

# Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний  
медичний журнал  
Запорізького державного  
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.  
Виходить один раз на 4 місяці.  
Свідоцтво про реєстрацію  
КВ №21498-11298ПР  
від 04.08.2015 р.  
Передплатний індекс – 86298.

#### Атестований

як наукове фахове видання  
України категорії «Б», в якому  
можуть публікуватися результати  
дисертаційних робіт доктора  
філософії, доктора та кандидата наук.  
Галузь знань – охорона здоров'я (22);  
спеціальності: фармація,  
промислова фармація – 226,  
медицина – 222  
(Наказ МОН України  
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

#### Журнал включений

до міжнародних  
наукометричних баз даних.  
Статті, що надходять до журналу,  
рецензуються за процедурою  
Double-blind.  
Електронні копії опублікованих  
статей передаються  
до Національної бібліотеки  
ім. Вернадського для вільного  
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



#### Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ  
протокол № 7 від 18.02.2020 р.  
Підписано до друку  
24.02.2020 р.

#### Редакція:

Начальник редакційно-видавничого  
відділу В.М. Миклашевський  
Літературний редактор  
О.С. Савеленко  
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,  
А.М. Писарєва

#### Адреса редакції і видавця:

69035, Україна, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

#### Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18,  
тел. (061) 220-42-29.  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x841/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 2/20.

Том 13, № 1(32), січень – квітень 2020 р.

## Редакційна колегія

### Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

### Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

### Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)

проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)

проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)

д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)

академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джєннарò Паганò (Неаполь, Італія)

проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)

проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

проф. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка Казахстан)

## Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

### Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)

L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)

Roland Frankenberger (Memphis, USA)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)

V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)

E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

## Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 1 January – April 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Ставицький В. В., Носуленко І. С., Портна О. О., Швець В. М., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І.**

Заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазино-)[с]хіназоліни – перспективний клас інгібіторів ліпоксигенази

**Сафонов А. А., Невмивака А. В.**

Синтез нових похідних 3-(2-бромфеніл)-4-заміщених-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів

**Глазунова Т. В.**

Синтез і структура солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти

**Галстян А. Г., Бушуєв А. С., Котова В. В., Демченко О. О.**

Озонолітичний синтез ацетофенону – напівпродукту для виготовлення лікарських препаратів заспокійливої дії

**Карпенко Ю. В., Панасенко Т. В., Генчева В. І., Карпун Є. О., Ярова М. Д.**

Дослідження кінетики реакції естерифікації монохлороцтової кислоти

**Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко М. В., Бігдан О. А.**

Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазолів *in silico* методами

**Кльосова К. Г., Мєдведєва К. П., Васюк С. О., Бушуєва І. В.**

Спектрофотометричне визначення трифузолу субстанції у ветеринарному супозиторії

**Одинцова В. М., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Кокітко В. І.**

Порівняльна хромато-мас-спектроскопія настоянок валеріани пагононосної

**Миґа М. М., Кошовий О. М., Гамуля О. В., Верховодова Ю. В., Кіресєв І. В., Комісаренко А. М.**

Порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *Salvia verticillata* та *Salvia officinalis* для встановлення перспективи створення нового лікарського засобу

**Дуюн І. Ф., Мазулін О. В., Опрошанська Т. В.**

Дослідження анатомічної будови надземних органів *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka

**Данукало М. В., Ганчева О. В.**

Ізоформний профіль ферменту NOS у структурі солітарно-вагального комплексу щурів при артеріальній гіпертензії різного ґенезу

**Фарат О. К., Варениченко С. А., Марков В. І.**

Прогноз біологічної активності похідних спірохіназолонів як інгібіторів протеїнкіназ FGFR1 і CK2

## ORIGINAL RESEARCH

**4 Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Portna O. O., Shvets V. M., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I.**

Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines – a promising class of lipoxygenase inhibitors

**11 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.**

Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones derivatives

**17 Hlazunova T. V.**

Synthesis and structure of salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid

**23 Halstian A. H., Bushuiev A. S., Kotova V. V., Demchenko O. O.**

The ozonolytic synthesis of acetophenone – a by-product for the production of drugs of calming effect.

**31 Karpenko Yu. V., Panasenko T. V., Hencheva V. I., Karpun Ye. O., Yarova M. D.**

Research kinetics of the monochloroacetic acid esterification

**38 Karpun Ye. O., Karpenko Yu. V., Parchenko M. V., Bihdan O. A.**

Molecular docking and bioavailability of S-alkyl derivatives 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and -(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl))thio)methyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole *in silico* methods

**46 Klosova K. H., Miedvedieva K. P., Vasiuk S. O., Bushuieva I. V.**

Spectrophotometric determination of a substance trifusol in a veterinary suppository

**51 Odyntsova V. M., Korniiievskaya V. H., Korniiievskiy Yu. I., Kokitko V. I.**

Comparative chromato-mass spectroscopy studies on tinctures of *Valeriana stolonifera* Czern.

**61 Myha M. M., Koshovyi O. M., Hamulia O. V., Verkhovodova Yu. V., Kireiev I. V., Komisarenko A. M.**

Comparative pharmacognostic and pharmacological study of *Salvia verticillata* and *Salvia officinalis* leaves to establish the prospect of creating a new medicines

**72 Duyun I. F., Mazulin O. V., Oproshanska T. V.**

Study of the anatomical structure of the herbal raw materials of *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka

**78 Danukalo M. V., Hancheva O. V.**

Isoform profile of NOS enzyme in structure of rats' solitary-vagal complex in arterial hypertension of various origin

**84 Farat O. K., Varenychenko S. A., Markov V. I.**

Prediction of biological activity of spiroquinazolone derivatives as protein kinase inhibitors FGFR1 and CK2



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Набока Ю. М., Зубицька Н. П., Зупанець І. А., Шебеко С. К., Отришко І. А.**

Дослідження впливу фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» на ультраструктуру хряща щурів із системним стероїдним артрозом

**Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Німенко Г. Р., Моряк З. Б.**

Вибір допоміжних речовин для отримання сублінгвальних таблеток гліцину з тіотриазоліном методом прямого пресування Повідомлення 1. Вивчення впливу допоміжних речовин на насипну густина, насипну густина після усадки, текучість і кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотриазоліном

**Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладішев В. В.**

Дослідження впливу поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

**Зарічна Т. П., Британова Т. С., Райкова Т. С., Кнш Є. Г.**

Дослідження мотивації фармацевтичних працівників аптечних закладів

**Алексєєв О. Г.**

Фармацевтичний сектор України: сучасний стан правового регулювання

**Будняк Л. І., Диня Є. Ю.**

Дослідження асортименту препаратів для лікування хронічного обструктивного захворювання легень на фармацевтичному ринку України

**Маганова Т. В., Ткаченко Н. О.**

Аналіз ринку протизаплідних лікарських засобів у контексті фармацевтичної безпеки

**Бушуєва І. В., Борисенко Н. М.**

Ритейл ветеринарних імунобіологічних препаратів на українському ринку ветеринарних вакцин

**Блавт О. З., Корягін В. М., Дорошенко Е. Ю., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Гурєєва А. М., Черненко О. Є., Олійник М. О.**

Контроль фізичних станів студентів спеціальних медичних груп із порушеннями опорно-рухового апарату як передумова розробки програм фізичної терапії

**Масленніков С. О., Головаха М. Л., Дорошенко Е. Ю., Малахова С. М., Пузік С. Г., Левченко Л. І., Гурєєва А. М., Олійник М. О.**

Особливості фізичної терапії пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба зі зміцненням капсульно-зв'язкових структур

## ОГЛЯДИ

**Самура Б. Б., Панасенко М. О.**

Серцево-судинні ускладнення поліхіміотерапії множинної мієломи: сучасні напрями в діагностиці

## ORIGINAL RESEARCH

**91 Naboka Yu. M., Zubytska N. P., Zupanets I. A., Shebeko S. K., Otrishko I. A.**

Study of the effect of phytocomposition based on the drug "Arthritan" on the ultrastructure of cartilage in rats with systemic steroid arthritis

**98 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Nimenko H. R., Moriak Z. B.**

The choice of auxiliary substances to obtain sublingual glycine tablets with thiotriazoline with direct compaction method Reporting 1. Study of the influence of excipients on the bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity and the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline

**105 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V.**

Study of surfactants influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

**109 Zarichna T. P., Brytanova T. S., Raikova T. S., Knysh Ye. H.**

Research on the motivation of pharmaceutical workers in pharmacies

**115 Aleksieiev O. H.**

Ukraine pharmaceutical sector: current state of legal regulation

**122 Budniak L. I., Dynia Ye. Yu.**

Investigation of the assortment of medicines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine

**128 Mahanova T. V., Tkachenko N. O.**

Analysis of contraceptive drugs market in the context of pharmaceutical safety

**137 Bushuieva I. V., Borysenko N. M.**

Retail of veterinary immunobiological preparations on the Ukrainian market of veterinary vaccines

**147 Blavt O. Z., Koriahin V. M., Doroshenko E. Yu., Levchenko L. I., Puzik S. H., Hurieieva A. M., Chernenko O. Ye., Oliinyk M. O.**

Control of physical conditions of students of special medical groups with disorders of the musculoskeletal system as a prerequisite for the development of programs of physical therapy

**156 Maslennikov S. O., Holovakha M. L., Doroshenko E. Yu., Malakhova S. M., Puzik S. H., Levchenko L. I., Hurieieva A. M., Oliinyk M. O.**

Features of physical therapy of patients after endoprosthetic with the strengthening of capsule-ligamentous structures

## REVIEW

**164 Samura B. B., Panasenko M. O.**

Cardiovascular events after polychemotherapy of multiple myeloma: modern ways to diagnostics



# Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines – a promising class of lipoxygenase inhibitors

V. V. Stavytskyi<sup>A-D</sup>, I. S. Nosulenko<sup>C</sup>, O. O. Portna<sup>B</sup>, V. M. Shvets<sup>D</sup>, O. Yu. Voskoboinik<sup>A</sup>, S. I. Kovalenko<sup>E,F</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The modern strategy of potential biologically active molecules search (“drug-design”) is based on several innovation approaches. The method of high throughput biological screening and method of molecular modeling deserves the most attention among such approaches. Lipoxygenase (LOX) is one of the most perspective biological target for the substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines. So, molecular docking towards LOX and enzyme activating activity was investigated.

**The aim:** Directed search of potential inhibitors of lipoxygenases among the unknown pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines with the use of molecular docking and *in vitro* high throughput screening.

**Materials and methods.** The research of lipoxygenase activity has been conducted for a number of original pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines. Standard software was used for molecular docking and “drug-like” criteria research. Sodium letinate was used as a substrate to study soybean LOX enzyme activating activity.

**Results.** The results of molecular docking have shown, that substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines reveal a strong affinity toward LOX. The main types of interactions with aminoacid residues of mentioned the enzyme were identified. The conducted researches showed, that the substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[2,3-c]quinazolines had the highest soybean LOX inhibition activity. Compounds with a fluorine atom and a 2-thienyl moiety in the structure revealed the highest activity inhibiting lipoxygenase by 36.33 % and 39.83 % respectively. The increased lipophilicity of triazine derivatives promotes a higher ability to inhibit soybean LOX, whereas, for triazole derivatives, which have lower molecular weight, an inverse relation is observed.

**Conclusions.** The research of the substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines inhibition ability of soybean LOX as one of the possible mechanisms of their activity is proved and conducted. It is shown, that their lipoxygenase activity depends on lipophilicity and is defined by the availability of donor-acceptor fragments in the molecule, that is capable to form hydrogen and other types of interaction. The specified results are strong arguments for their further study as promising anti-inflammatory agents.

## Заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназоліни – перспективний клас інгібіторів ліпоксигенази

В. В. Ставицький, І. С. Носуленко, О. О. Портна, В. М. Швець, О. Ю. Воскобойнік, С. І. Коваленко

Сучасна стратегія пошуку потенційних біологічноактивних молекул заснована на низці інноваційних підходів, серед них на особливу увагу заслуговують методи високоефективного біологічного скринінгу та молекулярного моделювання. Одна з перспективних біологічних мішеней для ряду заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназолінів – ліпоксигеназа (ЛОГ), щодо якої здійснили молекулярний докінг та експериментально дослідили ензим-активувальну активність.

**Мета роботи** – спрямований пошук потенційних інгібіторів ЛОГ серед невідомих піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназолінів, використовуючи молекулярний докінг і високоефективний скринінг *in vitro*.

**Матеріали та методи.** Для досліджень обрали ряд заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназолінів. Для молекулярного докінгу та визначення відповідності критеріям «лікоподібності» використали стандартне програмне забезпечення. Дослідження ензим-активувальної активності здійснили на соєвій ЛОГ з використанням натрію ленолінату як субстрату.

**Результати.** Здійснили докінгове дослідження заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназолінів. З'ясували, що цей клас сполук має суттєву спорідненість до ЛОГ. Визначили основні типи взаємодій з амінокислотними залишками цього ферменту. Дослідження щодо інгібування соєвої ЛОГ показали, що серед сполук, що досліджували, найбільш активними були заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазіно[2,3-с]хіназолінів. Серед них найвищу інгібувальну активність мають сполуки з атомом Флуору та 2-тієнільним фрагментом у молекулі (36,33 % та 39,83 % відповідно). Зі збільшенням ліпофільності здатність похідних тріазіну до інгібування соєвої ЛОГ збільшується, а для похідних тріазолу, які мають значно меншу молекулярну масу, спостерігали зворотну залежність.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198109>

UDC 547.792:856:577.15

DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198109

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 4–10

**Key words:** drug discovery, pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines, molecular docking, lipoxygenase activity.

\*E-mail: v.v.stavytskyi@gmail.com

Received: 06.12.2019 // Revised: 16.12.2019 // Accepted: 20.12.2019

**Висновки.** Обґрунтували та дослідили заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназолінів щодо здатності інгібування соєвої ЛОГ як один із можливих механізмів дії. Їхня ліпоксигеназна активність залежить від ліпофільності та визначається наявністю в молекулі донорно-акцепторних фрагментів, що здатні до утворення водневих зв'язків та інших типів взаємодій. Результати дослідження – вагомий аргумент для вивчення цих сполук надалі як перспективних протизапальних агентів.

**Ключові слова:** розробка лікарських засобів, піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазіно-)[с]хіназоліни, молекулярний докінг, ліпоксигеназна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 4–10**

### Замещенные пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолины – перспективный класс ингибиторов липоксигеназы

В. В. Ставицкий, И. С. Носуленко, Е. А. Портная, В. Н. Швец, А. Ю. Воскобойник, С. И. Коваленко

Современная стратегия поиска потенциальных биологически активных веществ основана на ряде инновационных подходов, среди которых особого внимания заслуживают методы высокоэффективного биологического скрининга и молекулярного моделирования. Одна из перспективных биологических мишеней для ряда замещенных пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолинов – липоксигеназа (ЛОГ), по отношению к которой проведен молекулярный докинг и экспериментально исследована энзим-активирующая активность.

**Цель работы** – направленный поиск потенциальных ингибиторов ЛОГ среди неизвестных пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолинов с использованием молекулярного докинга и высокоэффективного скрининга *in vitro*.

**Материалы и методы.** Для исследований отобран ряд замещенных пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолинов. Для молекулярного докинга и критериев «лекарствоподобия» использовано стандартное программное обеспечение. Исследование энзим-активирующей активности проведено на соевой ЛОГ с использованием натрий ленолината в качестве субстрата.

**Результаты.** Замещенные пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолин подвергнуты докинговому исследованию, которое показало, что этот класс соединений имеет значительную аффинность к ЛОГ. Определены основные типы взаимодействий с аминокислотными остатками указанного фермента. Исследования по ингибированию соевой ЛОГ показали, что среди изучаемых соединений наиболее активными оказались замещенные пирроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолины. Среди них наиболее высокое ингибирующее действие проявляют соединения с атомом фтора и 2-тиенильным фрагментом в молекуле (36,33 % и 39,83 % соответственно). С увеличением липофильности способность производных триазина к ингибированию соевого ЛОГ увеличивается, а для производных триазола, которые имеют значительно меньшую молекулярную массу, отмечена обратная зависимость.

**Выводы.** Обосновано и проведено исследование замещенных пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолинов на способность ингибировать соевую ЛОГ как один из возможных механизмов действия. Их липоксигеназная активность зависит от липофильности и определяется наличием в молекуле донорно-акцепторных фрагментов, способных к образованию водородной связи и других типов взаимодействий. Результаты являются весомым аргументом для их дальнейшего изучения как перспективных противовоспалительных агентов.

**Ключевые слова:** разработка лекарственных средств, пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хиназолины, молекулярный докинг, липоксигеназная активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С.4–10**

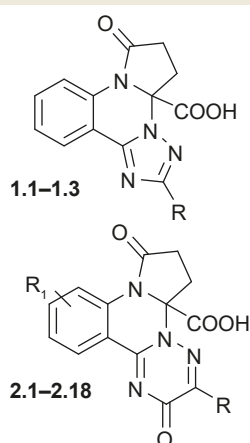
The modern strategy of potential biologically active molecules search (“drug-design”) underwent significant changes and became the most important part of modern medical chemistry [1–3]. Now it is based on several innovation approaches, such as virtual screening, combinatory chemistry, high throughput screening, molecular modeling, fragment-oriented design, optimization of the leading structure, etc. Among the above-mentioned approaches, the method of high throughput biological screening deserves the most attention. This method allows estimating activity of many compounds against a known biological target in short terms. Structures of biological targets are known. With the help of them, the molecular mechanism of interaction of the ligand with protein could be explained. So, they are used for molecular docking [4–6]. Protein three-dimensional structure (at the current stage of technology development, as a rule conformationally rigid) and structure of ligand (the known inhibitor and synthesized compound) are used as a starting information for docking. The optimal ligand conformation

with a specific binding energy value for the biological target is the docking result. Using this results perspective objects for further high throughput screening could be revealed. In view of many approximations, the binding energy does not always correlate with the relevant experimental data. However, it gives an understanding of the mechanism and ligand activity efficiency.

Throughout the directed search investigations of biologically active compounds among quinazoline derivatives and its condensed analogs [7–16], we have used the above-mentioned strategy. Lipoxygenase (LOX) was used as a biological target. Especially, considering that LOX part in many pathological conditions formation, such as chronic inflammations, allergy, asthma, some cancer types, cardiovascular diseases, etc [17].

#### Aim

So, the purpose of work is the directed search of lipoxygenases potential inhibitors among the unknown pyrrolo[1,2-а]



- 1.1** R = Me; **1.2** R = Ph; **1.3** R = 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**2.1** R = Me, R<sub>1</sub> = H; **2.2** R = Ph, R<sub>1</sub> = H;  
**2.3** R = 4-MePh, R<sub>1</sub> = H; **2.4** R = 4-EtPh, R<sub>1</sub> = H;  
**2.5** R = 4-*i*-PrPh, R<sub>1</sub> = H; **2.6** R = 4-*t*-BuPh, R<sub>1</sub> = H;  
**2.7** R = 4-ETOPh, R<sub>1</sub> = H; **2.8** R = Ph, R<sub>1</sub> = 12-Me;  
**2.9** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> = 10-Me; **2.10** R = Ph, R = 11-F;  
**2.11** R = Ph, R<sub>1</sub> = 12-F; **2.12** R = Ph, R<sub>1</sub> = 11,12-F;  
**2.13** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> = 11,12-F; **2.14** R = Ph, R<sub>1</sub> = 12-Cl;  
**2.15** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> = 12-Cl; **2.16** R = Ph, R<sub>1</sub> = 12-Br;  
**2.17** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> = 12-Br; **2.18** R = thienyl-2, R<sub>1</sub> = H.

**Fig. 1.** The basic structure of pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines.

[1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines with the molecular docking usage and *in vitro* highly effective screening.

## Materials and methods

The research of lipoxygenase activity has been conducted for a number of original pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines **1.1–1.3**, **2.1–2.18** (Fig. 1), which were synthesized at the Department of Organic and Bioorganic Chemistry of the Zaporizhzhia state medical university (the Head of the Department, Dr.hab., Professor, S. I. Kovalenko). The features of the structures of the synthesized compounds were evaluated by IR-, NMR spectroscopy, and chromatography-mass spectrometry and were discussed in detail [18].

**Molecular docking.** The research was conducted by flexible molecular docking, as an approach of finding molecules with affinity to a specific biological target. Macromolecules from Protein Data Bank (PDB) were used as biological targets, namely LOX (soybean) enzyme in complex with protocatechuic acid (PDB ID – 1N8Q) [19]. The choice of biological targets was due to the literature on the mechanism of anti-inflammatory drug action [17].

**Ligand preparation.** Substances were drawn using Marvin-Sketch 19.24 and saved in mol format [20]. After that, they were optimized by program Chem3D, using the molecular mechanical MM2 algorithm and saved as pdb-files. Molecular mechanics was used to producing more realistic geometry values for the majority of organic molecules, owing to the fact of being highly parameterized. Using AutoDockTools-1.5.6 pdb-files were converted into PDBQT, the number of active torsions was set as default [21].

**Protein preparation.** PDB files were downloaded from the protein data bank. Discovery Studio v 19.1.0.18287 was used to delete water molecules and ligands. Structures of proteins were saved as pdb-files [22]. In AutoDockTools-1.5.6 polar hydrogens were added and saved as PDBQT. Grid box was set as following: center\_x = 18.370, center\_y = -52.296, center\_z = 53.949, size\_x = 18, size\_y = 16, size\_z = 16 for COX-2 (3LN1); center\_x = 32.978, center\_y = -44.488, center\_z = -3.760, size\_x = 16, size\_y = 16, size\_z = 16 for

COX-1 (3N8Y). Vina was used to carry docking [15]. For visualization Discovery Studio v 19.1.0.18287 was used.

**Lipinski's rule of five.** Drug-like characteristics (Log P, molecular polar surface area, number of non-hydrogens, number of hydrogen bond acceptors (groups N and O), number of hydrogen bond donors (groups NH and OH) and number of rotatable bonds) were evaluated and optimized using an electronic resource [23].

**Soybean LOX inhibition study in vitro.** *In vitro* study was evaluated as it was reported previously [24,25]. To 3.880 ml of borate buffer, 40 μl 2 × 10<sup>-5</sup> w/v solution of LOX in the buffer and 40 μl of 100 μM studied compound (or nordihydroguaiaretic acid (NDGA)) solution were added. The formed mixture was shaken and incubated at ambient temperature for 5 min. After incubation, the 40 μl of 0.01 M solution of sodium linoleate was added. After 20 min. incubated at ambient temperature absorption at 234 nm was recovered. The results are calculated by the formula:

$$\text{LOX inhibiting activity, \%} = \frac{(A_{\text{control}} - A_{\text{test compound}})}{A_{\text{control}}} \times 100 \%$$

## Results

The results of molecular docking have shown, that substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**1.1–1.3**) have a strong affinity for LOX (Table 1). So, their affinity is much higher, than protocatechuic acid has, a known LOX inhibitor. However, their binding energy is weaker than NDGA, which is used as the pharmacological standard. Binding energy of substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines (**2.1–2.18**) approach to NDGA value and compounds **2.6**, **2.8**, **2.18** binding energy exceed it.

