомлялося про одночасне вживання наркотичних препаратів в осіб віком до 18 років і в 40,2% випадків у дорослих. При ізольованому вживанні фенібуту, 10,2% випадків були пов'язані з серйозними наслідками, включаючи одну смерть.

У UNODcP повідомлялося про одну смерть дитини чоловічої статі [27]. Дитина проковтнула комбінацію фенібуту, каннабіноїдного агоніста, JWH-081 та потенційно інших речовин.

Нами не було знайдено жодних рандомізованих контрольованих досліджень фенібуту для будь-яких його показань. В огляді, який повідомляв про відкриті випробування, частота побічних ефектів була низькою. Kurats та співавтори підсумували результати 11 клінічних випробувань фенібуту (583 пацієнти) та повідомили, що у 5,66% пацієнтів мали місце побічні ефекти,

причому найчастіше повідомлялося про сонливість (1,89%) [16]. Жоден із звітів про клінічні випробування, які обговорюються в огляді, не доступний англійською мовою, і жоден із рефератів не містить статистичного аналізу, що перешкоджає подальшому аналізу цих досліджень. Також даний звіт містить інформацію про 14 повідомлень про випадки, коли фенібут був придбаний в Інтернеті та використовувався без медичного нагляду та у дозах, вищих за медичні показання. Побічні ефекти в цих тематичних дослідженнях включали серцево-судинні ефекти, безсоння, сильну тривогу та збудження, галюцинації, пригнічений рівень свідомості, зниження м'язового тону, респіраторні ураження, дисрегуляція температури, судоми та марення.

Висновки.

Проведений нами аналіз даних наукової літератури дозволяє частково стверджувати, що фенібут є препаратом безпечним для використання, за умови дотримання дозування та режиму застосування. В той же час, відсутність рандомізованих контрольованих досліджень фенібуту диктує необхідність більш системної незалежної оцінки його безпечності.

Література:

1. Алликметс, Л. Х., Жарковский, А. М., Хуссар, Ю. Т., Нурманд, Л. Б., Лепп, А. Й., & Аренд, Ю. Э. (1983). Изучение хронической токсичности и возможного тератогенного эффекта нового лекарственного вещества фенибута. Заключительный отчет хозяйственной работы № Ф-81/4. Тарту, 176 с.
2. Замах, В. П., Томсонс, У. А., Зиёмелис, К. М., Пейсениекс, А. Э., & Лилье, Э. М. (1981). Технология и промышленное применение производства хлоргидрата β-фенил-γ-аминомасляной кислоты (фенибута). *Тезисы доклада симпозиума: Фенибут и замещение гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирромидонов (Рига-Олайн)*, 13–18.
3. Мехилане, Л. С., Алликметс, Л. Х. (1982). Острая токсичность хлоргидрата β-фенил-γ-аминомасляной кислоты. *Тезисы доклада конференции: Разработка и исследование новых лекарственных препаратов (Рига)*, 25–28.
4. Мехилане, Л. С., Ряго, Л. К., & Алликметс, Л. Х. (1990). Фармакология и клиника фенибута. Тарту, 156 с.
5. Мехилане, Л. С., Томсонс, У. А., Зиёмелис, К. М. & Лилье, Э. М. (1985). Токсикологический паспорт фенибута. Тарту, 65 с.
6. Ряго, Л. К. & Зиёмелис, К. М. (1982). Влияние хлоргидрата β-фенил-γ-аминомасляной кислоты на беременность и плод в эксперименте. *Тезисы доклада конференции: Разработка и исследование новых лекарственных препаратов (Рига)*, 42–45.
7. Шашкина, Л. Ф., & Цариченко, Г. В. (1976). Токсикологическое изучение фенибута и его полупродуктов. Заключительный отчет по хозяйственному. Тарту, 176 с.
8. Ahuja, T., Mgbako, O., Katzman, C., & Grossman, A. (2018). Phenibut (β-Phenyl-γ-aminobutyric Acid) Dependence and Management of Withdrawal: Emerging Nootropics of Abuse. *Case reports in psychiatry*, 2018, 9864285. <https://doi.org/10.1155/2018/9864285>
9. Dambrova, M., Zvejniece, L., Liepinsh, E., Cirule, H., Zharkova, O., Veinberg, G., & Kalvinsh, I. (2008). Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut. *European journal of pharmacology*, 583(1), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.015>
10. Downes, M. A., Berling, I. L., Mostafa, A., Grice, J., Roberts, M. S., & Isbister, G. K. (2015). Acute behavioural disturbance associated with phenibut purchased via an internet supplier. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(7), 636–638. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059945>