However, high affinity to specified enzymes is not always the main factor for activity revealing. It may be due to the influence of additional factors (lipophilicity, metabolism, etc.), which are described by the «drug-like» criteria (Table 2). Analysis of «drug-like» results indicates, that the test compounds have no deviations from Lipinski's rules (LogP ≤5; molecular weight ≤500; ability to be a proton acceptor ≤10; ability to be a proton donor ≤5; bond rotation ≤8), as

**Table 1.** The results of molecular docking and pharmacological standards

Compd.	R	R <sub>1</sub>	Affinity (kcal/mol) to LOX (soybean)	The main interactions types between compounds, pharmacological standards and amino acid residues of enzymes
Proto-catechuic acid	–	–	-5.0	HIS523 <sup>a</sup> , LEU565 <sup>a</sup> , HIS518 <sup>a</sup> , ALA561 <sup>b</sup> , LEU773 <sup>b</sup> .
NDGA	–	–	-6.9	ASN556 <sup>a</sup> , LYS278 <sup>a</sup> , PHE272 <sup>b</sup> , VAL26 <sup>b</sup> , TYR275 <sup>b</sup> .
1.1	Me	–	-6.8	LYS278 <sup>a</sup> , ASN556 <sup>a</sup> , LEU560 <sup>b</sup> , LEU258 <sup>b</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
1.2	Ph	–	-6.6	THR445 <sup>a</sup> , ARG221 <sup>e</sup> , GLU573 <sup>e</sup> , THR443 <sup>b</sup> , ARG580 <sup>b</sup> , ARG580 <sup>b</sup> .
1.3	4- <i>i</i> -PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	-6.2	LYS278 <sup>a</sup> , LYS278 <sup>a</sup> , TYR275 <sup>b</sup> .
2.1	CH <sub>3</sub>	–	-6.7	LYS278 <sup>a</sup> , LYS278 <sup>a</sup> , ASN556 <sup>a</sup> , LEU560 <sup>b</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.2	Ph	–	-6.7	SER281 <sup>a</sup> , SER564 <sup>a</sup> , ARG252 <sup>a</sup> , ARG252 <sup>b</sup> .
2.3	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	-6.5	ARG580 <sup>a</sup> , GLU573 <sup>a</sup> , GLU573 <sup>e</sup> , LEU729 <sup>a</sup> , PRO759 <sup>a</sup> .
2.4	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	-6.4	THR445 <sup>a</sup> , SER444 <sup>a</sup> , SER444 <sup>a</sup> , LEU729 <sup>b</sup> .
2.5	4- <i>i</i> -PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	-6.9	ARG580 <sup>a</sup> , GLU573 <sup>a</sup> , GLU573 <sup>e</sup> , PRO759 <sup>b</sup> , LEU729 <sup>b</sup> , ARG731 <sup>b</sup> .
2.6	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	-7.0	TYR275 <sup>a</sup> , TYR275 <sup>b</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.7	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	-6.2	ASN556 <sup>a</sup> , TYR275 <sup>b</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.8	Ph	12-CH <sub>3</sub>	-7.1	ASP255 <sup>a</sup> , LYS278 <sup>a</sup> , PHE272 <sup>b</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.9	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10-Me	-5.9	SER281 <sup>a</sup> , ARG252 <sup>a</sup> , LEU563 <sup>b</sup> .
2.10	Ph	11-F	-6.6	LYS278 <sup>a</sup> , TYR275 <sup>a</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.11	Ph	12-F	-6.6	LEU563 <sup>a</sup> , ARG252 <sup>a</sup> , GLY570 <sup>a</sup> , ARG252 <sup>a</sup> , ARG252 <sup>b</sup> , ARG252 <sup>b</sup> .
2.12	Ph	11-F, 12-F	-6.8	ARG252 <sup>a</sup> , GLN282 <sup>a</sup> , GLY570 <sup>a</sup> , ASN254 <sup>d</sup> , GLN282 <sup>d</sup> .
2.13	4-FPh	11-F, 12-F	-6.8	PHE264 <sup>d</sup> , ASN556 <sup>d</sup> , LYS278 <sup>a</sup> , ASP255 <sup>e</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.14	Ph	12-Cl	-6.5	LEU729 <sup>b</sup> , PRO759 <sup>b</sup> .
2.15	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12-Cl	-6.0	LYS278 <sup>a</sup> , PHE272 <sup>b</sup> , ALA263 <sup>b</sup> .
2.16	Ph	12-Br	-6.7	PHE264 <sup>d</sup> , ARG252 <sup>a</sup> .
2.17	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12-Br	-5.6	ALA263 <sup>b</sup> , ARG252 <sup>a</sup> , LYS278 <sup>a</sup> .
2.18	thienyl-2	–	-7.0	SER281 <sup>a</sup> , GLY569 <sup>a</sup> , GLY570 <sup>a</sup> , GLY570 <sup>a</sup> , HIS219 <sup>c</sup> , LEU563 <sup>b</sup> .

a: hydrogen; b: hydrophobic; c: other (π-Sulfur); d: halogen; e: electrostatic.

well as the pharmacological standard “NDGA”. This was an important argument for further biological *in vitro* research of soybean LOX inhibition.

Conducted *in vitro* study of soybean LOX-inhibition activity (Table 2) showed, that among substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines highest enzyme-inhibiting activity was revealed by compound **1.1** with methyl substituent in position 2 (inhibition on 25.27 %). At the same time among substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines active were compounds **2.4–2.8**, **2.13** and **2.18**, that exhibited enzyme-inhibiting activity in the range of values 10.03–39.83 %. However, the activity of all obtained compounds was lower comparing to reference inhibitor NDGA.

## Discussion

Among lipoxygenases (LOX), six isoforms are most known (LOX-5, 15-LOX, 15-LOX-2, 12-LOX, 12R-LOX and eLOX-3), which play an important role in the development of various

pathological processes [19]. 5-LOX is a precursor for the synthesis of B<sub>4</sub> leukotrienes (LTB<sub>4</sub>), peptidyl leukotrienes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> or LTE<sub>4</sub>) and lipoxins that cause inflammatory processes. Compounds were analyzed with the use of molecular docking considering the structural similarity of LOX-5 to soybean lipoxygenase LOX (sLOX) type 1b and its role in processes of inflammation. Especially, as 1b sLOX is the molecular biological target, and the high affinity of ligands (the synthesized compounds) to lipoxygenases is one of the desirable characteristics of anti-inflammatory agents.

The visualization of complexes was conducted for evaluation of the effects of structural features of ligands on the level of binding with molecular target. The analysis of the types of main interactions with amino acid moieties of protein was performed as well (Table 1, Fig. 2). So, visualization of the structure of NDGA with the active site to soybean LOX (Fig. 2) allows to establish, that it has hydrogen and hydrophobic interactions with the amino-acid residues:

**Table 2.** The value of the “drug-like” criteria and soybean LOX inhibition

Compnd.	Log P	Molecular polar surface area, Å	Number of non-hydrogens	Molecular volume, Å <sup>3</sup>	Number of hydrogen bond acceptors (groups N and O)	Number of hydrogen bond donors (groups NH and OH)	Number of rotatable bonds	Soybean LOX inhibition, (%)
NDGA	3.48	80.91	22	302.37	4	4	5	67.19
1.1	0.13	88.33	21	284.27	7	1	1	25.27
1.2	2.16	88.33	26	346.35	7	1	2	3.56
1.3	3.67	88.33	29	388.43	7	1	3	0.00
2.1	0.02	105.40	23	312.29	8	1	1	0.00
2.2	1.47	105.40	28	374.36	8	1	2	0.00
2.3	1.92	105.40	29	388.38	8	1	2	3.78
2.4	2.38	105.40	30	402.41	8	1	3	20.81
2.5	2.98	105.40	31	416.44	8	1	3	20.63
2.6	3.17	105.40	32	430.46	8	1	3	20.53
2.7	1.90	114.63	31	418.41	9	1	4	15.42
2.8	1.89	105.40	29	388.38	8	1	2	10.03
2.9	1.92	114.63	31	418.41	9	1	3	0.00
2.10	1.63	105.40	29	392.35	8	1	2	6.41
2.11	1.61	105.40	29	392.35	8	1	2	0.00
2.12	1.70	105.40	30	410.34	8	1	2	0.00
2.13	1.86	105.40	31	428.33	8	1	2	36.33
2.14	2.12	105.40	29	408.80	8	1	2	9.46
2.15	2.18	114.63	31	438.83	9	1	3	1.79
2.16	2.25	105.40	29	453.25	8	1	2	2.37
2.17	2.31	114.63	31	483.28	9	1	3	0.00
2.18	1.25	105.40	27	380.38	8	1	2	39.83

ASN556 (2.07Å), LYS278 (3.71Å), PHE272 (5.21Å), VAL26 (5.27Å), TYR275 (5.11Å). Compound **2.18** has the highest affinity to the soybean LOX target, among the investigated ones. Visualization of this structure with the soybean LOX active site (Fig. 2) showed, that it is characterized by four hydrogen bonds with the amino acid residues: SER281 (3.16Å), GLY569 (2.69Å), GLY570 (3.40Å), GLY570 (3.45Å), hydrophobic interaction with LEU563 (5.46Å) and quite strong  $\pi$ -Sulfur interaction with HIS219 (4.82Å). So, an important aspect of compounds' high affinity to soybean LOX is the presence of several hydrogen bonds, hydrophobic interactions, donor-acceptor interactions due to sulfur and fluorine lone electron pairs (Table 1).

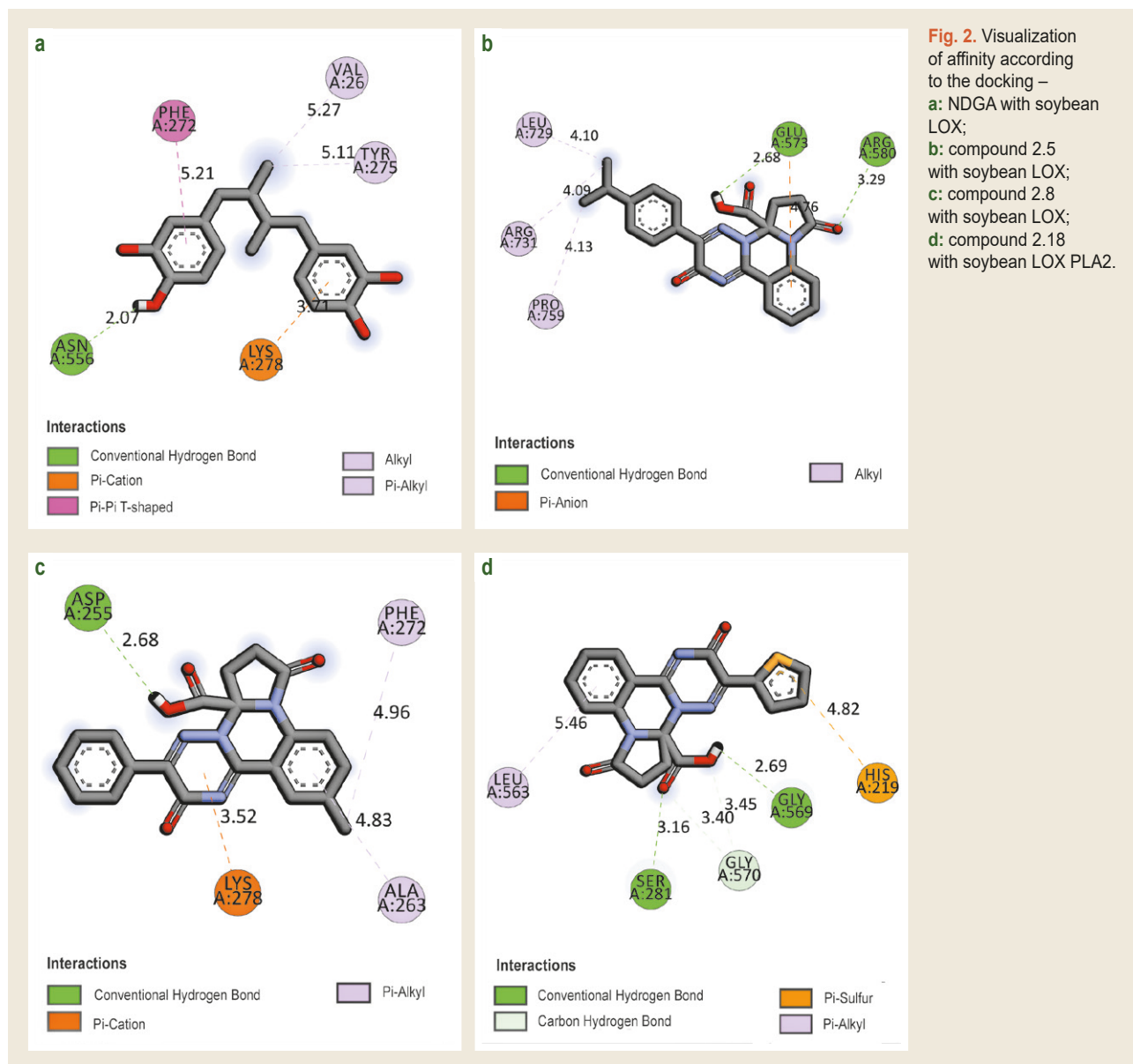
The comparative analysis of “drug-like” results and soybean LOX inhibition has shown, that the lipoxygenase activity depends on molecule lipophilicity and availability of acceptors and donors of hydrogen bond. The last statement agreed with the data of molecular docking (Table 1, Fig. 2). So, substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines with a fluorine atom (**2.13**) and a 2-thienyl fragment (**2.18**) in the molecule inhibit lipoxygenase by 36.33 % and 39.83 % respectively. The increase of lipophilicity promotes

higher ability to inhibit soybean LOX (Table 2), which is speaking above derivatives **2.1–2.18**. Thus, compounds **2.4–2.6** inhibit soybean LOX by 20.53–20.81 %. Whereas, for substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines which have considerably smaller molecular weight inverse relation is observed. So, compound **1.1** with the indicator of lipophilicity 0.03 inhibits soybean LOX by 25.27 %. Increase in lipophilicity (compound **1.2**) leads to activity decrease, and in case of compound **1.3** – its total loss.

## Conclusions

The research of the substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines inhibition ability of soybean LOX as one of possible mechanisms of their activity is proved and conducted. It is shown, that their lipoxygenase activity depends on lipophilicity and is defined by availability in the molecule of donor-acceptor fragments in the molecule, that are capable to form hydrogen and other types of interaction. The specified results are the strong argument for their further study as promising anti-inflammatory agents. It is planned the *in vivo* study of anti-inflammatory activity and toxic effects for the most active compounds.





### Funding

The work was carried out on the budgetary theme of the Ministry of Health of Ukraine "Purposeful search for anti-inflammatory agents among condensed and spiro-condensed quinazoline derivatives" (№ state registration 0118U004370; period of study 2018–2020).

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about authors:

Stavytskyi V. V., PhD-student of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
 Nosulenko I. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
 Portna O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
 Shvets V. M., Dr.hab., Professor, Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Voskoboinik O. Yu., Dr.hab., Associate Professor, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kovalenko S. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Відомості про авторів:

Ставицький В. В., аспірант каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Носуленко І. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Швець В. М., д-р біол. наук, професор каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Воскобойнік О. Ю., д-р фарм. наук, доцент каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Ставицкий В. В., аспирант каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Носуленко И. С., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Портная Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Швец В. Н., д-р биол. наук, профессор каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Воскобойник А. Ю., д-р фарм. наук, доцент каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Krogsgaard-Larsen, P., Liljefors, T., & Madsen, U. (2002). *Textbook of Drug Design and Discovery* (3<sup>rd</sup> ed.). Washington, DC: Taylor & Francis.
- [2] Keseru, G. M., & Makara, G. M. (2009, Mar). The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(3), 203-212. <https://doi.org/10.1038/nrd2796>
- [3] Hajduk, P. J., & Greer, J. (2007). A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(3), 211-219. <https://doi.org/10.1038/nrd2220>
- [4] Landry, Y., & Gies, J. P. (2008). Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00548.x>
- [5] Jung, H. J., & Kwon, H. J. (2015). Target deconvolution of bioactive small molecules: the heart of chemical biology and drug discovery. *Archives of Pharmacological Research*, 38(9), 1627-1641. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0618-3>
- [6] Lee, H., & Lee, J. W. (2016). Target identification for biologically active small molecules using chemical biology approaches. *Archives of Pharmacological Research*, 39(9), 1193-1201. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0791-z>
- [7] Yakubovska, V. V., Seredinska, N. M., Voskoboinik, O. Yu., Stepanyuk, G. I., & Kovalenko, S. I. (2016). Spriamovanyi poshuk i kharakterystyka protyazpalnoi aktyvnosti natrii (3-R-2-okso-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]khinazolin-6-il)alkilkarboksylativ ta yikh halohenovmisnykh analogiv [Purposeful search and characteristic of anti-inflammatory activity of sodium (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl) alkylcarboxylates and their halogen containing analogues]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 60-66. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62036>
- [8] Voskoboinik, O. Yu., Starosyla, S. A., Protopopov, M. V., Volynets, H. P., Shyshkina, S. V., Yarmoliuk, S. M., & Kovalenko, S. I. (2016). Synthesis, anticancer and FGFR1 inhibitory activity of isoindolo[2,1-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline derivatives. *Medychna ta klinichna khimiia*, 18(1), 5-18. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6123>
- [9] Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I., & Shishkina S. V. (2016). 3-R<sub>2</sub>-8-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-2H-benzo[e][1,2,4]triazino[2,3-c][1,2,3]triazin-2-ones – novel high electro-deficient heterocyclic compounds with promising anticancer activity. *Heterocyclic Communications*, 22(3), 137-141. <https://doi.org/10.1515/hc-2015-0190>
- [10] Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., Karpenko, O. V., Nikitin, V. O., & Antypenko, L. M. (2016). Synthesis, Anticancer, and QSAR Studies of 2-Alkyl(aryl,hetaryl)quinazolin-4(3H)-thione's and 1,2,4 Triazolo 1,5-c quinazoline-2-thione's Thioderivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 99(8), 621-631. <https://doi.org/10.1002/hlca.201600062>
- [11] Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., Rasulev, B. F., & Leszczynsk, J. (2016). Synthesis of 6-N-R-tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones, anticancer activity and QSAR modeling. *Acta Chimica Slovenica*, 63(3), 638-645. <https://doi.org/10.17344/acsi.2016.2464>
- [12] Kolomoets, O. S., Voskoboinik, O. Yu., Antypenko, O. M., Berest, G. G., Nosulenko, I. S., Palchikov, V. O., Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2017). Desing, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks. *Acta Chimica Slovenica*, 64(4), 902-910. <https://doi.org/10.17344/acsi.2017.3575>
- [13] Martynenko Yu. V., Kazunin M. S., Nosulenko I. S., Berest G. G., Kovalenko S. I., Kamyshnyi O. M., & Polishchuk N. M. (2018). 2-([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)alkyl-(alkaryl-, aryl-)amines and their derivatives. Message 2. The synthesis of (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazides N-protected aminoacids, using a variety of amine-protecting approaches. Physico-chemical properties and biological activity of the synthesized compounds. *Zaporozhye medical journal*, 20(3), 413-420. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130544>
- [14] Voskoboinik, O. Yu., Shishkina, S. V., & Kovalenko, S. I. (2018). [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 3. Structure and anticancer activity of products obtained from reaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones with aryl iso(thio)cyanates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 54(7), 717-728. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2338-3>
- [15] Martynenko, Yu. V., Antypenko, O. M., Nosulenko, I. S., Berest, G. G., & Kovalenko, S. I. (2019). Directed search of anti-inflammatory agents among (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazides of N-protected amino acids and their heterocyclization products. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 18(2), 1-12. <https://doi.org/10.2174/1871523018666190115092215>
- [16] Stavitskiy, V. V., Voskoboinik, O. Yu., Nosulenko, I. S., Klimova, O. O., Brazhko, O. A., & Kovalenko, S. I. (2019). Zamisheni 3-R-7,8-digidro-2H-pirol[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]khinazolin-5a(6H)-alkil-karbonovi kysloty – perspektivnyi klas malotoksichnykh protyazpalnykh ahentiv [Substituted 3-R-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-5a-(6H)-alkyl-carboxylic acids – promising class of low-toxic anti-inflammatory agents] *Farmatsevtichnyi chasopys*, (3), 5-12. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10468>
- [17] Mashima, R., & Okuyama, T. (2015). The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biology*, 6, 297-310. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.006>
- [18] Voskoboinyk, O. Yu., Kovalenko, S. I., Malkova, T. S., & Stavitskiy, V. V. (2018). Pirol[1,2-a][1,2,4]tryazyno[2,3-c]khinazolin ta izoindolo[2,1-a][1,2,4]tryazyno[2,3-c]khinazolin [Pyrrolo [1,2-a] [1,2,4] triazino [2,3-c]quinazolines and isoindolo [2,1-a][1,2,4] triazino [2,3-c]quinazolines]. Ukraine Patent UA 118196. Retrieved from <https://base.uipv.org/search/INV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=253331> [in Ukrainian].
- [19] Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. Retrieved from <http://www.pdb.org>
- [20] ChemAxon. (2015).  *MarvinSketch, Version 6.3.0*. [Software]. Retrieved from <http://www.chemaxon.com>
- [21] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [22] Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287* [Software]. Retrieved from <http://www.3dsbiovia.com/>
- [23] Molinspiration Cheminformatics. (n.d.). *Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score* [Computer software]. Retrieved from <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>
- [24] Pontiki, E., & Hadjipavlou-Litina, D. (2007). Synthesis and pharmacological evaluation of novel aryl-acetic acid inhibitors of lipoxygenase, antioxidants, and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(17), 5819-5827. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.06.001>
- [25] Korobko, D., Hadjipavlou-Litina, D. J., & Logoyda, L. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory properties of a series of new 7,8-disubstituted theophylline containing a pyrazole ring. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(6), 448-450. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i6.25990>



# Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones derivatives

A. A. Safonov<sup>\*B,C,D</sup>, A. V. Nevmyvaka<sup>A-F</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

A wide range of biological activity of 1,2,4-triazole derivatives (anti-inflammatory, antiviral, antitumor, immunostimulating, etc.) and the availability of sources for their preparation determine the prospects of using compounds of this class to create modified derivatives based on them and, as a result, medicines. Derivatives of 1,2,4-triazole have already established themselves both in the agricultural sector and in veterinary medicine and pharmacy.

**The aim** of work was to synthesize 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts.

**Materials and methods.** 3-(2-Bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones (4a–4c) were synthesized by refluxing 1 mol 2-(2-bromobenzoyl)-*N*-substitutedhydrazinecarbothioamides (3a–3c) with 2 mol KOH in water medium and after cooling neutralized with acetic acid. 2-((5-(2-Bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (5a–5c) were obtained by refluxing the solution of 0,1 mol NaOH and substances 4a–4c respectively. It was dissolved in 2-propanol medium with 0,1 mol 2-chloroacetic acid. 2-((5-(2-Bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid salts (6a–6o) were synthesized by adding organic amines or inorganic salts to substances 5a–5c respectively in 2-propanol or water medium. The elemental analysis of synthesized compounds was established by the universal analyzer Elementar Vario L cube (CHNS). The <sup>1</sup>H spectra (at 400 MHz and 100 MHz) were recorded in DMSO-d<sub>6</sub> on a Varian MR-400 spectrometer and analyzed with the ADVASP™ Analyzer program. The completeness of the reactions and the individuality of the resulting compounds were controlled by the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector.

**Results.** It was synthesized new 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones and there derivatives, the structure of compounds was confirmed using Elemental analysis (CHNS), <sup>1</sup>HNMR and Chromatographic mass spectral analysis.

**Conclusions.** As a result, 21 novel compounds of 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones were synthesized and characterized.

## Синтез нових похідних 3-(2-бромфеніл)-4-заміщених-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів

А. А. Сафонов, А. В. Невмивака

Широкий спектр біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу (протизапальна, протівірусна, протипухлинна, імуностимулювальна тощо) і доступність джерел їх отримання визначають перспективність використання сполук цього класу для створення на їхній основі модифікованих похідних, а отже і лікарських препаратів. Похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе в аграрному секторі, ветеринарії та фармації.

**Мета роботи** – синтез 3-(2-бромфеніл)-4-заміщених-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів, 2-((5-(2-бромфеніл)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот і їхніх солей.

**Матеріали та методи.** 3-(2-Бромфеніл)-4-заміщені-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіони (4a–4c) синтезували під час кип'ятіння зі зворотним холодильником 1 моль 2-(2-бромбензоїл)-*N*-заміщених гідразинкарботіоамідів (3a–3c) з 2 моль КОН у водному середовищі та після охолодження нейтралізували оцтовою кислотою. 2-((5-(2-Бромфеніл)-4-заміщені-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтові кислоти (5a–5c) отримали під час кипіння розчину 0,1 моль NaOH та речовин 4a–4c і 0,1 моль 2-хлороцтової кислоти в середовищі 2-пропанолу. Солі 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщені-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (6a–6o) синтезували шляхом додавання органічних амінів або неорганічних солей до речовини 5a–5c відповідно у 2-пропанолі або водному середовищі. Елементний аналіз синтезованих сполук встановили за допомогою універсального аналізатора Elementar Vario L cube (CHNS). <sup>1</sup>HNMR спектри записували в DMSO-d<sub>6</sub> на спектрометрі Varian MR-400 (на 400 МГц та 100 МГц) та аналізували за допомогою програми ADVASP™ Analyzer. Повноту реакцій та індивідуальність сполук контролювали газовим хроматографом Agilent 7890B із детектором мас-спектрометрії 5977B.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198087>

UDC 547.792'547.539.3.057

DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198087

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 11–16

Key words: 1,2,4-triazole, thiones, acids, salts, heterocyclic compounds.

\*E-mail: 8safonov@gmail.com

Received: 04.11.2019 // Revised: 21.11.2019 // Accepted: 29.11.2019

**Результати.** Синтезували нові похідні 3-(2-бромфеніл)-4-заміщених-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів, структура яких підтверджена за допомогою елементного аналізу (CHNS), <sup>1</sup>HNMR та хроматографічного мас-спектрального аналізу.

**Висновки.** В результаті синтезували й схарактеризували 21 сполуку похідних 3-(2-бромфеніл)-4-заміщених-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, тіони, кислоти, солі, гетероциклічні сполуки.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 11–16**

### Синтез новых производных 3-(2-бромфенил)-4-замещенных-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионов

А. А. Сафонов, А. В. Невмывака

Широкий спектр биологической активности производных 1,2,4-триазола (противовоспалительная, противовирусная, противоопухолевая, иммуностимулирующая и т. д.) и доступность источников их получения определяют перспективность использования соединений этого класса для создания на их основе модифицированных производных и, как следствие, лекарственных препаратов. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя в аграрном секторе, ветеринарии и фармации.

**Цель работы** – синтез 3-(2-бромфенил)-4-замещенных-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионов, 2-((5-(2-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот и их солей.

**Материалы и методы.** 3-(2-Бромфенил)-4-замещенные-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионы (4а–4с) синтезировали при кипячении с обратным холодильником 1 моль 2-(2-бромбензоил)-*N*-замещенных гидразинкарботиоамидов (3а–3с) с 2 моль КОН в водной среде и после охлаждения нейтрализовали уксусной кислотой. 2-((5-(2-Бромфенил)-4-замещенные-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусные кислоты (5а–5с) получены при кипении раствора 0,1 моль NaOH и веществ 4а–4с и 0,1 моль 2-хлоруксусной кислоты в среде 2-пропанола. Соли 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты (6а–6о) синтезировали путем добавления органических аминов или неорганических солей к веществу 5а–5с соответственно в 2-пропаноле или водной среде. Элементный анализ синтезированных соединений установили с помощью универсального анализатора Elementar Vario L cube (CHNS). <sup>1</sup>HNMR спектры записывали в DMSO-*d*<sub>6</sub> на спектрометре Varian MR-400 (на 400 МГц и 100 МГц) и анализировали с помощью программы ADVASP™ Analyzer. Полноту реакций и индивидуальность получаемых соединений контролировали с помощью газового хроматографа Agilent 7890B с детектором масс-спектрометрии 5977B.

**Результаты.** Синтезированы новые производные 3-(2-бромфенил)-4-замещенных-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионов, структура которых подтверждена с помощью элементного анализа (CHNS), <sup>1</sup>HNMR и хроматографического масс-спектрального анализа.

**Выводы.** В результате синтезировано и охарактеризовано 21 соединение производных 3-(2-бромфенил)-4-замещенных-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионов.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, тионы, кислоты, соли, гетероциклические соединения.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 11–16**

A wide range of biological activity of 1,2,4-triazole derivatives (anti-inflammatory, antiviral, antitumor, immunostimulating, etc.) [1–4] and the availability of sources for their preparation determine to use this class of compounds. New derivatives based on 1,2,4-triazole are creating. Derivatives of 1,2,4-triazole have already established themselves both in the agricultural sector and in veterinary medicine and pharmacy [5–7].

Derivatives of 3,4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones show diuretic, antimicrobial, analgesic, actoprotective and other types of activities [8–10].

A literature data [11,12] showed that the range of 1,2,4-triazole derivatives is huge. But despite this, there is no data on 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids and their salts.

#### The aim

The aim of work was to synthesize 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids and their salts.

#### Material and methods

The melting point was defined by the open capillary method on the OptiMelt MPA100 device with platinum RTD sensor and temperature measurements to 400 °C with 0.1 °C resolution (US production).

The elemental analysis of synthesized compounds was established by the universal analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (standard – sulfanilamide) (Analysensysteme GmbH, Germany). The H spectra (at 400 MHz and 100 MHz) were recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub> on a Varian MR-400 spectrometer and analyzed with ADVASP™ Analyzer program (Umatek International Inc.); chemical shifts were reported in ppm (δ scale) downfield with residual protons of the solvent (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ = 2.49 ppm) as internal standard (Fig. 2).

The completeness of the reactions and the individuality of these compounds were controlled by the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector (US production) (Fig. 2).

#### Results

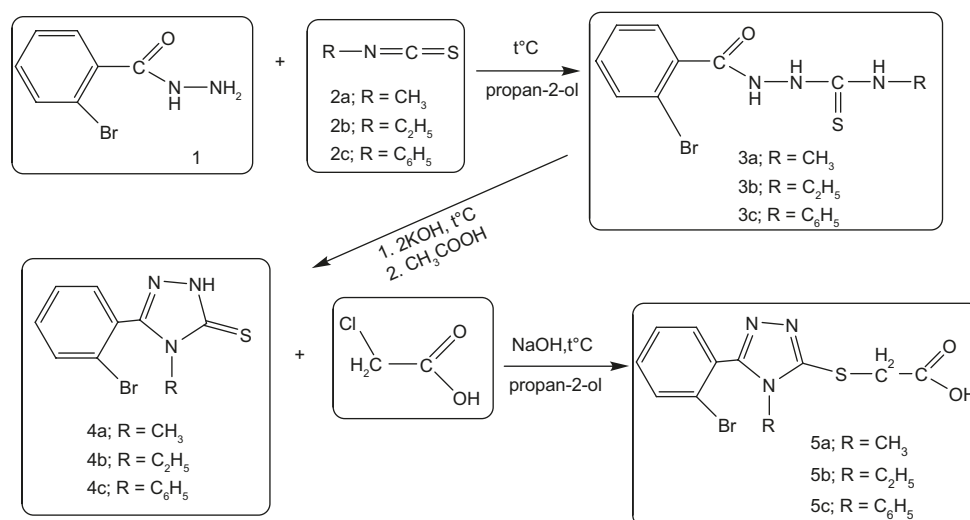
2-(2-Bromobenzoyl)-*N*-substitutedhydrazinecarbothioamides (3а–3с) were synthesized by refluxing 1 mol of 2-bromobenzo-

hydrazide (1) with 1 mol of isothiocyanate (methylisothiocyanate (2a), ethylisothiocyanate (2b), phenylisothiocyanate (2c)) in 2-propanol medium. After that 1 mol of 2-(2-bromobenzoyl)-*N*-substitutedhydrazinecarbothioamides (3a–3c) reflux for 2 hours with 2 mol of KOH in water medium and after cooling neutralized with acetic acid. 3-(2-Bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones (4a–4c) were filtered as precipitates (Fig. 1).

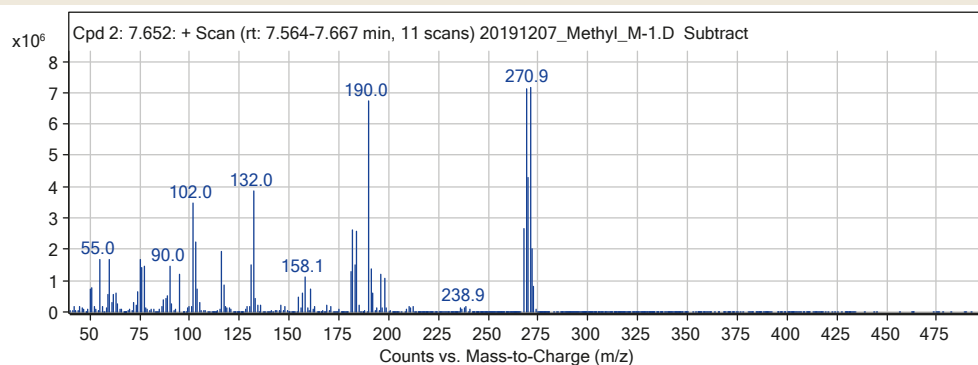
On the mass spectrum, there is a cluster of peaks due to two isomers of Bromine, which was divided into  $m/z$  270.9 and

$m/z$  268.9 in a 1 : 1 ratio (Fig. 2). Peaks that have less mass-to-charge ratio on the mass spectrum were fragmentary and fragment ions.

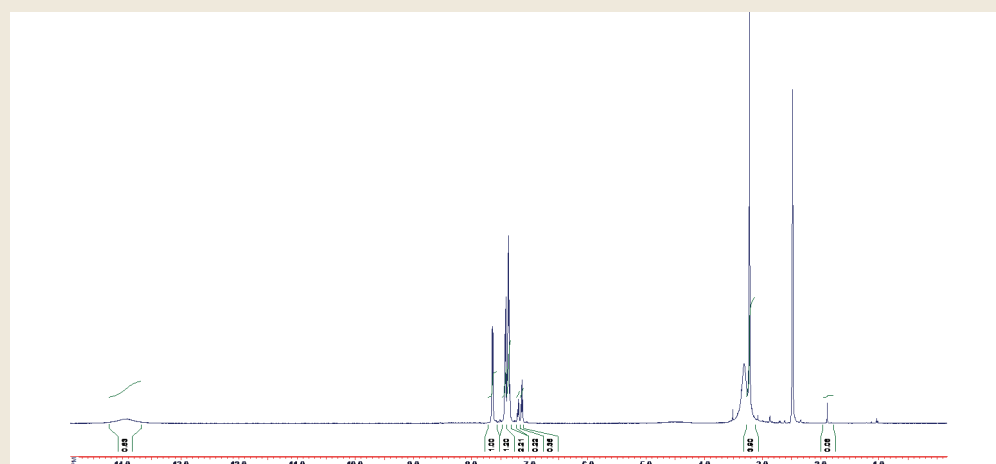
0,1 Mol of 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones (4a–4c) and 0,1 mol of NaOH were dissolved in 2-propanol medium with heating. Then solution was reflux with 0,1 mol of 2-chloroacetic acid for 5 hours. 2-((5-(2-Bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (5a–5c) were filtered as precipitates (Fig. 1).

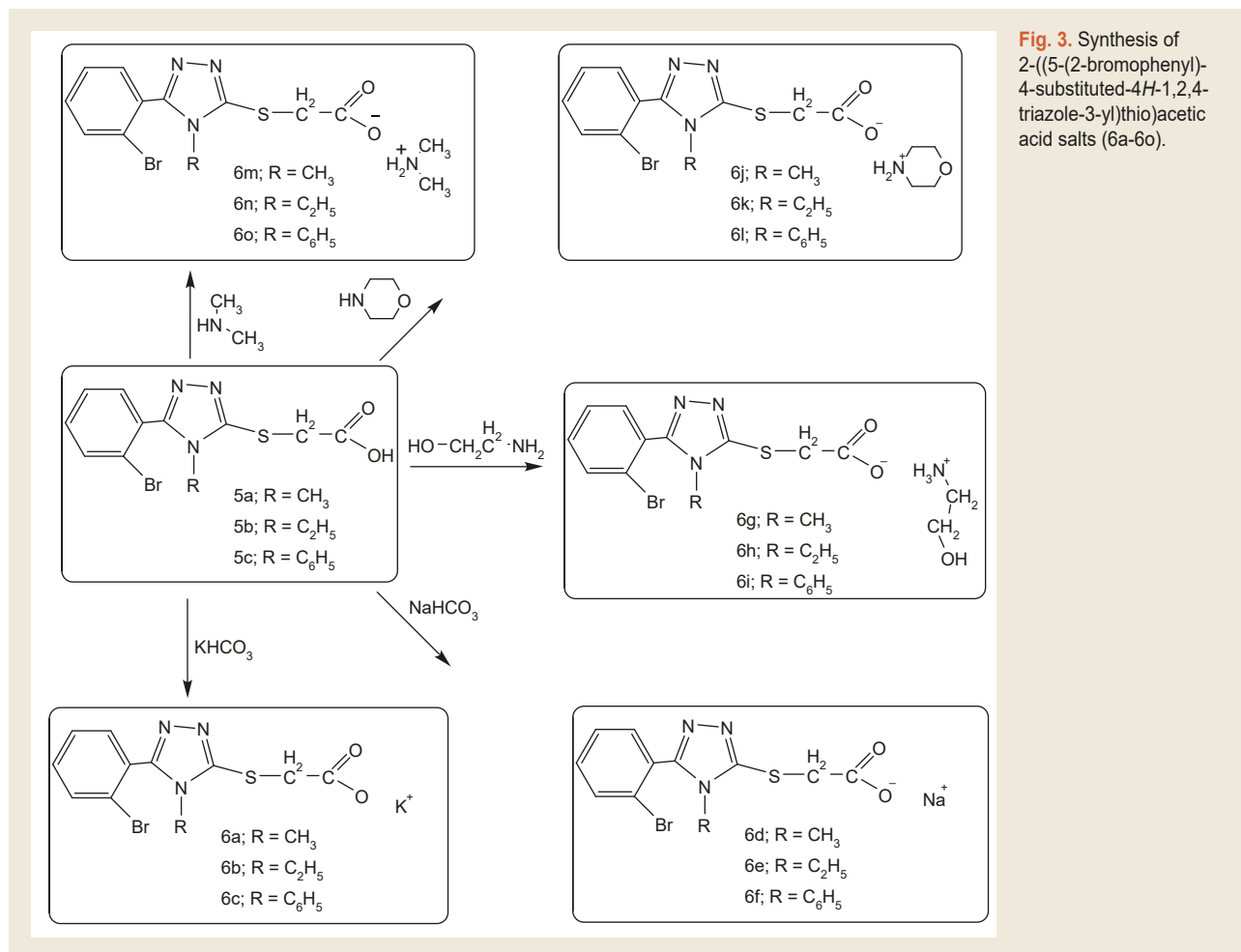


**Fig. 1.** Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones (4a–4c) and 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (5a–5c).



**Fig. 2.** Mass spectrum (left) and <sup>1</sup>HNMR spectrum (right) of 3-(2-bromophenyl)-4-methyl-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione (3a).





2-((5-(2-Bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid salts (6a-6o) were synthesized by adding organic (2-aminoethanol, morpholine, dimethylamine) amines or inorganic ( $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ) salts to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (5a-5c) in 2-propanol or water medium respectively (Fig. 3).

## Discussion

### Chemical synthesis

#### General method for synthesis of 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones (4a-4c)

1 mol of 2-(2-bromobenzoyl)-N-R-hydrazinecarbothioamides (R = methyl (3a), ethyl (3b), phenyl (3c)) were reflux for 2 hours with 2 mol of KOH in water medium. Then it was filtered and after cooling was neutralized with acetic acid. Substances 4a-4c were filtered as precipitates and were dried.

#### 3-(2-bromophenyl)-4-methyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione (3a)

White powder; yield 73 %; m.p. 124–126C ; HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = ppm): 3.31 ( $\text{CH}_3$ , 3H, s), 7.17–7.29 (Ar-H, 2H, 7.22 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.4, 1.4 Hz), 7.24 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.3 Hz)), 7.54–7.61 (Ar-H, 2H, 7.57 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.4, 0.6 Hz), 7.58 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.3, 0.6 Hz)), 13.92 (NH, 1H, s); CHNS elemental analysis Calcd. for ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}$ ) : found C%

39.90, H% 2.98, N% 15.56, S% 11.85; calculated C% 40.01, H% 2.98, N% 15.55, S% 11.87. GS/MS: 270 (m/z).

#### 3-(2-bromophenyl)-4-ethyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione (3b)

White powder; yield 76 %; m.p. 198–200C ; HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = ppm): 1.26 ( $\text{CH}_3$ , 3H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 3.90 ( $\text{CH}_2$ , 2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 7.17–7.31 (Ar-H, 2H, 7.22 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.4, 1.4 Hz), 7.27 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.3 Hz)), 7.54–7.61 (Ar-H, 2H, 7.57 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.4, 0.6 Hz), 7.58 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.3, 0.6 Hz)), 13.86 (NH, 1H, s); CHNS elemental analysis Calcd. for ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ ) : found C% 42.30, H% 3.55, N% 14.81, S% 11.29; calculated C% 42.27, H% 3.55, N% 14.79, S% 11.28. GS/MS: 285 (m/z).

#### 3-(2-bromophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione (3c)

White powder; yield 81 %; m.p. 192–194C ; HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  7.19–7.33 (Ar-H, 2H, 7.23 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.5, 1.4 Hz), 7.28 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.5, 1.4 Hz)), 7.34 (Ar-H, 1H, tt,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz), 7.43 (Ar-H, 2H, dddd,  $J$  = 8.4, 1.6, 1.3, 0.5 Hz), 7.55–7.66 (Ar-H, 4H, 7.61 (dddd,  $J$  = 8.4, 7.5, 1.5, 0.5 Hz), 7.60 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.4, 0.6 Hz), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.4, 0.6 Hz)), 13.64 (NH, 1H, s); CHNS elemental analysis Calcd. for ( $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ ) : found C% 50.49, H% 3.02, N% 12.65, S% 9.62; calculated C% 50.61, H% 3.03, N% 12.65, S% 9.65. GS/MS: 332 (m/z).

#### Synthesis of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (5a-5c)

0,1 Mol of 3-(2-bromophenyl)-4-R-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones (R = methyl (4a), ethyl (4b), phenyl (4c)) and 0,1 mol

of NaOH were dissolved with heating in propan-2-ol medium. Then solution was reflux with 0,1 mol of 2-chloroacetic acid for 5 hours. Substances 5a-5c were filtered as precipitates and were dried.

*2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (5a)*

White powder; yield 69 %; m.p. 151–153C; HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 3.74 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.31 (1H, ddd, J = 8.1, 7.8, 1.1 Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 8.1, 7.8, 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 8.1, 1.5, 0.5 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 8.1, 1.1, 0.5 Hz); CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S): found C% 40.29, H% 3.06, N% 12.77, S% 9.75; calculated C% 40.26, H% 3.07, N% 12.80, S% 9.77. GS/MS: 327 (m/z).

*2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (5b)*

White powder; yield 67 %; m.p. 172–174C; HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 1.45 (CH<sub>3</sub>, 3H, t, J = 7.1 Hz), 3.95 (CH<sub>2</sub>, 2H, s), 4.13 (CH<sub>2</sub>, 2H, q, J = 7.1 Hz), 7.32 (Ar-H, 1H, ddd, J = 8.1, 7.9, 1.1 Hz), 7.48 (Ar-H, 1H, ddd, J = 8.1, 7.9, 1.5 Hz), 7.65 (Ar-H, 1H, ddd, J = 8.1, 1.5, 0.5 Hz), 7.80 (Ar-H, 1H, ddd, J = 8.1, 1.1, 0.5 Hz); CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S): found C% 42.24, H% 3.53, N% 12.29, S% 9.40; calculated C% 42.12, H% 3.53, N% 12.28, S% 9.37. GS/MS: 341 (m/z).

*2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (5c)*

White powder; yield 71%; m.p. 160–162C; HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 4.08 (CH<sub>2</sub>, 2H, s), 7.34–7.46 (Ar-H, 3H, 7.42 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.1 Hz), 7.39 (ddt, J = 7.8, 7.6, 1.2 Hz), 7.40 (ddd, J = 8.1, 7.8, 1.5 Hz)), 7.54 (Ar-H, 2H, dddd, J = 7.9, 7.8, 1.5, 0.4 Hz), 7.78–7.88 (Ar-H, 3H, 7.81 (dddd, J = 7.9, 1.2, 1.2, 0.4 Hz), 7.85 (ddd, J = 8.1, 1.1, 0.4 Hz)), 7.95 (Ar-H, 1H, ddd, J = 7.7, 1.5, 0.4 Hz); CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S): found C% 49.29, H% 3.10, N% 10.75, S% 8.20; calculated C% 49.24, H% 3.10, N% 10.77, S% 8.22. GS/MS: 390 (m/z).

**Synthesis of potassium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates (6a-6c)**

0,01 mol of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (R = methyl (5a), ethyl (5b), phenyl (5c)) and 0,01 mol of KHCO<sub>3</sub> were dissolved in 50 ml water. The reaction mixture was filtered, the filtrate was evaporated. The obtained substances were recrystallized from 2-propanol for analysis.

*potassium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6a)*

Yellow powder; yield 86 %; m.p. 219–221C;

*potassium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6b)*

Bright yellow powder; yield 78%; m.p. 178–180C;

*potassium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6c)*

Bright yellow powder; yield 82 %; m.p. 222–224C;

**Synthesis of sodium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates (6d-6f)**

0,01 mol of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (R = methyl (5a), ethyl (5b), phenyl (5c)) and 0,01 mol of NaHCO<sub>3</sub> dissolved in 50 ml water. The reaction

mixture was filtered, the filtrate was evaporated. For analysis the obtained substances were recrystallized from 2-propanol.

*sodium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6d)*

Bright yellow powder; yield 83 %; m.p. 192–194C;

*sodium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6e)*

White powder; yield 84 %; m.p. 231–233C;

*sodium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6f)*

Bright yellow powder; yield 78 %; m.p. <240C;

**Synthesis of 2-hydroxyethanaminium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6g-6i)**

0,01 mol of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (R = methyl (5a), ethyl (5b), phenyl (5c)) and 0,01 mol of 2-hydroxyethanamine were dissolved in 50 ml of 2-propanol with heating. The reaction mixture was filtered, the filtrate was evaporated. For analysis the obtained substances were recrystallized from 2-propanol.

*2-hydroxyethanaminium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6g)*

Yellow powder; yield 3%; m.p. 141–143C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): found C% 40.19, H% 4.41, N% 14.41, S% 8.23; calculated C% 40.11, H% 4.40, N% 14.39, S% 8.24.

*2-hydroxyethanaminium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6h)*

Yellow powder; yield 67 %; m.p. 105–107C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): found C% 41.64, H% 4.76, N% 13.87, S% 7.93; calculated C% 41.69, H% 4.75, N% 13.89, S% 7.95.

*2-hydroxyethanaminium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6i)*

White powder; yield 69 %; m.p. 210–212C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): found C% 47.83, H% 4.25, N% 12.44, S% 7.08; calculated C% 47.90, H% 4.24, N% 12.41, S% 7.10.