11. Graves, J. M., Dilley, J., Kubsad, S., & Liebelt, E. (2020). Notes from the Field: Phenibut Exposures Reported to Poison Centers - United States, 2009-2019. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(35), 1227–1228. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935a5>
12. Hardman, M. I., Sprung, J., & Weingarten, T. N. (2019). Acute phenibut withdrawal: A comprehensive literature review and illustrative case report. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 19(2), 125–129. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.4008>
13. Isoardi, K. Z., Kulawickrama, S., & Isbister, G. K. (2020). Severe phenibut poisoning: An adolescent case cluster. *Journal of paediatrics and child health*, 56(2), 330–331. <https://doi.org/10.1111/jpc.14605>
14. Joshi, Y. B., Friend, S. F., Jimenez, B., & Steiger, L. R. (2017). Dissociative Intoxication and Prolonged Withdrawal Associated With Phenibut: A Case Report. *Journal of clinical psychopharmacology*, 37(4), 478–480. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000731>
15. Jouney E. A. (2019). Phenibut (β-Phenyl-γ-Aminobutyric Acid): an Easily Obtainable "Dietary Supplement" With Propensities for Physical Dependence and Addiction. *Current psychiatry reports*, 21(4), 23. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1009-0>
16. Kupats, E., Vrublevska, J., Zvejniece, B., Vavers, E., Stelfa, G., Zvejniece, L., & Dambrova, M. (2020). Safety and Tolerability of the Anxiolytic and Nootropic Drug Phenibut: A Systematic Review of Clinical Trials and Case Reports. *Pharmacopsychiatry*, 53(5), 201–208. <https://doi.org/10.1055/a-1151-5017>
17. Li, C. K., & Sundararajan, K. (2015). An Uncommon Case of Phenibut Toxicity in an Intensive Care Unit. *International Journal of Medical and Pharmaceutical Case Reports*, 5(5), 1–6. <https://doi.org/10.9734/IJMPCR/2015/21689>
18. Li, W., & Madhira, B. (2017). Phenibut (β-Phenyl-γ-Aminobutyric Acid) Psychosis. *American journal of therapeutics*, 24(5), e639–e640. <https://doi.org/10.1097/MJT.00000000000000618>
19. Marraffa, J. M., Nacca, N. E., Stork, C. M., & Hodgman, M. J. (2014). Phenibut: One poison center's experience. In *Clinical Toxicology*, 52(7), 736–737.
20. Mash, J. E., & Leo, R. J. (2020). Phenibut: A Novel Nootropic With Abuse Potential. *The primary care companion for CNS disorders*, 22(4), 19102587. <https://doi.org/10.4088/PCC.19102587>
21. McCabe, D. J., Bangh, S. A., Arens, A. M., & Cole, J. B. (2019). Phenibut exposures and clinical effects reported to a regional poison center. *The American journal of emergency medicine*, 37(11), 2066–2071. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.044>
22. O'Connell, C. W., Schneir, A. B., Hwang, J. Q., & Cantrell, F. L. (2014). Phenibut, the appearance of another potentially dangerous product in the United States. *The American journal of medicine*, 127(8), e3–e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.029>
23. Owen, D. R., Wood, D. M., Archer, J. R., & Dargan, P. I. (2016). Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug and alcohol review*, 35(5), 591–596. <https://doi.org/10.1111/dar.12356>
24. Penzak, S. R., & Bulloch, M. (2024). Phenibut: Review and Pharmacologic Approaches to Treating Withdrawal. *Journal of clinical pharmacology*, 10.1002/jcph.2414. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jcph.2414>
25. Rāgo, L., Kiiwet, R. A., Adojaan, A., Harro, J., & Allikmets, L. (1990). Stress-protection action of beta-phenyl(GABA): involvement of central and peripheral type benzodiazepine binding sites. *Pharmacology & toxicology*, 66(1), 41–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00699.x>
26. Sankary, S., Canino, P., & Jackson, J. (2017). Phenibut overdose. *The American journal of emergency medicine*, 35(3), 516.e1–516.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.067>
27. UNODC. (2021). UNODC Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>