**Synthesis of morpholinium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6j-6l)**

0,01 mol of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (R = methyl (5a), ethyl (5b), phenyl (5c)) and 0,01 mol of morpholine were dissolved in 50 ml of 2-propanol with heating. The reaction mixture was filtered, the filtrate was evaporated. For analysis the obtained substances were recrystallized from 2-propanol.

*morpholinium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6j)*

Yellow powder; yield 80%; m.p. 79–81C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): found C% 43.26, H% 4.63, N% 13.49, S% 7.74; calculated C% 43.38, H% 4.61, N% 13.49, S% 7.72.

*morpholinium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6k)*

White powder; yield 81%; m.p. 218–220C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): found C% 44.80, H% 4.94, N% 13.04, S% 7.48; calculated C% 44.76, H% 4.93, N% 13.05, S% 7.47.

*morpholinium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6l)*

White powder; yield 76 %; m.p. 238–240C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): found C% 50.24, H% 4.42, N% 11.73, S% 6.70; calculated C% 50.32, H% 4.43, N% 11.74, S% 6.72.

**Synthesis of dimethylammonium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6m-6o)**

0,01 mol of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (R = methyl (5a), ethyl (5b), phenyl (5c)) and 0,01 of mol dimethylamine were dissolved in 50 ml of 2-propanol with heating. The reaction mixture was filtered, the filtrate was evaporated. For analysis the obtained substances were recrystallized from 2-propanol.

*dimethylammonium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6m)*

Yellow powder; yield 82 %; m.p. 124–126C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S): found C% 41.85, H% 4.58, N% 14.98, S% 8.60; calculated C% 41.83, H% 4.59, N% 15.01, S% 8.59.

*dimethylammonium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6n)*

White powder; yield 83%; m.p. 149–151C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S): found C% 43.55, H% 4.95, N% 14.44, S% 8.26; calculated C% 43.42, H% 4.94, N% 14.47, S% 8.28.

*dimethylammonium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (6o)*

White powder; yield 83 %; m.p. 200–202C; CHNS elemental analysis Calcd. for (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S): found C% 49.76, H% 4.42, N% 12.89, S% 7.38; calculated C% 49.66, H% 4.40, N% 12.87, S% 7.37.

## Conclusions

As a result, 21 novel compounds of 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones and their derivatives were synthesized and characterized.

The structure of synthesized compounds was confirmed using Elemental analysis (CHNS), HNMR and Chromatographic mass spectral analysis.

## Funding

The research was carried out within the SRW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physicochemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective activity" state registration number 0118U007143.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

Safonov A. A., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nevmyvaka A. V., Senior Laboratory Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Невмивака А. В., ст. лаборант каф. фармакології, фармакогнозії та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Невмивака А. В., ст. лаборант каф. фармакологии, фармакогнозии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] El-Wahab, H. A. A., Hamdy, A. -R. M., Gamal-Eldin, S. A., & El-Gendy, M. A. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540-552. <http://derpharmachemica.com/archive.html>
- [2] Kaplaushenko, A. H., Knysh, E. H., Panasenko, O. I., Sameliuk, Yu. H., Kucheriavii, Yu. M., Shcherbak, M. O., ... Hulina, Yu. S. (2016). *Praktychne znaczenia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu* [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [3] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*, 1(10), 26-30.
- [4] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 105-109. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122126>
- [5] Wu, J. W., Yin, L., Liu, Y. Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383-388. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.036>
- [6] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Tawfeek, H. N., Brase, S., & Nieger, M. (2019). Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Di-azonyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *Chemistryselect*, 4(2), 465-468. <https://doi.org/10.1002/slct.201802870>
- [7] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daravina, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macias, M. A. (2019). Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted Fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta Crystallographica Section C-Structural Chemistry*, 75, 359-371. <https://doi.org/10.1107/s2053229619002572>
- [8] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyosti 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh(propanovykh),2-,4-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoinnykh kyslot ta yikh solei [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic),2-,4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71115>
- [9] Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Shcherbyna, R. O., Safonov, A. A., Kaplaushenko, A. G., Gutij, B. V., Hariv, I. I. (2017). Trifuzol – new original veterinary drug. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 41(1), 42-49. [https://doi.org/10.1501/Eczfak\\_0000000594](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000594)
- [10] Tkachenko, A., Zazharsky, V., Bilan, M., & Kovaleva, L. (2010). Some peculiarities of bovis tuberculosis display in long not favourably farm. *News of Dnipropetrovsk State Agrarian and Economic University*, (1), 100-103.
- [11] Aksonova, I. I., Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Y. H., & Aksonov, I. V. (2014). Doslidzhennia riststymuliuiuchoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu na prykladi nasinnia soniashnyka prostoho [The investigation of growth-stimulating activity of derivatives of 1,2,4-triazole on seeds of sunflower simple]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, (6), 78-82. [in Ukrainian].
- [12] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., Pruglo, Ye. S., & Frolova, Yu. S. (2018). Vstanovlennia pokaznykh diuretychnoi dii (3-fio-4-R-4N-1,2,4-triazol-5-il) (fenil) metanoliv ta yikh pokhidnykh [Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-R-4-H-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(2), 215-219. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.134004>





# Synthesis and structure of salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid

T. V. Hlazunova\*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Modern pharmacy and medicine can offer a substantial number of highly effective synthetic medicines. A great portion of these medicines falls into the group of 1,2,4-triazole derivatives.

1,2,4-Triazoles are distinguished by important pharmacological properties, including antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory, hypoglycemic, while also being capable of stimulating the central nervous system.

Undoubtedly, a constant increase of number of publications regarding the synthesis, characterization of biological, chemical, and physical properties of 1,2,4-triazole derivatives by both foreign and Ukrainian researchers promotes the search for promising compounds of this class of heterocyclic compounds globally.

**The purpose of our work** was to synthesize and characterize structures of salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid, as potentially bioactive compounds.

**Materials and methods.** The physical-chemical characterization of the synthesized compounds was conducted according to the guidelines provided by the State Pharmacopoeia of Ukraine. The melting point was determined using MPA100 apparatus. Elemental analysis was held using Elementar Vario L.cube analyzer. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded using Varian Mercury VX-200 spectrometer (1H, 200 MHz). Chromatographic and mass-spectrometric data were obtained using Agilent 1260 Infinity LC system coupled with Agilent 6120 mass spectrometer.

**Results and discussion.** 2-(((3-Mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid was used as the starting compound for the synthesis of the new structures. In order to afford the desired compounds, the starting material was subjected to salt formation reactions with ammonium hydroxide, sodium and potassium hydroxides, methylamine, ethylamine, dimethylamine, 1-propylamine, 2-propylamine, monoethanolamine, diethylamine, *tert*-butylamine, piperidine, piperazine, morpholine, 2-methylpiperidine, and 4-methylmorpholine whether in alcohol or water solutions.

**Conclusions.** The chemical experiments resulted in 16 new substances, salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid. The chemical structure of the synthesized compounds was confirmed using instrumental methods, including <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, LC-MS, and elemental analysis. The obtained salts will be used in further pharmacological research.

## Синтез і структура солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти

Т. В. Глазунова

Сучасна фармація та медицина мають у своєму арсеналі багато високоефективних лікарських засобів синтетичного походження. Значна частина таких засобів – похідні 1,2,4-тріазолу.

Сполуки 1,2,4-тріазолу мають важливі фармакологічні властивості: протимікробну, протигрибкову, протизапальну, гіпоглікемічну, є стимуляторами ЦНС.

Безперечно, постійне збільшення кількості публікацій іноземних і вітчизняних авторів щодо методів синтезу, біологічних і фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу спонукає вчених різних країн займатися пошуком перспективних молекул серед цього класу гетероциклів.

**Мета роботи** – уперше здійснити синтез і підтвердити структуру солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти як майбутніх біологічно активних агентів.

**Матеріали та методи.** Дослідження фізико-хімічних параметрів речовин, які синтезували, виконали за методиками, які наведені в Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення встановили за допомогою приладу MPA100. Елементний аналіз речовин здійснили, використовуючи аналізатор Elementar Vario L.cube. <sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук зняті на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity з мас-спектрометром Agilent 6120.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198113>

UDC 547.792'581.2-38.057.02

DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198113

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 17–22

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties.

\*E-mail: tk8724210@gmail.com

Received: 10.12.2019 // Revised: 20.12.2019 // Accepted: 26.12.2019

**Результати.** Як вихідні речовини для синтезу нових структур використали 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойну кислоту. Поставили реакції солеутворення вихідної сполуки з гідроксидом амоніаку, гідроксидами натрію та калію, метиламіном, етиламіном, диметиламіном, 1-пропіламіном, 2-пропіламіном, моноетаноламіном, діетиламіном, трет-бутиламіном, піперидином, піперазином, морфоліном, 2-метилпіперидин, 4-метил морфоліном у спиртових або водних середовищах.

**Висновки.** У результаті дослідження хімічним шляхом отримали 16 нових речовин, солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти. Хімічна структура синтезованих сполук підтверджена комплексом сучасних методів аналізу: <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, LS/MS та елементного аналізу. Синтезовані солі надалі будуть використані у фармакологічних дослідженнях.

**Ключові слова:** синтез, 1,2,4-тріазолі, фізико-хімічні властивості.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 17–22**

## Синтез и структура 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти

Т. В. Глазунова

Современная фармацевтика и медицина имеют в своем арсенале достаточно много высокоэффективных лекарственных средств синтетического происхождения. Значительная часть таких средств – производные 1,2,4-триазола.

Соединения 1,2,4-триазола отличаются важными фармакологическими свойствами: противомикробной, противогрибковой, противовоспалительной, гипогликемической активностью, являются стимуляторами ЦНС.

Бесспорно, постоянный рост количества публикаций иностранных и отечественных авторов относительно методов синтеза, биологических и физико-химических свойств производных 1,2,4-триазола побуждает ученых разных стран заниматься поиском перспективных молекул среди данного класса гетероциклов.

**Цель работы** – впервые провести синтез и подтвердить структуру солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти как будущих биологически активных агентов.

**Материалы и методы.** Исследование физико-химических параметров синтезированных веществ выполнено согласно методикам, которые приведены в Государственной Фармакопее Украины. Температура плавления установлена с помощью прибора МРА100. Элементный анализ веществ проведен с использованием анализатора Elementar Vario L.cube. <sup>1</sup>H ЯМР-спектры соединений сняты на спектрометре Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz). Хромато-масс-спектральные исследования проводили на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с масс-спектрометром Agilent 6120.

**Результаты.** Как исходное вещество для синтеза новых структур использована 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойная кислота. Поставлены реакции солеобразования исходного соединения с гидроксидом аммония, гидроксидами натрия и калия, метиламином, этиламин, диметиламином, 1-пропиламино, 2-пропиламин, моноэтанолламин, диэтиламином, трет-бутиламином, пиперидином, пиперазином, морфоліном, 2-метилпіперидин 4-метил морфоліном в спиртовых или водных средах.

**Выводы.** В результате исследования химическим путем получены 16 новых веществ, солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти. Химическая структура синтезированных соединений подтверждена комплексом современных методов анализа: <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии, LS/MS и элементного анализа. Синтезированные соли будут использованы в дальнейших фармакологических исследованиях.

**Ключевые слова:** синтез, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 17–22**

Nowadays pharmaceutical and medical developments have made available numerous highly effective synthetic medicinal products. Many of such molecules contain 1,2,4-triazole moiety [1–4].

As demonstrated by the increasing number of scientific publications regarding the 1,2,4-triazole moiety, this research direction holds significant promise [5–7]. This class of organic compounds has sparked interest among researchers working in the fields of medicine, pharmaceuticals, and veterinary practice [2,6], while it is attractive for specialists working in agriculture [8]. Apart from that, 1,2,4-triazole derivatives are used as dyes, antioxidant agents, some of them have applications as corrosion inhibitors, and others are utilized as pesticides [4].

1,2,4-Triazole derivatives possess a range of useful pharmacological properties, such as antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory, hypoglycemic, and act as central nervous system (CNS) stimulants [2,4,9].

The number of publications devoted to synthesis as well as biological and physical-chemical characterization of 1,2,4-triazoles by foreign and Ukrainian researchers is growing, which promotes the search for promising heterocyclic compounds, including 1,2,4-triazoles [10–13].

### Aim

The purpose of our work was to synthesize and characterize structures of salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid, as potentially bioactive compounds.

### Materials and methods

The chemical reagents were obtained from “Ukrorgsyntez Ltd (UOS)” with all quality documentation. The physical-chemical characterization of the synthesized compounds was conducted

according to the guidelines provided by the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). The melting point was determined using MPA100 apparatus (Automated melting point system, USA). Elemental analysis was held using Elementar Vario L.cube analyzer (Germany).  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded using Varian Mercury VX-200 spectrometer (1H, 200 MHz) (USA) with dimethyl sulfoxide- $d_6$  as the solvent and tetramethylsilane as the internal standard; spectra were interpreted using SpinWorks software. Chromatographic and mass-spectrometric data were obtained using Agilent 1260 Infinity LC system (USA) coupled with Agilent 6120 mass spectrometer equipped with an electrospray ionization source (ESI) [14–16].

## Results

As the starting material 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid **1.1** (Fig. 1) was used. This compound was synthesized by us [3].

Compound **1.1** was reacted with ammonium hydroxide, sodium and potassium hydroxides, methylamine, ethylamine, dimethylamine, *n*-propylamine, *i*-propylamine, monoethanolamine, diethylamine, *tert*-butylamine, piperidine, piperazine, morpholine, 2-methylpiperidine, and 4-methylmorpholine whether in alcohol or water solutions to obtain the corresponding salts **2.1–2.16** (Fig. 2).

## Experimental

**Ammonium salt of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (2.1).** 40 mL of 25 % ammonia in water was added to 0.01 moles of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (**1.1**), then the mixture was stirred until the substance was dissolved. The obtained solution was filtered and evaporated. The compound was obtained in a form of green crystals. For analytical purposes, the compound was recrystallized from *n*-butanol.

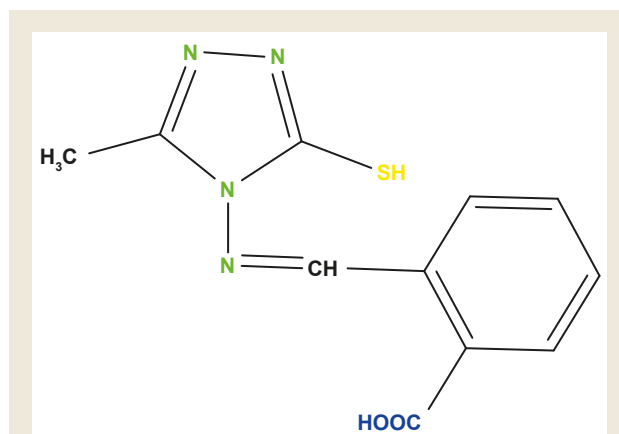


Fig. 1. Structure of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (**1.1**) used as the starting material.

**Sodium and potassium salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (2.2, 2.3).** 0.01 moles of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (**1.1**) were dissolved in 50 mL of water, added 0.01 moles of whether sodium hydroxide or potassium hydroxide. The mixture was stirred with heating until substance dissolution. The obtained solutions were filtered and evaporated. For analytical purposes, the compounds were recrystallized from *n*-butanol (**2.2**) and methanol (**2.3**).

**Methylammonium, ethylammonium, dimethylammonium, *n*-propylammonium, *i*-propylammonium, monoethanolammonium, diethylammonium, *tert*-butylammonium, piperidinium, piperazinium, morpholinium, 2-methylpiperidinium, and 4-methylmorpholinium salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (2.4–2.16).** 0.01 moles of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (**1.1**) were dissolved in 30 mL of water *i*-propanol added 0.01 moles of methylamine, ethylamine, dimethylamine, *n*-propylamine, *i*-propyl-

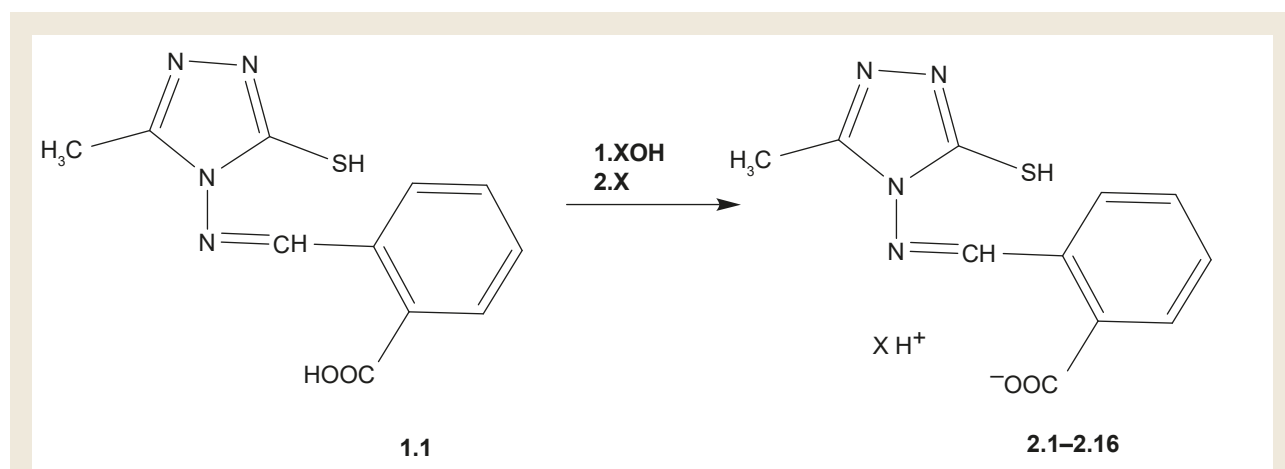
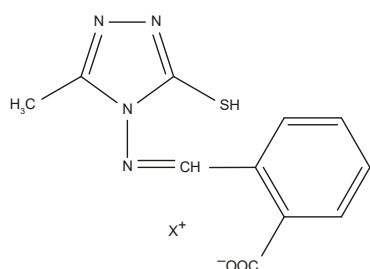


Fig. 2. Scheme of the synthesis of salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid (**2.1–2.16**).

**XOH:** ammonium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide; **X:** methylamine, ethylamine, dimethylamine, *n*-propylamine, *i*-propylamine, monoethanolamine, diethylamine, *tert*-butylamine, piperidine, piperazine, morpholine, 2-methylpiperidine, and 4-methylmorpholine.

**Table 1.** Properties and elemental composition of the synthesized compounds

No.	Kat <sup>+</sup>	M.pt., °C	Chemical formula	Yield, %	Found %, Calculated %			
					C	H	N	S
2.1	NH <sub>4</sub>	78–80	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	82	47.30 47.18	4.69 4.68	25.07 25.05	11.48 4.51
2.2	Na	266–268	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>2</sub> S	84	46.48 46.57	3.19 3.18	19.71 19.77	11.28 11.30
2.3	K	238–240	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	85	43.98 44.05	3.02 3.03	18.65 18.69	10.67 10.67
2.4	CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub>	147–149	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	82	49.30 49.36	4.83 4.82	23.96 23.91	10.97 10.99
2.5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>3</sub>	85–87	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	80	50.80 50.83	5.57 5.57	22.78 22.80	10.43 10.44
2.6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	148–150	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	75	50.97 50.92	5.26 5.25	22.86 22.82	10.47 10.46
2.7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>3</sub>	155–157	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	85	52.32 52.44	5.96 5.97	21.79 21.84	9.98 9.99
2.8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH <sub>3</sub>	158–160	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	73	60.30 60.17	4.26 4.25	18.51 18.46	8.47 8.49
2.9	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub>	172–174	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	77	48.28 48.26	5.30 5.29	21.66 21.67	9.92 9.93
2.10	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	155–157	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	75	53.71 53.67	6.31 6.29	20.88 20.83	9.56 9.59
2.11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH <sub>3</sub>	171–173	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	80	52.82 54.71	5.07 5.08	22.00 22.04	10.07 10.04
2.12	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	156–158	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	83	55.47 55.41	5.82 5.83	20.22 20.19	9.26 9.25
2.13	1/2 C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	130–132	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	81	52.16 52.21	4.56 4.96	24.33 24.32	9.28 9.30
2.14	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ONH	163–165	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	82	51.56 51.60	5.48 5.47	20.04 20.06	9.18 9.16
2.15	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NH-2-CH <sub>3</sub>	139–141	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	88	57.45 57.42	4.82 4.81	19.70 19.75	9.02 9.03
2.16	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ONH-4-CH <sub>3</sub>	163–165	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	91	54.38 54.24	5.64 5.64	18.65 18.61	8.34 8.34

amine, monoethanolamine, diethylamine, *tert*-butylamine, piperidine, piperazine, morpholine, 2-methylpiperidine, or 4-methylmorpholine (0.005 mol in case of piperazine). The mixture was heated until substance dissolution. The obtained solutions were filtered and left at room temperature for 48 hours, evaporated. Compounds were (2.4, 2.6, 2.8, 2.10, 2.15, 2.16), green (2.7, 2.14), brown (2.5, 2.9, 2.12), and red (2.11, 2.13). For analytical purposes, the compounds were

recrystallized *i*-propanol (2.4, 2.5, 2.7-2.10, 2.12-2.16) and *n*-butanol (2.6, 2.11).

Structure of the synthesized salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid was confirmed by elemental analysis (Table 1), <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, and LC-MS (Table 2). LC-MS chromatograms demonstrate the presence of individual peaks corresponding to the synthesized compounds (Table 2).

**Table 2.** Chemical shifts of protons in <sup>1</sup>H NMR spectra and LC-MS data for the synthesized compounds

No.	<sup>1</sup> H NMR DMSO-d <sub>6</sub> , δ ppm	LC-MS, m/z [M+1]
2.1	δ 2.25 (3H, s), 7.43 (1H, ddd, J = 7.8, 7.3, 1.3 Hz), 7.76-7.86 (2H, 7.81 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz), 7.81 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.5 Hz)), 8.22 (1H, ddd, J = 7.8, 1.5, 0.5 Hz), 9.32 (1H, s).	280.08
2.2	δ 2.20 (3H, s), 7.40 (1H, ddd, J = 7.8, 7.4, 1.3 Hz), 7.70-7.82 (2H, 7.77 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.73 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.5 Hz)), 8.12 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz), 9.25 (1H, s).	285.27
2.3	δ 2.25 (3H, s), 7.43 (1H, ddd, J = 7.8, 7.3, 1.3 Hz), 7.76-7.86 (2H, 7.81 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz), 7.80 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.5 Hz)), 8.23 (1H, ddd, J = 7.8, 1.5, 0.5 Hz), 9.32 (1H, s).	301.01
2.4	δ 2.25 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.42 (1H, ddd, J = 7.8, 7.4, 1.3 Hz), 7.71-7.83 (2H, 7.78 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.74 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.5 Hz)), 8.17 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz), 9.31 (1H, s).	294.09
2.5	δ 1.25 (3H, t, J = 6.2 Hz), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, q, J = 6.2 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 7.5, 7.3, 1.3 Hz), 7.71-7.85 (2H, 7.79 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.3 Hz), 7.79 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.6 Hz)), 8.19 (1H, ddd, J = 7.6, 1.2, 0.4 Hz), 9.44 (1H, s).	308.11
2.6	δ 2.24 (3H, s), 2.60 (6H, s), 7.41 (1H, ddd, J = 7.6, 7.2, 1.6 Hz), 7.70-7.89 (2H, 7.74 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.1 Hz), 7.69 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.6 Hz)), 8.19 (1H, ddd, J = 7.6, 1.2, 0.6 Hz), 9.39 (1H, s).	308.11
2.7	δ 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63 (2H, qt, J = 7.3, 6.5 Hz), 2.25 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 7.8, 7.4, 1.3 Hz), 7.71-7.83 (2H, 7.78 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.74 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.5 Hz)), 8.17 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz), 9.31 (1H, s).	322.13
2.8	δ 1.25 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.21 (3H, s), 3.40 (1H, sept, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 7.5, 7.3, 1.2 Hz), 7.78-7.86 (2H, 7.79 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.2 Hz), 7.75 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.6 Hz)), 8.19 (1H, ddd, J = 7.9, 1.4, 0.6 Hz), 9.35 (1H, s).	322.13
2.9	δ 2.21 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.54 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 7.6, 7.5, 1.2 Hz), 7.69-7.80 (2H, 7.75 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.2 Hz), 7.70 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.4 Hz)), 8.14 (1H, ddd, J = 7.6, 1.2, 0.3 Hz), 9.28 (1H, s).	324.11
2.10	δ 1.30 (6H, t, J = 6.2 Hz), 2.26 (3H, s), 3.06 (4H, q, J = 6.2 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 7.6, 7.5, 1.4 Hz), 7.76-7.85 (2H, 7.79 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.3 Hz), 7.76 (ddd, J = 8.0, 1.4, 0.6 Hz)), 8.19 (1H, ddd, J = 7.9, 1.5, 0.5 Hz), 9.35 (1H, s).	336.14
2.11	δ 1.21 (9H, s), 2.21 (3H, s), 7.44 (1H, ddd, J = 7.9, 7.3, 1.2 Hz), 7.74-7.863 (2H, 7.79 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.1 Hz), 7.70 (ddd, J = 8.0, 1.4, 0.6 Hz)), 8.19 (1H, ddd, J = 7.8, 1.3, 0.4 Hz), 9.36 (1H, s).	322.13
2.12	δ 1.53 (2H, dt, J = 12.8, 3.3, 2.4 Hz), 1.71 (4H, dtdd, J = 13.5, 10.2, 3.3, 2.6 Hz), 2.30 (3H, s), 3.09 (4H, ddd, J = 14.6, 10.3, 2.7 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 7.5, 7.2, 1.1 Hz), 7.77-7.87 (2H, 7.82 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.2 Hz), 7.79 (ddd, J = 8.0, 1.1, 0.4 Hz)), 8.21 (1H, ddd, J = 7.4, 1.1, 0.5 Hz), 9.38 (1H, s).	348.14
2.13	δ 1.52 (2H, dt, J = 12.8, 3.3, 2.4 Hz), 1.75 (4H, dtdd, J = 13.5, 10.2, 3.3, 2.6 Hz), 2.33 (6H, s), 3.09 (4H, ddd, J = 14.6, 10.3, 2.7 Hz), 7.35 (2H, ddd, J = 7.4, 7.2, 1.1 Hz), 7.66-7.71 (4H, 7.80 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.2 Hz), 7.71 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.6 Hz)), 8.22 (2H, ddd, J = 7.9, 1.3, 0.5 Hz), 9.25 (2H, s).	611.19
2.14	δ 2.23 (3H, s), 3.43 (4H, ddd, J = 15.5, 10.2, 2.5 Hz), 3.77 (4H, ddd, J = 16.2, 10.2, 2.5 Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 7.8, 7.4, 1.3 Hz), 7.70-7.82 (2H, 7.75 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.3 Hz), 7.78 (ddd, J = 8.0, 1.4, 0.6 Hz)), 8.21 (1H, ddd, J = 7.9, 1.3, 0.5 Hz), 9.44 (1H, s).	350.12
2.15	δ 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.45 (1H, dt, J = 12.9, 3.3, 2.4 Hz), 1.53-1.76 (5H, 1.66 (d, J = 13.1, 3.3, 2.9, 2.7, 2.4 Hz), 1.64 (dt, J = 12.9, 10.2, 3.3 Hz), 1.62 (dtd, J = 12.9, 10.2, 3.3 Hz), 1.68 (ddd, J = 12.9, 3.3, 2.7, 2.4 Hz), 1.66 (dtdd, J = 13.1, 10.2, 3.3, 2.6 Hz)), 2.36 (3H, s), 3.00 (1H, ddd, J = 14.5, 10.3, 2.7 Hz), 3.20 (1H, ddd, J = 14.5, 2.9, 2.6 Hz), 3.67 (1H, dq, J = 10.3, 6.4, 2.7 Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 6.8, 5.4, 1.1 Hz), 7.79-7.88 (2H, 7.80 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.2 Hz), 7.80 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.6 Hz)), 8.25 (1H, ddd, J = 7.9, 1.3, 0.4 Hz), 9.21 (1H, s).	362.16
2.16	δ 2.21 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.23-3.38 (4H, 3.31 (ddd, J = 15.5, 3.1, 2.5 Hz), 3.31 (ddd, J = 15.5, 10.2, 2.5 Hz)), 3.75-3.93 (4H, 3.82 (ddd, J = 14.4, 10.2, 2.5 Hz), 3.88 (ddd, J = 14.4, 3.1, 2.5 Hz)), 7.46 (1H, ddd, J = 7.6, 7.5, 1.4 Hz), 7.73-7.88 (2H, 7.79 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz), 7.76 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.4 Hz)), 8.19 (1H, ddd, J = 7.9, 1.5, 0.5 Hz), 9.35 (1H, s).	364.14

## Discussion

The elemental analysis confirmed the composition of the synthesized compounds (Table 1), <sup>1</sup>H NMR data indicated that theoretical structures are in agreement with the experimental results. <sup>1</sup>H NMR spectrum of potassium 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoate (**2.3**) was characterized by a chemical shift in a strong field appearing as a triple-proton singlet of the methyl group attached to the ring of 1,2,4-triazole at 2.25 ppm. Protons of the phenyl substituent appear as two multiplets and one doublet at 7.43 ppm, 7.76–7.86 ppm, and 8.23 ppm, while

proton of imino group resonates as a single-proton singlet at 9.32 ppm.

## Conclusions

Sixteen new compounds were obtained during the chemical synthesis, specifically, the salts of 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid. Structures of the synthesized compounds were confirmed by a set of instrumental methods, including <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, LC-MS, and elemental analysis. For the obtained salts the pharmacological researches are planned to be evaluated

(antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio- and hepatoprotective actions).

#### Funding

The research was performed within the research work of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physical-chemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3-(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio- and hepatoprotective actions" № of state registration 0118U007143 (2018–2022).

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Information about author:

Hlazunova T. V., Assistant of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Відомості про автора:

Глазунова Т. В., асистент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторе:

Глазунова Т. В., ассистент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Shcherbak, M. A., Kaplaushenko, A. G., Maletskiy, N. N., & Sharaya, Ye. A. (2014). Issledovaniya po sozdaniyu lekarstvennoi formy na osnove 3-(4-nitrofenil)-5-(nonilsulfonil)-1,2,4-triazol-4-amina [The research on creation of the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine]. *Zaporozhye Medical Journal*, 4(85), 82-85. [in Russian].
- [2] Kaplaushenko, A. H. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhnalnogo vitchyznianoho likarskoho zasobu na osnovi 1,2,4-triazolu [The research of creating a new original domestic drug based on 1,2,4-triazole]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, 2(3), 115-121. [in Ukrainian].
- [3] Kravchenko, T. V., Panasenکو, O. I., & Knish, E. G. (2016). Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli 4-((R)amino)-5-metyl-4H-1,2,4-tryazol-3-tioliv [Synthesis and physicochemical properties of 4-((R)amino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (6), 55-59. [in Ukrainian].
- [4] Shcherbyna, R. O. (2014). Analiz farmakologichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Analysis of pharmacological activity of 1,2,4-triazole derivatives]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (4), 145-150. [in Ukrainian].
- [5] Ilnatova, T. V., Kaplaushenko, A. H., & Frolova, Yu. S. (2019). Stvorennia, doslidzhennia fizychnykh i khimichnykh vlastyvoltei 2-((4-R-5-fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)etanovykh(propanovykh, benzoynykh)kyslot i solei 2-((4-R-5-fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)etanovykh kyslot [Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 12(2), 123-128. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170973>
- [6] Shcherbyna, R. O., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti solei 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-tryazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids]. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1(42), 37-40. [in Ukrainian].
- [7] Shcherbyna, R. O., Kapelyanovych, Ye. V., Pruhlo, Ye. S., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. H. (2014). Doslidzhennia aktoprotekornoї aktyvnosti pokhidnykh 4-R-3-(morfolinometylen)-1,2,4-triazol-5-tiolu [The studying of actoprotective action of 4-R-3-(morpholinomethylen)-1,2,4-triazole-5-thiole derivatives]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 6(146), 19-22. [in Ukrainian].
- [8] Aksyonov, I. V., Shcherbyna, R. O., Panasenکو, O. I., Knysh, Ye. H., & Aksyonov, I. V. (2014). Doslidzhennia ristystymuliuchoї aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-tryazolu na prykladi nasinnia soniashnyka prostoho [The investigation of growth-stimulating activity of derivatives of 1,2,4-triazole on seeds of sunflower simple]. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 6(35), 78-82. [in Ukrainian].
- [9] Murty, M. S. R., Ram, K. R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Rao, J. V., & Velatooru, L. R. (2012). Synthesis of new S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives bearing cyclic amine moiety as potent anticancer agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9(3), 276-281. <https://doi.org/10.2174/157018012799129882>
- [10] Shcherbyna, R. O. (2017). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli v riadu solei 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [Synthesis and chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 10(1), 4-8. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.1.93424>
- [11] Shcherbyna, R. O., Panasenکو, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio) atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 3(16), 18-21. [in Ukrainian].
- [12] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. H. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh (propanovykh),2-,4-(5-(1N-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoynykh kyslot ta yikh solei [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetic(propanoic),2-,4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiomethyl)-benzoic acids and their salts]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 2(21), 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71115>
- [13] Samelyuk, Yu. H., & Kaplaushenko, A. H. (2015). Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil), (3,4,5-trymetoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh tiopokhidnykh [Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl), (3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their thiode-ri-vatives]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 3(19), 57-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [14] Saidov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1995). *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoi spektroskopii* [Practical guide to molecular spectroscopy]. Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo Universiteta. [in Russian].
- [15] Kazitsyna, L. A. (1979). *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoi khimii* [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in organic chemistry] (2<sup>nd</sup> ed.). Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta. [in Russian].
- [16] Varynskyi, B. O., Knysh, Ye. H., Parchenko, V. V., Panasenکو, O. I., & Kaplaushenko, A. H. (2015). Vyvchennia zakonimirostei utrymuvannia potentsiinykh likarskykh substantsii riadu 1,2,4-tryazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yikh solei metodom VERKh/DMD-MS [The study of retention regularities for the potential drug substances of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts series by the method of HPLC/DAD-MS]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 13(4), 68-75. [in Ukrainian].



## Озонолітичний синтез ацетофенону – напівпродукту для виготовлення лікарських препаратів заспокійливої дії

А. Г. Галстян<sup>\*1,2,A,C,D,F</sup>, А. С. Бушуєв<sup>1,B,C,E</sup>, В. В. Котова<sup>1,B,E</sup>, О. О. Демченко<sup>1,B,E</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна, <sup>2</sup>Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля, м. Рубіжне, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ацетофенон – важливий напівпродукт для виготовлення лікарських препаратів заспокійливо дії. Відомі методи його одержання не мають майбутнього через технологічну складність, жорсткі умови синтезу та низькі коефіцієнти переробки вихідної сировини. Тому актуальним завданням є розробка маловідходного, низькотемпературного синтезу ацетофенону за допомогою озону.

**Мета роботи** – дослідити кінетичні закономірності реакції озону з етилбенzenом в ацетатній кислоті та розробити озонолітичний синтез ацетофенону.

**Матеріали та методи.** Застосовували льодяну ацетатну кислоту фірми «Sigma» кваліфікації «Х.Ч.»; етилбензен, ацетофенон фірми «Acros organics» кваліфікації «Х.Ч.»; ацетати металів кваліфікації «Х.Ч.». Концентрацію  $O_3$  у газовій фазі визначали спектрофотометричним методом за поглинанням в області 254–290 нм на спектрофотометрі СФ-46, що призначений для вимірювання коефіцієнтів пропускання рідких і твердих прозорих речовин в області спектра від 190 нм до 1100 нм. Ідентифікацію складових реакційної маси ті їх кількісний аналіз у розчині здійснили методом газорідинної хроматографії.

**Результати.** Дослідили кінетичні закономірності окиснення етилбензену озonom у розчині льодяної ацетатної кислоти. Показано, що при температурі 15 °С озонування відбувається переважно за ароматичним кільцем.

Введення у систему каталізатора – манган (II) ацетату – підвищує селективність окиснення за бічним ланцюгом з 34,0 % до 87,7 %. Як основні продукти утворюються ацетофенон (76,5 %) і метилфенілкарбінолацетат (11,2 %).

**Висновки.** Озонування етилбензену в ацетатній кислоті перебігає переважно за ароматичним кільцем, і отримати ацетофенон із високим виходом неможливо. Введення у систему каталізатора на основі перехідного металу дає змогу спрямувати процес переважно за бічним ланцюгом з утворенням 76 % ацетофенону.

### The ozonolytic synthesis of acetophenone – a by-product for the production of drugs of calming effect

A. H. Halstian, A. S. Bushuiev, V. V. Kotova, O. O. Demchenko

Acetophenone is an important by-product for the manufacture of drugs of calming effect. Known methods of its production don't have the future due to technological complexity, harsh synthesis conditions and low processing coefficients of raw materials. Therefore, the development of low-waste, low-temperature synthesis of acetophenone with ozone is an urgent task.

**The purpose of the work** was to study the kinetic regularities of the reaction of ozone with ethylbenzene in acetic acid and to create the ozonolytic synthesis of acetophenone.

**Materials and methods.** Glacial acetic acid of "Sigma" firm of qualification "Ch. P."; ethylbenzene, acetophenone of "Acros Organics" firm of qualification "Ch. P."; acetates of metals of qualification "Ch. P." were applied. The concentration of  $O_3$  in the gas phase was determined by a spectrophotometric absorption method in the range of 254–290 nm on spectrophotometer SF-46, which was designed to measure the transmittance of liquid and solid transparent substances in the spectral range from 190 to 1100 nm. Identification of the components of the reaction mass and their quantitative analysis in solution was performed by gas-liquid chromatography.

**Results.** The kinetic regularities of the oxidation of ethylbenzene with ozone in a solution of glacial acetate have been investigated. It is shown that ozone occurs at a temperature of 15 °C, mainly by the aromatic ring.

The addition into the catalyst system – manganese (II) acetate has increased the selectivity of oxidation on the side chain from 34.0 to 87.7 %. Acetophenone (76.5 %) and methylphenylcarbinolacetate (11.2 %) are formed as the main products.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198119>

УДК 547.563.13:542.943  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198119

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 23–30

**Ключові слова:** озоноліз, етилбензен, ацетофенон, ацетатна кислота, окиснення, каталіз, озон.

\*E-mail: aggaalst@gmail.com

Надійшла до редакції: 05.11.2019 // Після доопрацювання: 17.12.2019 // Прийнято до друку: 23.12.2019

**Conclusions.** Ozonation of ethylbenzene in acetic acid was taken place mainly on the aromatic ring, and it was not possible to obtain acetophenone in high yield. The addition of transition metals allowed to be directed the process along the side ring to form 76 % acetophenone.

**Key words:** ozonolysis, ethylbenzene, acetophenone, acetic acid, oxidation, catalysis, ozone.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 23–30**

### Озонолитический синтез ацетофенона – полупродукта для получения лекарственных препаратов успокаивающего действия

А. Г. Галстян, А. С. Бушуев, В. В. Котова, О. О. Демченко

Ацетофенон – важный полупродукт для получения лекарственных препаратов успокаивающего действия. Известные методы его получения не имеют будущего по причинам технологической сложности, жестких условий синтеза и низких коэффициентов переработки исходного сырья. Поэтому актуальной задачей является разработка малоотходного, низкотемпературного синтеза ацетофенона с помощью озона.

**Цель работы** – исследовать кинетические закономерности реакции озона с этилбензолом в ацетатной кислоте и разработать озонолитический синтез ацетофенона.

**Материалы и методы.** Использовали ледяную ацетатную кислоту фирмы «Sigma» квалификации «Х.Ч.»; этилбензол, ацетофенон фирмы «Acros organics» квалификации «Х.Ч.»; ацетаты металлов квалификации «Х.Ч.». Концентрацию  $O_3$  в газовой фазе определяли спектрофотометрическим методом по поглощению в области 254–290 нм на спектрофотометре СФ-46, предназначенном для измерения коэффициентов пропускания жидких и твердых прозрачных веществ в области спектра от 190 нм до 1100 нм. Идентификацию состава реакционной массы и ее количественный анализ в растворе проводили методом газожидкостной хроматографии.

**Результаты.** Исследованы кинетические закономерности окисления этилбензола озоном в растворе ледяной ацетатной кислоты. Показано, что при температуре 15 °С озонирование происходит преимущественно по ароматическому кольцу. Введение в систему катализатора – манган (II) ацетата – повышает селективность окисления по боковой цепи с 34,0 % до 87,7 %. Как основные продукты образуются ацетофенон (76,5 %) и метилфенилкарбинолацетат (11,2 %).

**Выводы.** Озонирование этилбензола в ацетатной кислоте протекает преимущественно по ароматическому кольцу, и получить ацетофенон с высоким выходом невозможно. Введение в систему катализатора на основе переходного металла позволяет направить процесс в основном по боковой цепи с образованием 76 % ацетофенона.

**Ключевые слова:** озонлиз, этилбензол, ацетофенон, ацетатная кислота, окисление, катализ, озон.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 23–30**

Ацетофенон – важливий напівпродукт для виготовлення лікарських препаратів заспокійливо дії (касторіум, гіпсон). Відомі методи його одержання не мають майбутнього через технологічну складність, жорсткі умови синтезу та низькі коефіцієнти переробки вихідної сировини. Тому можуть стати у нагоді дані щодо окиснення озоном, який є безбаластним окисником ароматичних сполук [1–5]. Реакція озону з етилбенzenом досить детально вивчена на прикладі системи метилбензен – озон – ацетатна кислота [6–8]. Показано, що за температури 20–100 °С переважно відбувається електрофільна атака озоном за ароматичним кільцем з утворенням пероксидів – продуктів його руйнування. Введення в систему катализаторів – солей металів змінної валентності – дає змогу змінити напрям реакції за бічним ланцюгом. За наявності кобальт (II) ацетату і в умовах підвищених температур (~ 90 °С) метилбензен окиснюється до відповідних бензойних кислот із виходом 71–95 %.

У фаховій літературі відсутні відомості про реакцію озону в ряду етилбензену за наявності катализаторів – солей металів змінної валентності, – які становлять певний інтерес під час розроблення маловідходних технологій одержання ацетофенону та його заміщених. У зв'язку з цим доцільні дослідження реакції каталітичного окиснення етилбензену озонмісними газами для створення

низькотемпературної маловідходної технології одержання ацетофенону.

### Мета роботи

Дослідити кінетичні закономірності реакції озону з етилбенzenом в ацетатній кислоті та розробити озонолітичний синтез ацетофенону.

### Матеріали і методи дослідження

Для дослідів застосовували ацетатну кислоту фірми «Sigma» кваліфікації «Х.Ч.»; етилбензен, ацетофенон фірми «Acros organics» кваліфікації «Х.Ч.»; ацетати металів кваліфікації «Х.Ч.».

Перед використанням у всіх випадках визначали фізико-хімічні константи або вміст основної речовини в реактиві. У низці випадків, визначаючи параметри процесу на укрупненій установці, як вихідні реагенти застосовували речовини без попереднього очищення.

Реакцію досліджували у термостатованій скляній колонці з пористою перетинкою за умов кінетичного режиму при 10–40 °С. В колонку завантажували 10 мл льодяної ацетатної кислоти, 0,4 моль·л<sup>-1</sup> етилбензену, катализатор; після цього подавали озоноповітряну суміш зі швидкістю 20 л·год<sup>-1</sup>. Концентрацію  $O_3$  у газовій фазі



визначали спектрофотометричним методом за поглинанням в області 254–290 нм на спектрофотометрі СФ-46, що призначений для вимірювання коефіцієнтів пропускання рідких і твердих прозорих речовин в області спектра від 190 нм до 1100 нм.

Ідентифікацію складових реакційної маси та їхній кількісний аналіз у розчині виконали методом газорідинної хроматографії, що описаний у роботі [9]. Аналіз здійснили на приладі ЛХМ-8МД з полум'яно-іонізаційним детектором на колонці завдовжки 1 м і діаметром 3,5 мм, яка заповнена носієм, – «ІНЕРТОН-Супер» (0,16–0,2 мм), з нанесеною на нього нерухомою фазою «FFAP» у кількості 5 % від маси носія за умов: температура випаровувача – 303–333 °С; швидкість газу-носія (азот) – 2,0 л·год<sup>-1</sup>; швидкість водню – 1,8 л·год<sup>-1</sup>; швидкість повітря – 18 л·год<sup>-1</sup>. Термостатування виконали в температурних межах 100–160 °С, підвищення температури здійснювали програмою – 8 °С/хв.

Для аналізу пероксидних сполук та окиснених форм каталізатора у розчині застосовували йодометрію. Константи швидкості реакції озону з органічними сполуками визначали за методом, який описаний у [10], швидкості реакції окисненої форми каталізатора з органічною молекулою – графічним методом [11].

## Результати

З'ясували, що за температури 15 °С окиснення етилбензену киснем у розчині льодяної ацетатної кислоти не відбувається. За наявності озону реакція розвивається швидко, вичерпне окиснення етилбензену озонотрією сумішшю за умов окиснення закінчується за 2,5 год (рис. 1). Склад продуктів окиснення свідчить про наявність двох напрямів озонування: за етильною групою і бензеновим кільцем (озоноліз) (схема 1).

Вихід продуктів окиснення за етильною групою складає 34 %. Озоноліз супроводжується руйнуванням ароматичного кільця з утворенням озонідів з їхнім перетворенням надалі в аліфатичні пероксидні сполуки. Витрати етилбензену за другим напрямком сягають 63 %. Близько 3 % продуктів реакції залишилися не ідентифікованими.

Деструктивному окисненню ароматичного кільця можна запобігти введенням у систему каталізатора – солей

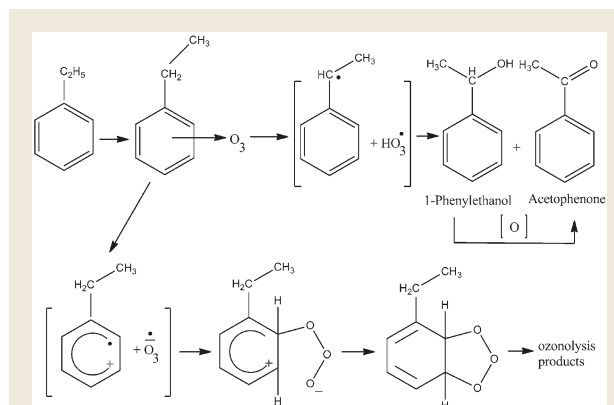


Схема 1.