28. VanDreese, B., Holland, A., & Murray, A. (2022). Chronic Phenibut Use: Symptoms, Severe Withdrawal, and Recovery. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 121(1), E1–E4.
29. Vavers, E., Zvejniece, L., Svalbe, B., Volska, K., Makarova, E., Liepinsh, E., Rizhanova, K., Liepins, V., & Dambrova, M. (2016). The neuroprotective effects of R-phenibut after focal cerebral ischemia. *Pharmacological research*, 113(Pt B), 796–801. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.013>
30. Weleff, J., Kovacevich, A., Burson, J., Nero, N., & Anand, A. (2023). Clinical Presentations and Treatment of Phenibut Toxicity and Withdrawal: A Systematic Literature Review. *Journal of addiction medicine*, 17(4), 407–417. <https://doi.org/10.1097/ADM.00000000000001141>
31. Wong, A., Little, M., Caldicott, D., Easton, C., Andres, D., & Greene, S. L. (2015). Analytically confirmed recreational use of Phenibut (β -phenyl- γ -aminobutyric acid) bought over the internet. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(7), 783–784. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059944>
32. World Health Organization. (2021). Pre-Review Report: PHENIBUT. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/phenibut-critical-review-report>

References:

1. Allykmets, L. Kh., Zharkovskiy, A. M., Khussar, Yu. T., Nurmand, L. B., Lepp, A. Y., & Arend, Yu. Э. (1983). Yzuchenye khronycheskoi toksychnosti y vozmozhnoho teratohennoho effekta novoho lekarstvennogo veshchestva fenybuta. Zakliuchytelnyi otchyyot khozdohovornoj raboty № A-81/4. Tartu, 176 s.
2. Zamakh, V. P., Tomsons, U. A., Zyemelys, K. M., Peisenyeys, A. Э., & Lyle, Э. M. (1981). Tekhnolohiya y promyshlennoe pryomenenye proyzvodstva khlorhydrata β -fenyl- γ -amynomaslianoi kysloty (fenybuta). *Tezysy doklada sympozyuma: Fenybut y zameshchenye hamma-amynomaslianoi kysloty y alfa-pyrromydonov (Ryha-Olaine)*, 13–18.
3. Mekhylane, L. S., Allykmets, L. Kh. (1982). Ostraiia toksychnost khlorhydrata β -fenyl- γ -amynomaslianoi kysloty. *Tezysy doklada konferentsyy: Razrabotka y yssledovanye novykh lekarstvennykh preparatov (Ryha)*, 25–28.
4. Mekhylane, L. S., Riaho, L. K., & Allykmets, L. Kh. (1990). Farmakolohiya y klynyka fenybuta. Tartu, 156 s.
5. Mekhylane, L. S., Tomsons, U. A., Zyemelys, K. M. & Lyle, Э. M. (1985). Toksykolohycheskyi pasport fenybuta. Tartu, 65 s.
6. Riaho, L. K. & Zyemelys, K. M. (1982). Vlyanye khlorhydrata β -fenyl- γ -amynomaslianoi kysloty na beremennost y plod v eksperymente. *Tezysy doklada konferentsyy: Razrabotka y yssledovanye novykh lekarstvennykh preparatov (Ryha)*, 42–45.
7. Shashkyna, L. F., & Tsarychenko, H. V. (1976). Toksykolohycheskoe yzuchenye fenybuta y eho poluproduktov. Zakliuchytelnyi otchyot po khozdohovoru. Tartu, 176 s.
8. Ahuja, T., Mgbako, O., Katzman, C., & Grossman, A. (2018). Phenibut (β -Phenyl- γ -aminobutyric Acid) Dependence and Management of Withdrawal: Emerging Nootropics of Abuse. *Case reports in psychiatry*, 2018, 9864285. <https://doi.org/10.1155/2018/9864285>
9. Dambrova, M., Zvejniece, L., Liepinsh, E., Cirule, H., Zharkova, O., Veinberg, G., & Kalvinsh, I. (2008). Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut. *European journal of pharmacology*, 583(1), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.015>
10. Downes, M. A., Berling, I. L., Mostafa, A., Grice, J., Roberts, M. S., & Isbister, G. K. (2015). Acute behavioural disturbance associated with phenibut purchased via an internet supplier. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(7), 636–638. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059945>