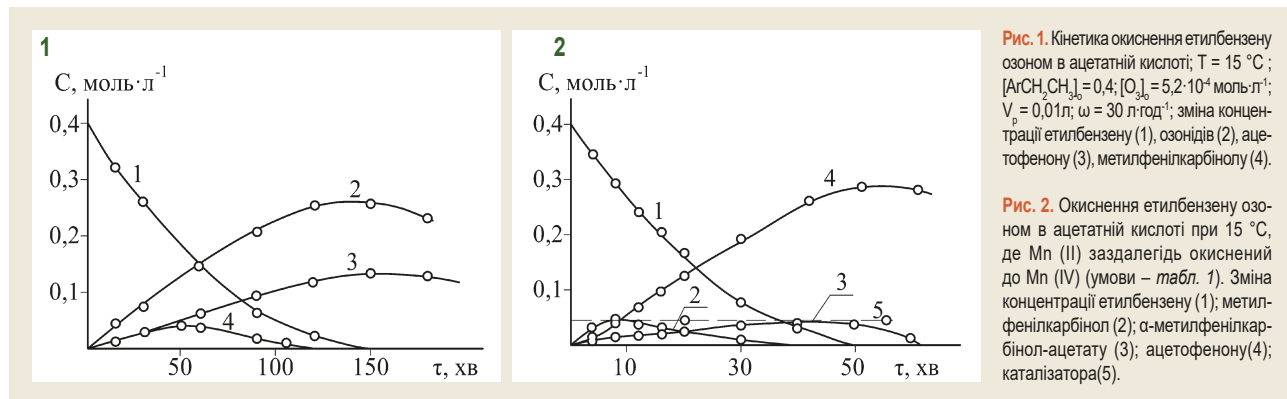
металів змінної валентності; основним напрямом стає селективне окиснення етильної групи. Незалежно від природи металу, що входить у склад каталізатора, основним продуктом реакції є ацетофенон. За даними, що наведені в таблиці 1, швидкість окиснення етилбензену та вихід ацетофенону залежить від окиснювально-відновного потенціалу пари  $Me^{n+}/Me^{n+1}$ , який є найбільшим у кобальту. Нижча, ніж очікувана селективність за ацетофеноном за наявності кобальт (II) ацетату пояснюється тим, що високий окиснювально-відновний потенціал сприяє не тільки високій швидкості окиснення етилбензену в ряду вивчених каталізаторів, але, як буде показано далі, створює умови для наступного перетворення ацетофенону.

Отже найбільш ефективним каталізатором озонування етилбензену є манган (II) ацетат. За відсутності озону каталітична активність манган (II) ацетату помітно не проявляється, за 1 год витримування розчину, через який барботується повітря, концентрація субстрату майже не змінюється, каталізатор перебуває у відновній формі, а оксигенвмісні продукти окиснення за бічним ланцюгом не утворюються.

Окиснення етилбензену за наявності озону вже при температурі 15 °С розвивається з високою швидкістю (рис. 2), вичерпне окиснення закінчується за 50 хв. Основними продуктами окиснення зі збереженою ароматичною структурою є ацетофенон (76,5 %) та метилфенілкарбінолацетат (11,2 %). Як проміжний продукт

Таблиця 1. Вплив солі металу на швидкість і селективність окиснення етилбензену при 15 °С.  $[ArCH_2CH_3]_0 = 0,4$ ;  $[Me(OAc)_n]_0 = 0,04$ ;  $[O_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>

Соль металу	$E_{\phi}^{298} (Me^{n+1}/Me^{n+})$	Швидкість окиснення етилбензену, моль (л·с) <sup>-1</sup>	Швидкість накопичування ацетофенону, моль (л·с) <sup>-1</sup>	Вихід ацетофенону, %
–	–	$0,90 \cdot 10^{-4}$	$0,20 \cdot 10^{-4}$	34,0
Co(OAc) <sub>2</sub>	1,808	$3,70 \cdot 10^{-4}$	$1,90 \cdot 10^{-4}$	43,0
Mn(OAc) <sub>2</sub>	1,509	$2,40 \cdot 10^{-4}$	$1,70 \cdot 10^{-4}$	76,5
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,77	$1,20 \cdot 10^{-4}$	$0,28 \cdot 10^{-4}$	34,5
Fe(OAc) <sub>2</sub>	0,99	$1,80 \cdot 10^{-4}$	$0,30 \cdot 10^{-4}$	34,8
Cr(OAc) <sub>2</sub>	0,74	$1,10 \cdot 10^{-4}$	$0,33 \cdot 10^{-4}$	34,0



окиснення етилбензену ідентифікували метилфенілкарбінолу і слідові кількості бензальдегіду.

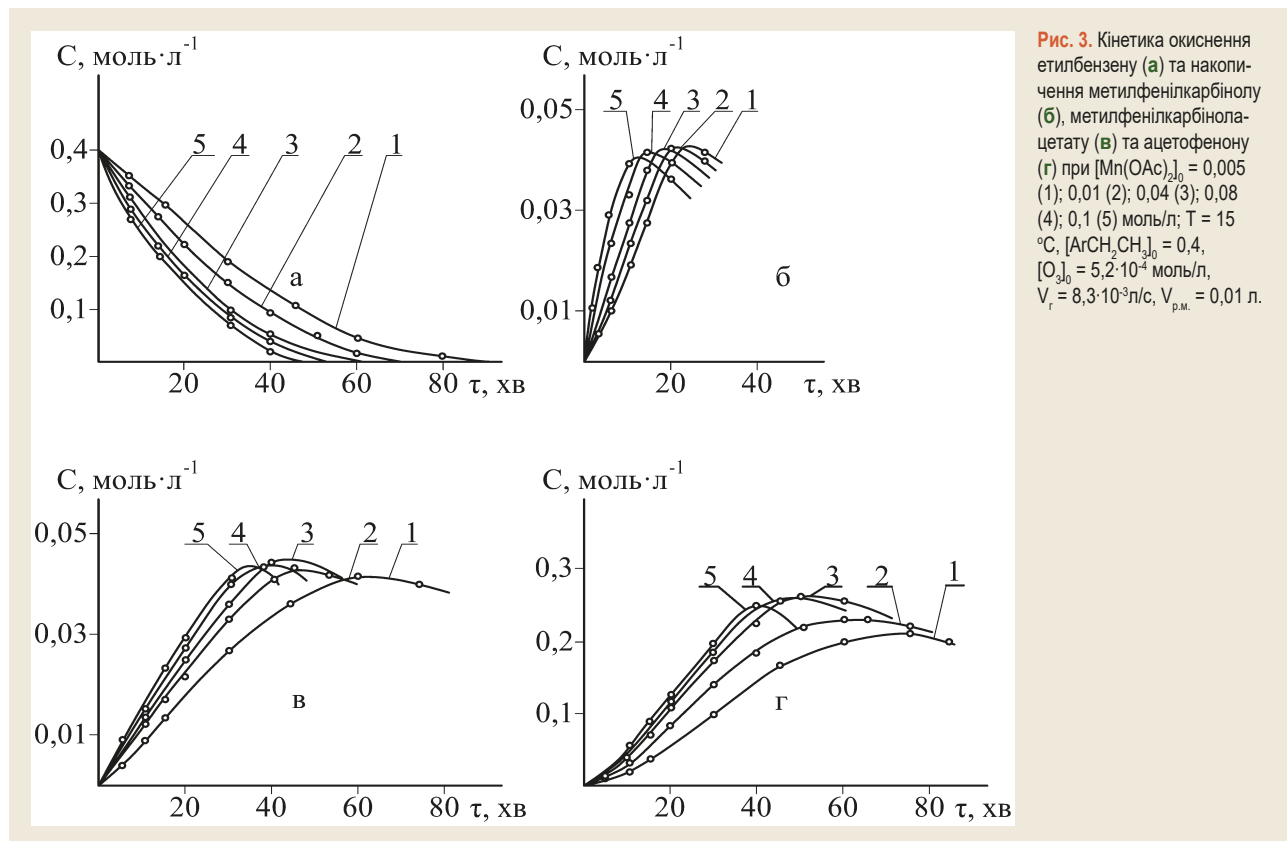
За умов, коли озон вводиться у систему, де манган знаходиться у відновній формі, на початку кінетичних кривих витрачання етилбензену і накопичення ацетофенону, метилфенілкарбінолу та метилфенілкарбінолацетату спостерігали індукційні періоди, які закінчуються після перетворення Mn (II) у Mn (IV) (рис. 2, кр. 5). З часу подачі в систему озonoповітряної суміші колір розчину змінюється з мутного світло-жовтого на темно-бурий, характерний для Mn (IV), і вже через 7–10 хв у системі встановлюється постійна висока концентрація манган (IV) ацетату, близька до  $[\text{Mn(II)}]_0$ , після чого окиснення етилбензену і накопичення кисневмісних продуктів здійснюється з постійною швидкістю аж до повної витрати ацетату. Припинення подачі озону в систему у будь-

який момент часу призводить до гальмування процесу, і реакція переходить у режим окиснення Mn (IV); розчин поступово світлішає з появою в ньому Mn (II).

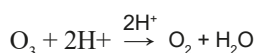
Якщо етилбензен вводити в систему, в якій манган знаходиться в окисненій формі, індукційний період зникає, окиснення відбувається відразу з максимальною швидкістю (рис. 3). Концентрація Mn (IV) спочатку дещо знижується, а потім швидко підвищується до початкової.

Важливою умовою перебігу реакції є безперервність подачі озonoповітряної суміші у систему. Припинення її подачі гальмує реакцію аж до її зупинки.

Знайдено, що на окиснення 1 моль етилбензену витрачається 2,25 моль озону, що наближено до теорії:



Реакція (1) передбачає переміщення чотирьох електронів, а озон здебільшого віддає тільки один атом кисню для створення нового продукту реакції, наприклад [6]:



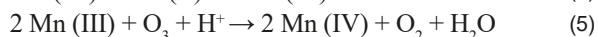
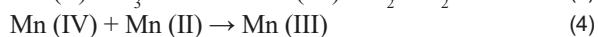
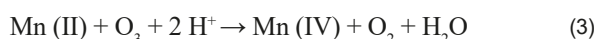
Після відгонки ацетатної кислоти і видалення катализатора органічний шар, що містить ацетофенон та  $\alpha$ -фенілетанолацетат у співвідношенні 8 : 1, піддають виморожуванню, під час якого одержують ацетофенон,  $T_{\text{кип}} = 202\text{--}204$  °С. Рідкий залишок, в якому міститься решта ацетофенону та  $\alpha$ -фенілетанолацетат, розчиняють в ацетатній кислоті й окиснюють озоном.

У процесі окиснення ацильований спирт перетворюється на ацетофенон. З одержаного розчину за температури 60 °С і в вакуумі (100 мм рт. ст.) відганяють ацетатну кислоту. В залишку ідентифікують ацетофенон з  $T_{\text{кип}} = 201\text{--}202$  °С. Сумарний вихід ацетофенону становить 87,7 %, чистота цільового продукту дорівнює 98 %.

## Обговорення

Отже, роль манган (II) ацетату при окисненні етилбензену озоном полягає у генеруванні під впливом озону активних частинок Mn (III) і Mn (IV), які мають високу субстантивну селективність за етильною групою.

Реакція озону з Mn (II) має перший порядок за реагентами, ефективна константа швидкості цієї реакції при 21 °С дорівнює  $4,7 \cdot 10^3$  л(моль·с)<sup>-1</sup>, а стехіометричний коефіцієнт за озоном – 1,15 моль на моль манган (II) ацетату. Передбачається, що на початку озонування відбувається окиснення мангану за схемою:



Утворені активні частини Mn (III) та Mn (IV) забезпечують певну швидкість утворення  $\alpha$ -фенілметильних радикалів за схемою:



Сумарне рішення рівнянь (6) і (7) приводить до рівняння (8):



Аналіз результатів показав, що селективність окиснення за бічним ланцюгом залежить від співвідношення швидкостей реакцій (12), (15) і (16). За даними, що наведені в таблиці 2, константа швидкості реакції (12) на 2 порядки вища за константу швидкості окиснення бічного ланцюга Mn (IV). Отже, селективне окиснення етилбензену можливе лише за умови підвищених концентрацій Mn, що доводиться і наближеними розрахунками: селективність 76,5 % досягається при концентрації Mn

(II) = 0,04 моль/л, коли  $r_{12} = 0,4 \cdot 0,66 \cdot 0,4 \cdot 5,2 \cdot 10^{-4} = 5,5 \cdot 10^{-5}$ ,  $r_{15+16} = 2 \cdot 0,012 \cdot 0,4 \cdot 0,4 = 3,8 \cdot 10^{-4}$ .

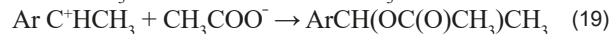
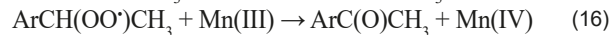
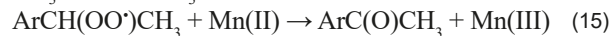
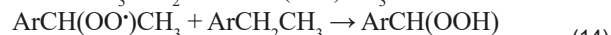
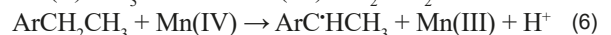
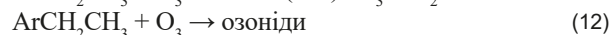
Зароджені в реакціях (6) та (7) радикали в атмосфері кисню швидко перетворюються у пероксидні радикали ( $k \approx 10^8$  л(моль·с)<sup>-1</sup>) [12], які за умов окиснення озоном витрачаються за іоно-радикальним механізмом [7].

За експериментальними даними, загальна швидкість окиснення етилбензену озоноповітряною сумішшю за умов дослідів  $[\text{ArCH}_2\text{CH}_3]_0 = 0,1 \div 0,8$ ;  $[\text{Mn(OAc)}_2]_0 = 0,1 \div 0,8$ ;  $[\text{O}_3]_0 = 1 \cdot 10^{-4} \div 5,2 \cdot 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>.

$$r = k_{\text{эф}} [\text{ArCH}_2\text{CH}_3]_0 [\text{Mn(OAc)}_2]_0^{1/2} [\text{O}_3]_0^{1/2} \quad (9)$$

Це свідчить про досить складний шлях перетворення етилбензену в процесі озонування.

За експериментальними даними та відомостями фахової літератури [9,12,13], для обговорення пропонується схема окиснення етилбензену за бічним ланцюгом:



За відсутності солі мангану основною реакцією є озоноліз (12), а спирт у кетон утворюється за реакціями (10) і (11) (реакція 11 відбувається, коли фенілметильний радикал реагує з гідроксильним радикалом у клітці розчинника [12]).

У каталітичній реакції переважає двостадійне окиснення озоном, коли озон переважно реагує з відновною формою металу з утворенням Mn (IV) (3) (табл. 2), який далі ініціює селективне окиснення за етильною групою (6) і (7). В атмосфері кисню радикал, що виникає за реакціями (6) і (7), швидко перетворюється на пероксидний радикал (13) ( $k \approx 10^8$  ) л(моль·с)<sup>-1</sup> [12], який далі може брати участь у реакціях продовження ланцюгу (14–16), або рекомбінувати за реакціями (20–22).

Вид рівняння (9) для швидкості озонування етилбензену за умов каталізу не дає однозначної відповіді, який з наведених маршрутів (іоно-радикальний ланцюговий чи неланцюговий) переважає. З огляду на це виконали наближені розрахунки із застосуванням кінетичних даних за окремими стадіями схеми, яку розглядаємо.

**Таблиця 2.** Швидкості реакцій каталітичного циклу окиснення етилбензену і продуктів його перетворення озonom і манган (II) ацетатом.  $[ArH]_0 = 0,4$ ;  $[O_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4}$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,04$  моль·л<sup>-1</sup>;  $T = 15^\circ C$ ;  $V_r = 8,3 \cdot 10^{-3}$  л·с<sup>-1</sup>

Схема реакції	$K_{эф}$ , л·(моль·с) <sup>-1</sup>	$r_0 \cdot 10^4$ , моль·(л·с) <sup>-1</sup>
$O_3 + ArCH_2CH_3 \rightarrow$	0,4	0,85
$O_3 + ArCH(OH)CH_3 \rightarrow$	0,8	1,70
$O_3 + ArCH(OAc)CH_3 \rightarrow$	0,23	0,48
$O_3 + ArC(O)CH_3 \rightarrow$	0,045	0,094
$Mn(II) + O_3 \rightarrow$	1875	390
$Mn(IV) + ArCH_2CH_3 \rightarrow$	0,012	1,90
$Mn(IV) + ArCH(OH)CH_3 \rightarrow$	0,033	5,30
$Mn(IV) + ArCH(OAc)CH_3 \rightarrow$	0,0050	0,80
$Mn(IV) + ArC(O)CH_3 \rightarrow$	0,0028	0,45

За температури  $15^\circ C$  і  $[ArCH_2CH_3]_0 = 0,4$ ;  $[O_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4}$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,04$  моль·л<sup>-1</sup>  $k_{10/11} = 0,34 \cdot 0,4 = 0,136$ ;  $k_{6+7} = 1,2 \cdot 10^{-2}$ ;  $k_3 = 1,87 \cdot 10^3$ ;  $k_{14} \approx 0,36$  [9];  $k_{22} = 1,9 \cdot 10^7$ ;  $k_{15+16} = 20$  л(моль·с)<sup>-1</sup> (дані для  $k_{15+16}$  скореговані для мангану з даних про каталіз  $Co(OAc)_2$  [14]).  $r_{10-12} = 0,4 \cdot 0,4 \cdot 5,2 \cdot 10^{-4} = 8 \cdot 10^{-5}$  моль(л·с)<sup>-1</sup>;  $r_3 = 1870 \cdot 0,04 \cdot 5,2 \cdot 10^{-4} = 3,9 \cdot 10^{-2}$  моль(л·с)<sup>-1</sup>;  $r_3/r_{10-12} = 4,9 \cdot 10^2$ , тобто за цих умов озон переважно реагує з манган (II) ацетатом.

При  $r_{6+7} = 1,2 \cdot 10^{-2} \cdot 0,4 \cdot 0,04 = 1,9 \cdot 10^{-4}$  моль(л·с)<sup>-1</sup>;  $r_{12} = 0,4 \cdot 0,66 \cdot 0,4 \cdot 5,2 \cdot 10^{-4} = 8 \cdot 10^{-5}$  моль(л·с)<sup>-1</sup>;  $r_{6+7}/r_{12} = 3,5$ , тобто за наявності каталізатора швидкість ініційованого окиснення за бічним ланцюгом перевищує швидкість реакції озонолізу у 3,5 рази, й окиснення етилбензену у цьому випадку розвивається переважно за  $\alpha$ -атомом бічного ланцюга.

За умов стаціонарності концентрацій радикалів у системі і враховуючи, що лімітувальною стадією селективного окиснення є реакції ініційовання (6) і (7) при  $r_{6+7} = k_{22} [ArCH(OO\cdot)CH_3]^2$ ,  $[ArCH(OO\cdot)CH_3] = (1,9 \cdot 10^{-4} / 1,9 \cdot 10^7)^{1/2} = 3,0 \cdot 10^{-6}$  моль(л·с)<sup>-1</sup>. Звідси, коли  $r_{15+16} = 20 \cdot 3 \cdot 10^{-6} \cdot 0,04 = 2,4 \cdot 10^{-6}$ , а  $r_{22} = 1,9 \cdot 10^7 (3 \cdot 10^{-6})^2 = 1,7 \cdot 10^{-4}$  моль(л·с)<sup>-1</sup>, моль(л·с)<sup>-1</sup>,  $r_{22}/r_{15+16} = 1,7 \cdot 10^{-4} / 2,4 \cdot 10^{-6} = 7$ .

Отже, пероксидні радикали за умов дослідів малоактивні, вони швидше рекомбінують, ніж реагують у реакціях продовження ланцюга з Mn (II) та Mn (III), тобто каталітичне окиснення етилбензену відбувається за іоно-радикальною не ланцюговою схемою, коли реакції (14–16) суттєво не впливають на перебіг процесу. Основною схемою каталітичного циклу є перебіг послідовних реакцій (3, 6, 7, 13, 20, 21, 22).

На неланцюгове окиснення етилбензену озonom вказують і макрокінетичні дані:

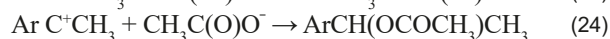
1. Озон необхідно подавати у систему безперервно, припинення його постачання призводить до зупинки процесу. Це додатково свідчить, що за умов, коли лімітувальною стадією селективного окиснення етилбензену є реакції (7) і (8), утворення Mn (IV) здійснюється за реакцією Mn (II) с озonom (3), а реакції продовження

ланцюга (15) і (16), в яких теж може виникати Mn (IV), є другорядними.

2. У дослідях на 1 моль етилбензену витрачається 2,3 моль  $O_3$ , тобто майже теоретично необхідна кількість. Таке співвідношення етилбензену до озону також свідчить, що реакції (15) і (16) не відіграють суттєві ролі. Якщо було б навпаки, озон би був потрібен лише як ініціатор окиснення. Тобто його необхідно було б залучати лише на початку реакції або у незначних кількостях проягом усієї реакції.

Цікавими є спостереження щодо утворення метилфенілкарбінолацетату. Під час озонування етилбензену в ацетатній кислоті без манган (II) ацетату як проміжний продукт утворюється метилфенілкарбінол, а за умов каталізу паралельно зі спиртом як кінцевий продукт утворюється метилфенілкарбінолацетат.

Це може свідчити, що окиснена форма мангану бере участь в утворенні не тільки метилбензильного радикалу, але й метилбензильного катіону, наприклад, за схемою [15,16]:



За умов, коли каталітичне окиснення етилбензену лімітується реакціями (15) і (16), селективність процесу може бути розрахована за формулою:

$$S = \frac{(K_{10+11+12}[O_3]_0 \cdot a + K_{15+16}[Mn(OAc)_2]_0)}{(K_{10+11+12}[O_3]_0 + K_{15+16}[Mn(OAc)_2]_0)} \cdot 100 \%$$

**a:** селективність окиснення за умов некаталітичного окиснення;  $a = 0,34$ ;  $k_{10+11+12} = 0,4$ ;  $k_{15+16} = 0,012$  л(моль·с)<sup>-1</sup>;  $[O_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4}$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,04$  моль·л<sup>-1</sup>;  $t = 15^\circ C$ .

Розрахунки показують досить добре співвідношення розрахункових даних (80,0 %) з даними експерименту (87,7 %). Це свідчить, що розглянута схема окиснення етилбензену є наближеною до тої, що реально існує.

## Висновки

1. Вивчена каталітична реакція озону з етилбензеном за температури  $15^\circ C$ . Показано, що за наявності манган (II) ацетату реакція озонолізу значно гальмується і відбувається селективне окиснення субстрату за бічним ланцюгом (76,5 % ацетофенон та 11,2 % метилфенілкарбінолацетат).

2. Каталіз манган (II) ацетатом відбувається за двостадійною схемою, коли озон переважно реагує з відновною формою мангану, а його окиснена форма відновлюється на реакції з етилбензеном з утворенням метилбензильного радикалу, який і дає початок окиснення за бічним ланцюгом.

3. Для системи етилбензен– $O_3$ –Mn(IV)–ацетатна кислота запропонована нова реакція утворення метилфенілкарбінолацетату через метилбензильний катіон, який може утворюватися в системі за наявності

Mn (IV).

4. За результатами досліджень розробили новий метод синтезу ацетофенону, який відрізняється м'якими умовами ведення процесу та відсутністю токсичних відходів.

5. Дані, які отримали, можуть бути підставою для розробки надалі основ озонолітичної технології синтезу ацетофенону та його похідних.

#### Фінансування

Роботу виконано в рамках плану науково-дослідних робіт Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля за держбюджетною тематикою «Розробка енерго- та ресурсозберігаючих технологій» (ДН-08-17 номер держреєстрації – 0117U000563), в яких брав участь на посаді провідного фахівця професор А. Г. Галстян.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflicts of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, зав. каф. хімічних та фармацевтичних технологій, Інституту хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля, м. Рубіжне, Україна.

Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Котова В. В., канд. техн. наук, доцент каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Демченко О. О., канд. техн. наук, доцент каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

#### Information about authors:

Halstian A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Lugansk State Medical University", Head of the Department of Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technologies of Dahl East Ukrainian National University, Rubizhne, Ukraine.

Bushuev A. S., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Kotova V. V., PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Demchenko O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, зав. каф. химических и фармацевтических технологий, Институт химических технологий Восточнoукраинского университета имени Владимира Даля, г. Рубежное, Украина.

Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Котова В. В., кан. техн. наук, доцент каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Демченко О. А., канд. техн. наук, доцент каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

#### Список літератури

- [1] p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. L. Pan, S. T. Li, M. J. Shu et al. *Scienceasia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3. P. 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [2] Kinetics of ozonation of 2-mercaptothiazoline in an electroplating solution combined with UV radiation / Y. H. Chen, C. Y. Chang, C. C. Chen et al. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2006. Vol. 45, Iss. 14. P. 4936-4943. <https://doi.org/10.1021/ie060065w>
- [3] Galstyan A., Galstyan G., Timoshyna L. Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry & Chemical Technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 3. P. 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [4] Тарасенко О. І., Чалиш І. А. Кінетика рідиннофазного окиснення гідрокситолуолів озоноповітряною сумішшю. *Український хімічний журнал*. 2010. Т. 76, № 1-2. С. 92-95.
- [5] Ku Y., Ji Y. S., Chen H. W. Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water Environment Research*. 2008. Vol. 80, Iss. 1. P. 41-46. <https://doi.org/10.2175/106143007x220905>
- [6] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Разумовский С. Д. Озон и его реакции с ароматическими соединениями в жидкой фазе. Луганск: ВНУ, 2004. 272 с.
- [7] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озонном. Луганск: ВНУ, 2009. 415 с.
- [8] Галстян Г. А. Озонолітичний синтез α-аміно-α'-гідроксиметил-4-нітроацетофенону. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1. С. 26-31. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.1.93433>
- [9] Кулешова Т. С., Галстян А. Г. Рідиннофазне озонування етилбензену. *Питання хімії та хімічної технології*. 2019. № 3. С. 17-21. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-124-3-17-21>
- [10] Разумовский С. Д., Галстян Г. А., Тюпало М. Ф. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками. Луганськ: СУДУ, 2000. 318 с.
- [11] Романовский Б. В. Основы химической кинетики. Москва : Издательство «Экзамен», 2006. 416 с.
- [12] Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. Москва : Наука, 1965. 375 с.
- [13] Потапенко Э. В., Кудюков Ю. П. Окисление 4-нитротолуола озонном в уксусном ангидриде в присутствии сульфата марганца. *Кинетика и катализ*. 2001. Т. 42, № 6. С. 1-4.
- [14] Галстян А. Г., Бушуев А. С., Галстян Т. М. Каталитическое окисление 3-ацетаминотолуола озонородушной смесью в уксусной кислоте. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*. 2010. Т. 1, № 6. С. 50-53.
- [15] Андреев П. Ю., Галстян А. Г., Галстян Г. А. Окисление 2,4-динитротолуола озонном в уксусной кислоте в присутствии переходных металлов. *Нефтехимия*. 2005. Т. 45, № 5. С. 347-350.
- [16] Katalityczne utlenianie alkilobenzenów ozonem / A. Galstyan, H. Marshalok, T. Galstyan et al. *Przemysł Chemiczny*, 2019. Vol. 98, No. 9. P. 1475-1478. <https://doi.org/10.15199/62.2019.9.30>

#### References

- [1] Pan, H. L., Li, S. T., Shu, M. J., Ye, Y. W., Cui, Q. H., & Zhao, Z. X. (2018). p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone. *Scienceasia*, 44(3), 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [2] Chen, Y. H., Chang, C. Y., Chen, C. C., & Chiu, C. Y. (2006). Kinetics of ozonation of 2-mercaptothiazoline in an electroplating solution combined with UV radiation. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 45(14), 4936-4943. <https://doi.org/10.1021/ie060065w>
- [3] Galstyan, A., Galstyan, G., & Timoshyna, L. (2018). Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry & Chemical Technology*, 12(3), 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [4] Tarasenko, O. I., & Chalys, I. A. (2010). Kinetyka ridylnofaznoho oksyennia hydroksytoluoliv ozonopovitrianoiu sumishshiu [Kinetics of liquid-phase oxidation of hydroxytoluenes by ozone-air mixture]. *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal*, 76(1-2), 92-95. [in Ukrainian].
- [5] Ku, Y., Ji, Y. S., & Chen, H. W. (2008). Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water Environment Research*, 80(1), 41-46. <https://doi.org/10.2175/106143007x220905>
- [6] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Razumovskii, S. D. (2004). *Ozon i ego reaktsii s aromaticheskimi soedineniyami v zhidkoi faze* [Ozone and its reactions with aromatic compounds in the liquid phase]. Lugansk: VNU. [in Russian].

- [7] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009). *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticheskikh soedinenii ozonom* [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds by ozone]. Lugansk: VNU. [in Russian].
- [8] Galstyan, G. A. (2017). Ozonolitychnyi syntez  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -hidroksymetyl-4-nitroacetofenonu [Ozonolysis of  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -hydroxymethyl-4-nitroacetophenone in the liquid phase]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(1), 26-31. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.1.93433>
- [9] Kuleshova, T. S., & Galstyan, A. G. (2019). Ridynnofazne ozonuvannia etylbenzenu [Liquid-phase ozonation of ethylbenzene]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, (3), 17-21. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-124-3-17-21>
- [10] Razumovskiy, S. D., Halstian, H. A., & Tiupalo, M. F. (2000). *Ozon ta yoho reaktsii z alifatychnymy spolukamy* [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]. Luhansk: SUDU. [in Ukrainian].
- [11] Romanovskii, B. V. (2006). *Osnovy khimicheskoi kinetiki* [Fundamentals of chemical kinetics]. Moscow: Ekzamen. [in Russian].
- [12] Emanuel, N. M., Denisov, E. T., & Maizus, Z. K. (1965). *Tsepnye reaktsii okisleniya uglevodov v zhidkoi faze* [Chain reactions of oxidation of carbohydrates in the liquid phase]. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [13] Potapenko, E. V., & Kudyukov, Yu. P. (2001). Okislenie 4-nitrotoluola ozonom v uksusnom anhidride v prisutstvii sul'fata margancza [Oxidation of 4-nitrotoluene by ozone in acetic anhydride in the presence of manganese sulfate]. *Kinetika i kataliz*, 42(6), 1-4. [in Russian].
- [14] Galstjan, A. G., Bushuev, A. S., & Galstjan, T. M. (2010). Kataliticheskoe okislenie 3-atsetaminotoluola ozonovozdushnoi smes'yu v uksusnoi kislothe [Catalytic oxidation of 3-acetaminotoluene by ozone-air mixture in acetic acid]. *Vostochno-Evropeiskii zhurnal peredovykh tekhnologii*, 1(6), 50-53. [in Russian].
- [15] Andreev, P. Y., Galstyan, A. G., & Galstyan, G. A. (2005). Oxidation of 2,4-dinitrotoluene with ozone in acetic acid in the presence of transition metal salts. *Neftekhimiya*, 45(5), 319-322.
- [16] Galstyan, A., Marshalok, H., Galstyan, T., Kuleshova, T., & Marshalok, O. (2019). Katalityczne utlenianie alkilobenzenów ozonem [Catalytic oxidation of alkylbenzenes with ozone]. *Przemysł Chemiczny – Chemical Industry*, 98(9), 1475-1478. [in Polish]. <https://doi.org/10.15199/62.2019.9.30>



## Дослідження кінетики реакції естерифікації монохлороцтової кислоти

Ю. В. Карпенко<sup>\*1,A,C,D,F</sup>, Т. В. Панасенко<sup>2,A,D,F</sup>, В. І. Генчева<sup>2,A,E,F</sup>, Є. О. Карпун<sup>1,A,B,D,E</sup>, М. Д. Ярова<sup>2,B,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Запорізький національний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Естерифікація карбонових кислот має широке академічне застосування в органічному синтезі, а також використання у промисловості; наприклад, реакції естерифікації монохлороцтової кислоти зі спиртами дуже поширені у фармацевтичній промисловості. Традиційно естерифікацію проводять із використанням рідких мінеральних кислотних катализаторів, як-от  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , HF тощо. Реакційна спроможність естерів більша, ніж карбонових кислот, робить їх придатними для багатьох синтезів. Високу реакційну здатність зв'язку C–Cl у монохлороцтової і 3-хлоропропіонової кислот використовують у багатьох синтезах. Естери монохлороцтової та 3-хлоропропіонової кислот широко використовують як алкілувальні агенти для нуклеофільних атомів Сульфуру, Нітрогену та Оксигену за стандартних умов.

**Мета роботи** – дослідження закономірностей реакції естерифікації монохлороцтової кислоти бутан-1-овим спиртом у присутності концентрованої сульфатної кислоти.

**Матеріали та методи.** Вихідні реагенти для синтезу закупили в Sigma (Aldrich). Точки кипіння визначали звичайною перегонкою при атмосферному тиску. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області  $7500\text{--}400\text{ cm}^{-1}$  із використанням методу нанесення рідини на плівку. Використали газовий хроматограф Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

**Результати.** Для дослідження реакції естерифікації через 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 хвилин відбирали з реакційного середовища проби й аналізували з використанням газової хроматографії. Аналіз хроматограм показав, що монохлороцтова кислота повністю переходить у водну фазу, в органічному шарі її немає. Протягом дослідження на спектрах хроматограми присутні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату. Константи швидкості реакції розраховували за кінетичними рівняннями другого порядку графічним методом за тангенсом кута нахилу кінетичної кривої. Енергія активації ( $E_{\text{акт}}$ ) знайдена за графіком залежності  $\ln k$  від величини зворотної абсолютної температури та збігається з даними наукової літератури щодо реакції естерифікації.

**Висновки.** На спектрах хроматограми наявні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату. Результати показали: підвищення температури від  $100\text{ }^\circ\text{C}$  до  $120\text{ }^\circ\text{C}$  призводить до зменшення константи швидкості реакції та реакція відбувається на порядок швидше. Енергія активації ( $E_{\text{акт}}$ ) реакції естерифікації становить  $165\text{ kJ/mol}$ . Аналізуючи мас-спектр бутил монохлорацетату, виявили, що молекули бутил монохлорацетату фрагментуються до фрагмента монохлороцтової кислоти, фрагмента  $(CH_3CO)^+$ , залишки бутилового радикала, іонів  $(Cl-CH_2CO)^+$ . В ІЧ-спектрі наявні смуги поглинання, характерні для естерів, як-от груп:  $\nu C=O$ ,  $C-C-O$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2$ ,  $O-CH_2-C$ ,  $C-Cl$ .

### Research kinetics of the monochloroacetic acid esterification

Yu. V. Karpenko, T. V. Panasenko, V. I. Hencheva, Ye. O. Karpun, M. D. Yarova

Esterification of carboxylic acids has vast academic applications in organic synthesis and finds industrial uses as well; for instance, reactions involving esterification of monochloroacetic acid with alcohols are widespread in the pharmaceutical industry. Traditionally esterification has been performed using liquid mineral acid catalysts, such as  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , HF, etc. Since reactivity of esters is higher than that of carboxylic acids, they are more applicable for organic synthesis. Particularly, high reactivity of C–Cl bonds in monochloroacetic and 3-chloropropionic acids is used in many syntheses. Monochloroacetic and 3-chloropropionic acid esters are widely used as alkylation agents for nucleophilic atoms, such as Sulfur, Nitrogen, and Oxygen, at standard conditions.

**The purpose** of this work was to investigate patterns of the esterification reaction between monochloroacetic acid and butan-1-ol in the presence of concentrated sulfuric acid.

**Materials and methods.** Starting reagents were purchased from Sigma-Aldrich. Boiling points were determined using conventional distillation at atmospheric pressure. Bruker Alpha spectrophotometer was used to obtain IR spectra in the wavenumber range of  $7500\text{--}400\text{ cm}^{-1}$

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198120>

УДК 615.31:547.464].074  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198120

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 31–37

**Ключові слова:** кінетика реакції, монохлороцтова кислота, бутил монохлорацетат, газова хроматографія.

\*E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Надійшла до редакції: 13.01.2020 // Після доопрацювання: 17.01.2020 // Прийнято до друку: 20.01.2020

using a technique of placing a liquid onto the film. Agilent 7890B gas chromatography system coupled with Agilent 5977B mass spectrometry detector was used for the separation of the compounds, while NIST14 library was used for compound identification by mass spectra.

**Results.** In the investigation of the esterification reaction, samples were drawn from the reactive medium at 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 minutes of the reaction and analyzed by gas chromatography. Analysis of the chromatograms showed that monochloroacetic acid migrates into the aqueous phase completely, and it is not observed in the organic phase. Mainly two peaks were present on chromatograms, which were identified by mass spectra as butan-1-ol and butyl monochloroacetate. Reaction rate constants were evaluated using a second-order kinetic model following the graphical method, which uses the slope of the best-fit line. The activation energy ( $E_{act}$ ) was calculated using the plot of  $\ln k$  the inverse of absolute temperature, and the obtained value was in agreement with the literature data available for esterification reactions.

**Conclusions.** Mainly two peaks were observed on the chromatograms, which correspond to butan-1-ol and butyl monochloroacetate, as identified by mass spectra. Based on the obtained results, it may be established that temperature increase from 100 °C to 120 °C leads to the decrease of the reaction rate constant, and the reaction progresses by one order faster. The activation energy ( $E_{act}$ ) of the esterification reaction equals 165 kJ/mol. The analysis of a mass spectrum of butyl monochloroacetate revealed that butyl monochloroacetate molecules are fragmented into monochloroacetic acid fragments,  $(CH_3CO)^+$  ions, butyl radical particles, and  $(Cl-CH_2CO)^+$  ions. IR spectrum contains absorption bands characteristic to esters, specifically:  $\nu C=O$ , C-C-O,  $CH_3$ ,  $CH_2$ , O- $CH_2$ -C, C-Cl.

**Key words:** reaction kinetics, monochloroacetic acid, butyl monochloroacetate, gas chromatography.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 31–37**

### Исследование кинетики реакции эстерификации монохлоруксусной кислоты

Ю. В. Карпенко, Т. В. Панасенко, В. І. Генчева, Е. А. Карпун, М. Д. Яровая

Эстерификация карбоновых кислот имеет широкое академическое применение в органическом синтезе, а также использование в промышленности; например, реакции эстерификации монохлоруксусной кислоты со спиртами очень распространены в фармацевтической промышленности. Традиционно эстерификации проводят с использованием жидких кислотных катализаторов, таких как  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , HF и т.д. Реакционная способность эфиров больше, чем карбоновых кислот, делает их пригодными для многих синтезов. Высокую реакционную способность связи C-Cl в монохлоруксусной и 3-хлорпропионовой кислот используют во многих синтезах. Сложные эфиры монохлоруксусной и 3-хлорпропионовой кислот широко используют в качестве алкилирующих агентов для нуклеофильных атомов Сульфура, Нитрогена и Оксигена при стандартных условиях.

**Цель работы** – исследование закономерностей реакции эстерификации монохлоруксусной кислоты бутил-1-овым спиртом в присутствии концентрированной сульфатной кислоты.

**Материалы и методы.** Исходные реагенты для синтеза закуплены в Sigma (Aldrich). Точки кипения определяли обычной перегонкой при атмосферном давлении. ИК-спектры снимались на спектрофотометре Bruker Alpha в области 7500-400  $cm^{-1}$  с использованием метода нанесения жидкости на пленку. Использовали газовый хроматограф Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B. Для идентификации компонентов использовали библиотеку масс-спектров NIST14.

**Результаты.** Для исследования реакции эстерификации через 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 минут отбирали с реакционной среды пробы и анализировали с использованием газовой хроматографии. Анализ хроматограмм показал, что монохлоруксусная кислота полностью переходит в водную фазу, в органическом слое ее нет. В течение исследования на спектрах хроматограммы присутствуют в основном 2 пика, соответствующие бутан-1-ола и бутил монохлорацетата. Константы скорости реакции рассчитывали по кинетическим уравнениям второго порядка графическим методом с тангенсом угла наклона кинетической кривой. Энергии активации ( $E_{act}$ ) найдена по графику зависимости  $\ln k$  от величины обратной абсолютной температуры и совпадает с данными научной литературы для реакций эстерификации.

**Выводы.** На спектрах хроматограммы присутствуют в основном 2 пика, соответствующие бутан-1-олу и бутил монохлорацетату. Результаты показали, что повышение температуры от 100 °C до 120 °C приводит к уменьшению константы скорости реакции, и реакция происходит на порядок быстрее. Энергия активации ( $E_{act}$ ) реакции эстерификации равна 165 кДж/моль. При анализе масс-спектра бутил монохлорацетата обнаружено, что молекулы бутил монохлорацетата фрагментируются к фрагменту монохлоруксусной кислоты, фрагмента  $(CH_3CO)^+$ , остатки бутилового радикала, ионов  $(Cl-CH_2CO)^+$ . В ИК-спектре имеются полосы поглощения, характерные для эфиров, а именно групп:  $\nu C=O$ , C-C-O,  $CH_3$ ,  $CH_2$ , O- $CH_2$ -C, C-Cl.

**Ключевые слова:** кинетика реакции, монохлоруксусная кислота, бутил монохлорацетат, газовая хроматография.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 31–37**

Естерифікація карбонових кислот має широке академічне застосування в органічному синтезі, а також використання у промисловості; наприклад, реакції естерифікації монохлороцтової кислоти зі спиртами дуже корисні в лікарській промисловості. Традиційно естерифікацію здійснюють із використанням рідких мінеральних кислотних катализаторів, як-от  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , HF тощо [1]. Дослідили та розробили багато катализаторів або методів

синтезів нового типу, але необхідно уникати використання великих кількостей конденсуючих реагентів і активаторів, щоб сприяти ефективності реакції естерифікації [2]. Більшість катализаторів є токсичними, корозійними та часто складно видаляються з реакційного середовища. Найефективнішою є пряма естерифікація еквімолярних кількостей карбонової кислоти та спирту з використанням невеликих кількостей екологічно чистих катализаторів.



Пошук ефективних процесів реакції естерифікації надзвичайно активний, про це свідчить кілька сотень статей, оглядів і патентів, що публікуються щороку. Низка корисних і надійних способів естерифікації каталізуються солями скандію [3], лантаноїдів [4], сполуками бору [5], солями алюмінію [6], іонообмінними смолами [7]. Але екологічні міркування обмежують можливість застосування інших корисних каталізаторів. А також немає багатьох реагентів, що доступні для комерційного застосування, та які можуть використовуватися в реакціях естерифікації в м'яких умовах. Відомо, що використання кислотних каталізаторів Льюїса для реакцій органічного синтезу в рідкій фазі може давати багато переваг, наприклад, чистий розчин продукту реакції може бути отриманий після простої фільтрації, а каталізатор готовий до регенерації та повторного використання. Однак деякі недоліки все ще наявні в окремих кислотних каталізаторах Льюїса, наприклад, їхній легкий гідроліз у воді й повітрі, низька активність після втрати чистоти [8] тощо.

Бутил монохлорацетат – важливий органічний проміжний продукт, який широко застосовується в сільськогосподарських і медичних хімікатах, косметичці тощо [9]. У традиційному синтезі реакція естерифікації монохлороцтової кислоти з бутан-1-олом каталізується з використанням мінеральних рідких кислот, як-от сірчана кислота та *n*-толуолсульфокислота. Каталітична активність гомогенних каталізаторів висока, але недоліками є їхня корозійна природа, наявність побічних реакцій і той факт, що каталізатор не може бути легко відокремлений від реакційної суміші.

Є кілька причин, що зумовлюють необхідність експериментального вивчення кінетики реакції. З практичної точки зору, може виникнути необхідність знати час перебігу реакції в різних умовах для планування промислового процесу. З теоретичної точки зору, кінетичні дослідження є інструментом, що необхідний для перетворення розпливчастих якісних уявлень у систематичні кількісні залежності. Інтерпретація механізму реакції починається зі знання кінетики процесу.

Реакційна спроможність естерів більша, ніж у карбонових кислот, робить їх придатними для багатьох синтезів. Більшість реакцій використовують високу реакційну здатність зв'язку C–Cl у монохлороцтовій і 3-хлоропропіоновій кислотах [10,11].

Естери монохлороцтової та 3-хлоропропіонової кислот широко застосовують як алкілувальні агенти для нуклеофільних атомів Сульфуру [12,13], Нітрогену [14,15] та Оксигену [16,17] за стандартних умов.

## Мета роботи

Дослідження закономірностей реакції естерифікації монохлороцтової кислоти бутил-1-овим спиртом у присутності концентрованої сульфатної кислоти.

## Матеріали і методи дослідження

**Загальні положення.** Вихідні реагенти для синтезу закупили в Sigma (Aldrich). Точки кипіння визнача-

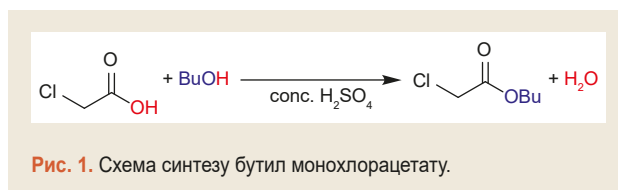


Рис. 1. Схема синтезу бутил монохлорацетату.

ли звичайною перегонкою при атмосферному тиску. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400  $\text{cm}^{-1}$  із використанням методу нанесення рідини на плівку.

**Газова хроматографія (GCMS).** Газовий хроматограф Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Хроматографічна колонка DB-5ms – завдовжки 30 м, із внутрішнім діаметром – 250 мкм і товщиною фази – 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,4 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1:50. Температура блоку введення проб – 180 °C (початкова), 250 °C (кінцева). Температура термостата: програмована – 40 °C (витримка 1 хв), до 260 °C зі швидкістю 25 об/хв (витримка 0,2 хв). Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

**Синтез бутил монохлорацетату (рис. 1).** Розчинили 47,3 г (0,5 моль) монохлороцтової кислоти в 0,8 моль бутан-1-олу та додали 11 мл (0,22 моль) концентрованої сульфатної кислоти ( $\rho = 1,84$  г/мл). Ставимо нагрівати зі зворотним холодильником на киплячу водяну баню протягом 5–6 годин при температурі 100 °C, а також на піщаній бані при температурі кипіння бутан-1-олу (120 °C). Розчин, охолодивши, виливаємо в ділільну воронку з холодною водою, промиваємо водою, а потім насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату доводимо до нейтрального середовища. Переганяємо при нормальному тиску та сушимо над кальцій хлоридом.

**Бутил монохлорацетат.** Вихід 90,8 %. Рухлива, безбарвна або світло-солом'яного кольору рідина зі специфічним запахом.  $T_{\text{кип.}} = 183,1$  °C,  $R_d = 1.071$  г/см<sup>3</sup>,  $n_D = 1,430$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  102 (M+, 1%), 87 (16), 74 (64), 71 (50), 59 (22), 43 (100).

Через 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 хвилин брали з реакційного середовища проби й аналізували за допомогою газової хроматографії.

## Результати

Протягом дослідження на спектрах хроматограми наявні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату. Дані про хроматографічні піки наведені на рис. 2.

На рис. 3 наведені кінетичні криві реакції естерифікації монохлороцтової кислоти, що отримані за даними газової хроматографії витрачення бутан-1-олу та бутил монохлорацетату в реакції.