11. Graves, J. M., Dilley, J., Kubsad, S., & Liebelt, E. (2020). Notes from the Field: Phenibut Exposures Reported to Poison Centers - United States, 2009-2019. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(35), 1227–1228. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935a5>
12. Hardman, M. I., Sprung, J., & Weingarten, T. N. (2019). Acute phenibut withdrawal: A comprehensive literature review and illustrative case report. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 19(2), 125–129. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.4008>
13. Isoardi, K. Z., Kulawickrama, S., & Isbister, G. K. (2020). Severe phenibut poisoning: An adolescent case cluster. *Journal of paediatrics and child health*, 56(2), 330–331. <https://doi.org/10.1111/jpc.14605>
14. Joshi, Y. B., Friend, S. F., Jimenez, B., & Steiger, L. R. (2017). Dissociative Intoxication and Prolonged Withdrawal Associated With Phenibut: A Case Report. *Journal of clinical psychopharmacology*, 37(4), 478–480. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000731>
15. Jouney E. A. (2019). Phenibut (β -Phenyl- γ -Aminobutyric Acid): an Easily Obtainable "Dietary Supplement" With Propensities for Physical Dependence and Addiction. *Current psychiatry reports*, 21(4), 23. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1009-0>
16. Kupats, E., Vrublevska, J., Zvejniece, B., Vavers, E., Stelfa, G., Zvejniece, L., & Dambrova, M. (2020). Safety and Tolerability of the Anxiolytic and Nootropic Drug Phenibut: A Systematic Review of Clinical Trials and Case Reports. *Pharmacopsychiatry*, 53(5), 201–208. <https://doi.org/10.1055/a-1151-5017>
17. Li, C. K., & Sundararajan, K. (2015). An Uncommon Case of Phenibut Toxicity in an Intensive Care Unit. *International Journal of Medical and Pharmaceutical Case Reports*, 5(5), 1–6. <https://doi.org/10.9734/IJMPCR/2015/21689>
18. Li, W., & Madhira, B. (2017). Phenibut (β -Phenyl- γ -Aminobutyric Acid) Psychosis. *American journal of therapeutics*, 24(5), e639–e640. <https://doi.org/10.1097/MJT.00000000000000618>
19. Marraffa, J. M., Nacca, N. E., Stork, C. M., & Hodgman, M. J. (2014). Phenibut: One poison center's experience. In *Clinical Toxicology*, 52(7), 736–737.
20. Mash, J. E., & Leo, R. J. (2020). Phenibut: A Novel Nootropic With Abuse Potential. *The primary care companion for CNS disorders*, 22(4), 19102587. <https://doi.org/10.4088/PCC.19102587>
21. McCabe, D. J., Bangh, S. A., Arens, A. M., & Cole, J. B. (2019). Phenibut exposures and clinical effects reported to a regional poison center. *The American journal of emergency medicine*, 37(11), 2066–2071. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.044>
22. O'Connell, C. W., Schneir, A. B., Hwang, J. Q., & Cantrell, F. L. (2014). Phenibut, the appearance of another potentially dangerous product in the United States. *The American journal of medicine*, 127(8), e3–e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.029>
23. Owen, D. R., Wood, D. M., Archer, J. R., & Dargan, P. I. (2016). Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug and alcohol review*, 35(5), 591–596. <https://doi.org/10.1111/dar.12356>
24. Penzak, S. R., & Bulloch, M. (2024). Phenibut: Review and Pharmacologic Approaches to Treating Withdrawal. *Journal of clinical pharmacology*, 10.1002/jcph.2414. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jcph.2414>
25. Rågo, L., Kiiwet, R. A., Adojaan, A., Harro, J., & Allikmets, L. (1990). Stress-protection action of beta-phenyl(GABA): involvement of central and peripheral type benzodiazepine binding sites. *Pharmacology & toxicology*, 66(1), 41–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00699.x>
26. Sankary, S., Canino, P., & Jackson, J. (2017). Phenibut overdose. *The American journal of emergency medicine*, 35(3), 516.e1–516.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.067>
27. UNODC. (2021). UNODC Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>

28. VanDreese, B., Holland, A., & Murray, A. (2022). Chronic Phenibut Use: Symptoms, Severe Withdrawal, and Recovery. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 121(1), E1–E4.
29. Vavers, E., Zvejniece, L., Svalbe, B., Volska, K., Makarova, E., Liepinsh, E., Rizhanova, K., Liepins, V., & Dambrova, M. (2016). The neuroprotective effects of R-phenibut after focal cerebral ischemia. *Pharmacological research*, 113(Pt B), 796–801. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.013>
30. Weleff, J., Kovacevich, A., Burson, J., Nero, N., & Anand, A. (2023). Clinical Presentations and Treatment of Phenibut Toxicity and Withdrawal: A Systematic Literature Review. *Journal of addiction medicine*, 17(4), 407–417. <https://doi.org/10.1097/ADM.000000000000000000001141>
31. Wong, A., Little, M., Caldicott, D., Easton, C., Andres, D., & Greene, S. L. (2015). Analytically confirmed recreational use of Phenibut (β -phenyl- γ -aminobutyric acid) bought over the internet. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(7), 783–784. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059944>
32. World Health Organization. (2021). Pre-Review Report: PHENIBUT. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/phenibut-critical-review-report>