Константи швидкості реакції, що досліджували, розраховували за кінетичними рівняннями другого порядку графічним методом за тангенсом кута нахилу кінетичної кривої. Значення отриманих констант швидкостей реакцій 2 порядку наведені в таблиці 1.

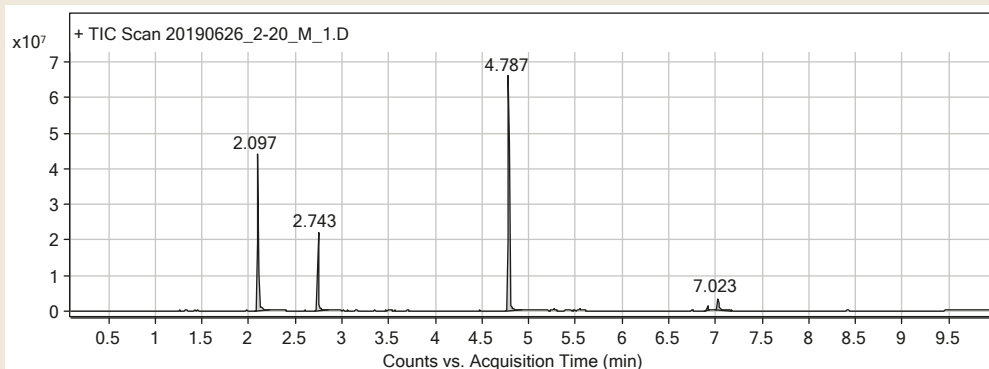


Рис. 2. Спектр газової хроматограми реакції естерифікації при 360 хв.

Сполука	RT	Height, %	Area, %	Area Sum %	Base Peak, m/z
Бутан-1-ол	2,097	65,43	58,2	33,22	56,1
Бутил монохлорацетат	4,787	100	100	61,93	56,1
Дибутиловий естер сульфатної кислоти	7,023	5,2	5,85	3,96	55,1

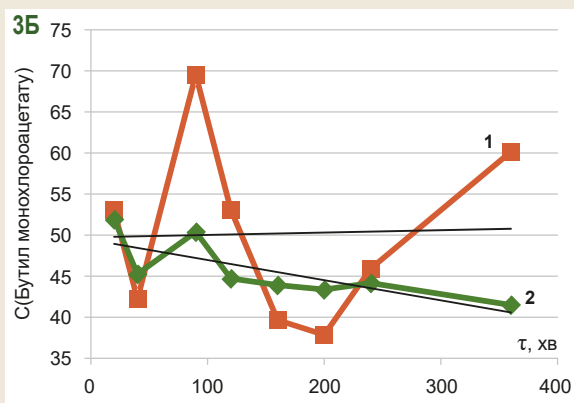
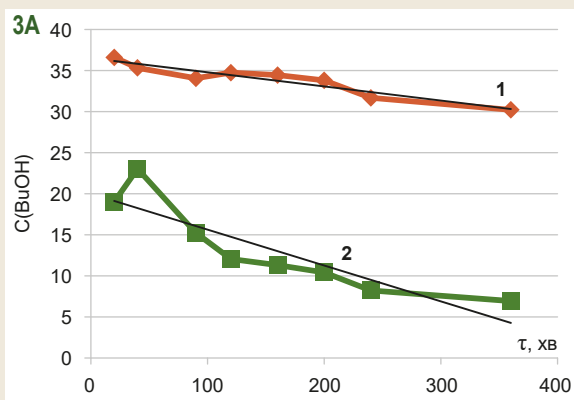


Рис. 3. Залежність концентрації бутан-1-олу (А) та бутил монохлорацетату (Б) від часу: (1) – T = 100 °C; (2) – T = 120 °C.

Таблиця 1. Значення константи швидкостей реакції 2 порядку

№ з/п	Температура, К	Константа реакції
1	100	0,0003
2	120	0,00002

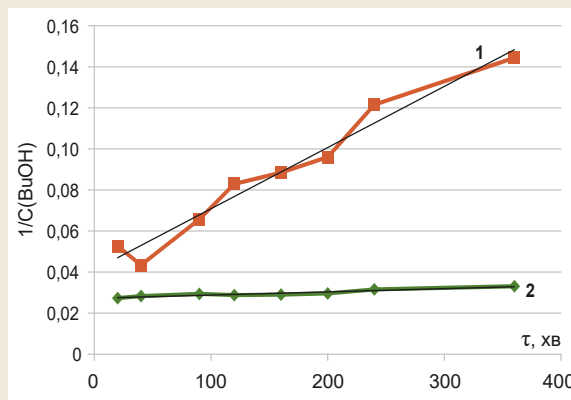


Рис. 4. Кінетичні криві реакції естерифікації монохлороцтової кислоти:  
 (1) – T = 100 °C ( $y = 0,0003x + 0,041$ ;  $R^2 = 0,9651$ );  
 (2) – T = 120 °C ( $y = 2E-05x + 0,0272$ ;  $R^2 = 0,9008$ ).

Аналізуючи мас-спектр бутил монохлорацетату (рис. 5), протонований молекулярний іон був ледь помітний у спектрі. Виявили, що молекули бутил монохлорацетату фрагментуються до фрагмента монохлороцтової кислоти при  $m/z$  95, іони при  $m/z$  43 та  $m/z$  41 найімовірніше фрагмент ( $CH_3CO$ )<sup>+</sup>. Іони  $m/z$  55,  $m/z$  56,  $m/z$  57 свідчать про фрагменти залишків бутилового радикала –  $C_4H_9^+$ ,  $C_4H_8^{2+}$ ,  $C_4H_7^{3+}$ . Фрагментація також мала тенденцію до утворення іонів  $m/z$  77 і  $m/z$  79, що утворенні відриванням естерного залишку –  $(Cl-CH_2CO)^+$ . Ступінь фрагментації бутил монохлорацетату також пояснює підвищений RSD для сполуки, оскільки частина вимірюваних мас мала дуже низькі концентрації.

Для остаточного підтвердження бутил монохлорацетату зняли ІЧ-спектр на плівці. В ІЧ-спектрі наявні смуги поглинання, що характерні для таких груп, як-от  $\nu C=O$  у межах 1739–1757  $cm^{-1}$ , груп C–C–O 1185–1311  $cm^{-1}$  (рис. 6).

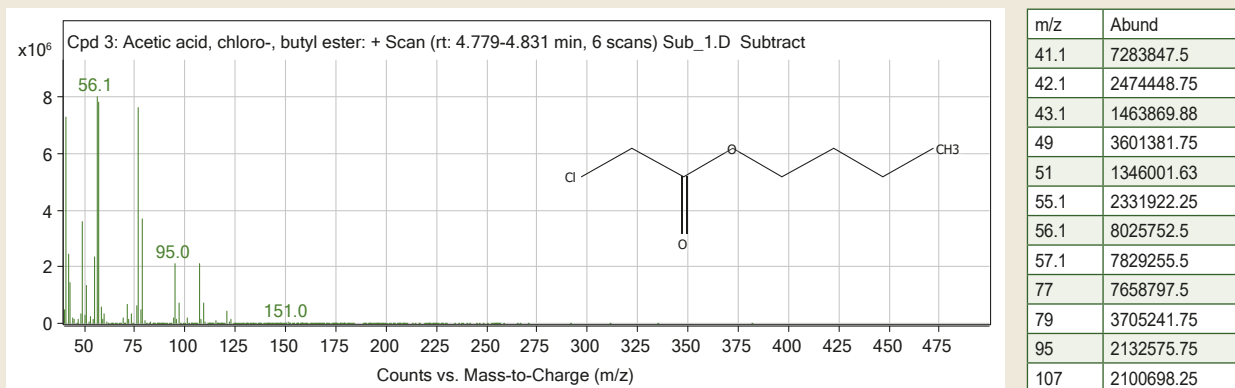


Рис. 5. Мас-спектр (EI, 70 eV) бутил монохлорацетату.

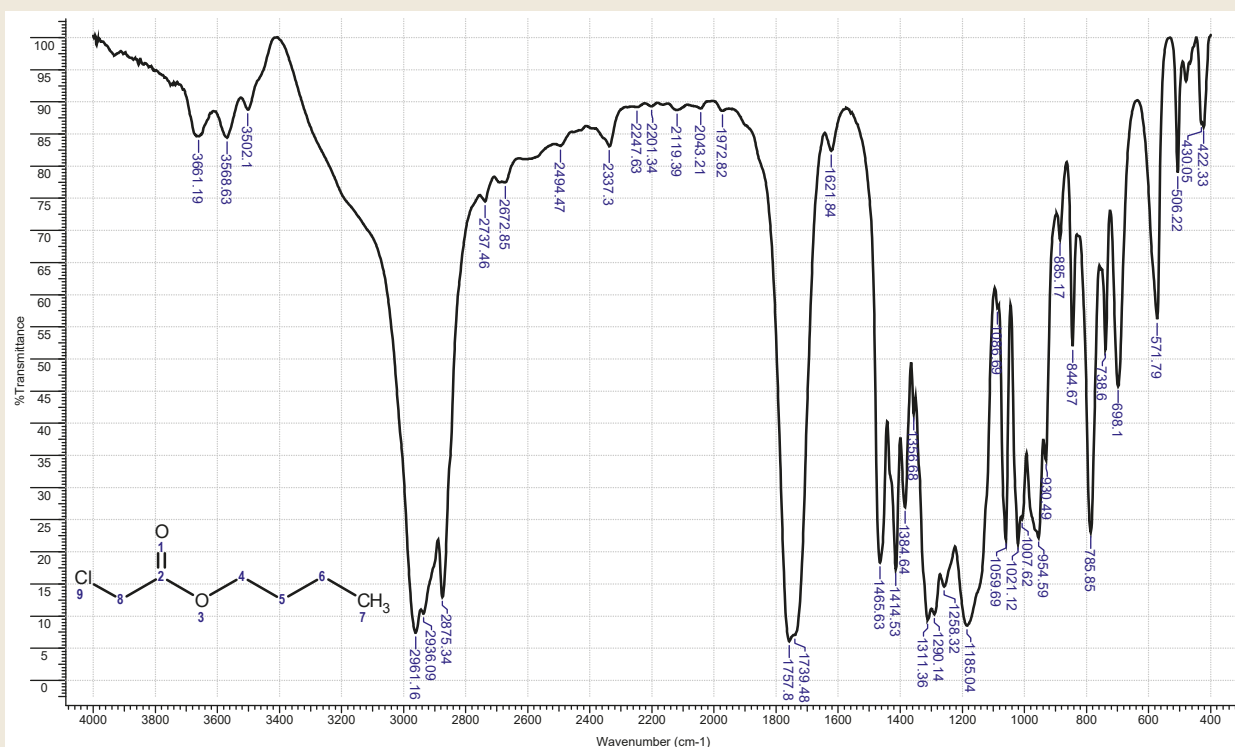


Рис. 6. ІЧ-спектр бутил монохлорацетату.

Сильні асиметричні вібрації груп  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  реєстрували в межах  $2875\text{--}2961\text{ cm}^{-1}$ . В області  $1086\text{ cm}^{-1}$  відповідає вібрації фрагмента  $\text{O-CH}_2\text{-C}$ . Зв'язок  $\text{C-Cl}$  реєстрували з сильною інтенсивністю в межах  $785\text{ cm}^{-1}$ .

### Обговорення

Аналіз хроматограм показав: монохлороцтова кислота повністю переходить у водну фазу, в органічному шарі її немає. Питання про зміну початкового об'єму реакційної суміші дослідили вимірюванням густини на початку та в кінці реакції естерифікації. Встановили, що зміна об'єму внаслідок реакції не перевищує  $0,1\%$  та ним можна знехтувати.

Також розраховували молярні об'єми системи через масу моля системи та експериментально визначеної щільності.

Отримали результат: відхилення об'ємів від розрахованих за адитивною формулою – незначні. Вважаємо за краще розглядати реакційні суміші як ідеальні щодо об'єму. Помилка, що вноситься за цим наближенням, не перевищувала  $0,5\%$ .

Експериментальні криві добре вкладаються на прямі в координатах  $1/C - \tau$  (рис. 4). Це свідчить, що реакція естерифікації монохлороцтової кислоти має другий порядок за бутан-1-олом. Варто відзначити, що при побудові кінетичних кривих не враховували початкову концентрацію бутан-1-олу після додавання в реактор, оскільки визначення концентрації неможливе через збереження сталості концентрації розчину під час відбору проби.

Константа швидкості змінюється залежно від температури та природи речовин, що вступають у реакцію.

Отримані в ході одного кінетичного дослідження константи швидкості не можна статистично обробити, оскільки вони безперервно змінювалися з часом. Однак за будь-якої температури проводили не менше ніж 2–3 досліди. Відтворюваність між повторними дослідами була майже 3 %. Ми можемо оцінити інструментальну помилку у визначенні константи швидкості, яка складається з помилки ваг, термостатування, визначення початкових концентрацій хроматографічним методом. Приблизно вона становила 3,5–4 %.

Енергія активації ( $E_{\text{акт.}}$ ) знайдена за графіком залежності  $\ln k$  від величини зворотної абсолютної температури (тангенс кута нахилу цієї прямої чисельно дорівнює  $E_{\text{акт.}}$ ) і становить 165 кДж/моль [18]. Енергія активації описує потенціальний бар'єр, який повинні подолати частинки для того, щоб реакція відбулася. Чим менша енергія активації реакції, тим вища її швидкість, що і спостерігаємо: реакція при температурі 120 °C відбувається на порядок швидше. Ця реакція можлива і при кімнатній температурі, але потребує відповідно більше часу для витримування реакційної суміші.

## Висновки

1. На спектрах хроматограми наявні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату.

2. Результати показали, що підвищення температури від 100 °C до 120 °C призводить до зменшення константи швидкості реакції. Згідно з результатами дослідження хроматограм, повна конверсія бутил монохлорацетату настає при температурі 120 °C за 90 хв, а при температурі 100 °C за 240 хв. Енергія активації ( $E_{\text{акт.}}$ ) реакції естерифікації дорівнює 165 кДж/моль.

3. Аналізуючи мас-спектр бутил монохлорацетату, виявили, що молекули бутил монохлорацетату фрагментуються до фрагмента монохлороцтової кислоти, фрагмента  $(\text{CH}_3\text{CO})^+$ , залишки бутилового радикала, іонів  $(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CO})^+$ .

4. В ІЧ-спектрі наявні смуги поглинання, що характерні для естерів, а саме груп:  $\nu\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{Cl}$ .

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

Генчева В. І., канд. біол. наук, доцент каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ярова М. Д., магістр каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

## Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Hencheva V. I., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yarova M. D., Magister Student of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. химии, Запорожский национальный университет, Украина.

Генчева В. І., канд. биол. наук, доцент каф. химии, Запорожский национальный университет, Запорожье, Украина.

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ярова М. Д., магистр каф. химии, Запорожский национальный университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Esterification of Chloroacetic Acid with Alcohols Catalyzed by Zinc Methanesulfonate / J. Ma, H. Jiang, H. Gong, Z. L. Sun. *Petroleum Science and Technology*. 2006. Vol. 24, Iss. 5. P. 431-440. <https://doi.org/10.1081/lft-200043689>
- [2] Ishihara K., Ohara S., Yamamoto H. Direct condensation of carboxylic acids with alcohols catalyzed by hafnium(IV) salts. *Science*. 2000. Vol. 290, Iss. 5494. P. 1140-1142. <https://doi.org/10.1126/science.290.5494.1140>
- [3] Scandium Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Lewis Acid Catalyst in Acylation of Alcohols with Acid Anhydrides and Mixed Anhydrides / K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto. *Journal of Organic Chemistry*. 1996. Vol. 61, Iss. 14. P. 4560-4567. <https://doi.org/10.1021/jo952237x>
- [4] Zhang W., Wang P. G. Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate catalyzed electrophilic aromatic substitution with glyoxalate and lipase-mediated product resolution: A convenient route to optically active aromatic alpha-hydroxy esters. *Journal of Organic Chemistry*. 2000. Vol. 61, Iss. 14. P. 4732-4735. <https://doi.org/10.1021/jo991916v>
- [5] Dyke C. A., Bryson T. A. Esterification of carboxylic acids with boron trichloride. *Tetrahedron Letters*. 2001. Vol. 42, Iss. 24. P. 3959-3961. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)00602-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)00602-5)
- [6] Izumi Y., Urabe K., Onaka M. Development of catalyst materials for acid-catalyzed reactions in the liquid phase. *Catalysis Today*. 1997. Vol. 35, Iss. 1-2. P. 183-188. [https://doi.org/10.1016/s0920-5861\(96\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0920-5861(96)00126-5)
- [7] Yadav G. D., Thathagar M. B. Esterification of maleic acid with ethanol over cation-exchange resin catalysts. *Reactive & Functional Polymers*. 2002. Vol. 52, Iss. 2. P. 99-110. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(02\)00086-x](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(02)00086-x)
- [8] Direct ester condensation from a 1 : 1 mixture of carboxylic acids and alcohols catalyzed by hafnium(IV) or zirconium(IV) salts / K. Ishihara, M. Nakayama, S. Ohara, H. Yamamoto. *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58, Iss. 41. P. 8179-8188. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(02\)00966-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(02)00966-3)
- [9] Карпенко Ю. В., Омельянчик Л. В. Дослідження кінетики рідкофазного гідразнолізу бутілових естерів 2-(2r-9-оксоакридин-10(9H)-ін) етанових кислот. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2018. Vol. 26, Iss. 1. P. 31-39. <https://doi.org/10.15421/081804>
- [10] Chloroacetic Acids / G. Koenig, E. Lohmar, N. Rupprich et al. // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. [https://doi.org/10.1002/14356007.a06\\_537.pub3](https://doi.org/10.1002/14356007.a06_537.pub3)

- [11] Mechanism of Chlorination Process: From Propanoic Acid to alpha-Chloropropanoic Acid and Byproducts Using Propanoic Anhydride as Catalyst / D. Xue, Y. Li, J. S. Liu et al. *Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 2017. P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/1307541>
- [12] Dubenko R. G., Bazavova I. M., Pel'kis P. S. Investigations in the 4-aryl-5-arylamino-1,2,4-triazoline-3-thione series – S- and N-substituted derivatives of substituted 4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazoline-3-thiones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1971. Vol. 7, Iss. 1. P. 121-124. <https://doi.org/10.1007/BF00477966>
- [13] Alkylation of Tetrahydropyrimidine-2-Thiones with Ethyl Chloroacetate / A. K. Shiryayev, N. G. Kolesnikova, N. M. Kuznetsova, E. A. Lashmanova. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014. Vol. 49, Iss. 11. P. 1681-1686. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1420-8>
- [14] Synthesis of imidazol-1-yl-acetic acid hydrochloride: A key intermediate for zoledronic acid / S. K. Singh, N. Manne, P. C. Ray et al. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 4. <https://doi.org/10.3762/bjoc.4.42>
- [15] Synthesis, biological activities, and molecular docking studies of 2-mercaptobenzimidazole based derivatives / M. Ali, S. Ali, M. Khan et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 80. P. 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.032>
- [16] Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. Fluorine-Containing Heterocycles: Part III. Synthesis of Some New Furo[2,3-b]-, Pyrazolo[3,4-b]- and Thieno[2,3-b]Pyridines with Anticipated Biological Activities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 7, Iss. 6. P. 936-946. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.035>
- [17] Korthals K. A., Wulff W. D. Traceless stereoinduction in the one-pot assembly of all three rings of hexahydroindolopyrans. *Journal of the American Chemical Society*. 2008. Vol. 130, Iss. 10. P. 2898-2899. <https://doi.org/10.1021/ja077579m>
- [6] Izumi, Y., Urabe, K., & Onaka, M. (1997). Development of catalyst materials for acid-catalyzed reactions in the liquid phase. *Catalysis Today*, 35(1-2), 183-188. [https://doi.org/10.1016/s0920-5861\(96\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0920-5861(96)00126-5)
- [7] Yadav, G. D., & Thathagar, M. B. (2002). Esterification of maleic acid with ethanol over cation-exchange resin catalysts. *Reactive & Functional Polymers*, 52(2), 99-110. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(02\)00086-x](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(02)00086-x)
- [8] Ishihara, K., Nakayama, M., Ohara, S., et al. (2002). Direct Ester Condensation from a 1:1 Mixture of Carboxylic Acids and Alcohols Catalyzed by Hafnium(IV) or Zirconium(IV) Salts. *Tetrahedron*, 58(41), 8179-8188.
- [9] Karpenko, Y. V., & Omelyanchuk, L. A. (2018). Doslidzhennia kinetyky ridkofaznoho hidrazynolizu butylovykh esteriv 2-(2r-9-oksoakrydyn-10(9H)-il)etanovykh kyslot [Studying the kinetics of liquid phase hydrazinolysis butyl 2-(2r-9-oxoacridine-10(9H)-yl) acetates]. *Bulletin of Dnipropetrovsk University-Series Chemistry*, 26(1), 31-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15421/081804>
- [10] Koenig, G., Lohmar, E., Rupprich, N., Lison, M., & Gnass, A. (2012). Chloroacetic Acids. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. [https://doi.org/10.1002/14356007.a06\\_537.pub3](https://doi.org/10.1002/14356007.a06_537.pub3)
- [11] Xue, D., Li, Y., Liu, J. S., Gao, C., Xue, J. W., Li, F. X., & Lv, Z. P. (2017). Mechanism of Chlorination Process: From Propanoic Acid to alpha-Chloropropanoic Acid and Byproducts Using Propanoic Anhydride as Catalyst. *Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1155/2017/1307541>
- [12] Dubenko, R. G., Bazavova, I. M., & Pel'kis, P. S. (1971). Investigations in the 4-aryl-5-arylamino-1,2,4-triazoline-3-thione series – S- and N-substituted derivatives of substituted 4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazoline-3-thiones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 7(1), 121-124. <https://doi.org/10.1007/BF00477966>
- [13] Shiryayev, A. K., Kolesnikova, N. G., Kuznetsova, N. M., & Lashmanova, E. A. (2014). Alkylation of Tetrahydropyrimidine-2-thiones with Ethyl Chloroacetate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49(11), 1681-1686. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1420-8>
- [14] Singh, S. K., Manne, N., Ray, P. C., & Pal, M. (2008). Synthesis of imidazol-1-yl-acetic acid hydrochloride: A key intermediate for zoledronic acid. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 4. <https://doi.org/10.3762/bjoc.4.42>
- [15] Ali, M., Ali, S., Khan, M., Rashid, U., Ahmad, M., Khan, A., . . . Latif, A. (2018). Synthesis, biological activities, and molecular docking studies of 2-mercaptobenzimidazole based derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 80, 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.032>
- [16] Bakhite, E. A., Abdel-Rahman, A. E., & Al-Taifi, E. A. (2014). Fluorine-containing heterocycles: Part III. Synthesis of some new furo 2,3-b -, pyrazolo 3,4-b - and thieno 2,3-b pyridines with anticipated biological activities. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 936-946. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.035>
- [17] Korthals, K. A., & Wulff, W. D. (2008). Traceless stereoinduction in the one-pot assembly of all three rings of hexahydroindolopyrans. *Journal of the American Chemical Society*, 130(10), 2898-2899. <https://doi.org/10.1021/ja077579m>

#### References

- [1] Ma, J., Jiang, H., Gong, H., & Sun, Z. L. (2006). Esterification of chloroacetic acid with alcohols catalyzed by zinc methanesulfonate. *Petroleum Science and Technology*, 24(5), 431-440. <https://doi.org/10.1081/lft-200043689>
- [2] Ishihara, K., Ohara, S., & Yamamoto, H. (2000). Direct condensation of carboxylic acids with alcohols catalyzed by hafnium(IV) salts. *Science*, 290(5494), 1140-1142. <https://doi.org/10.1126/science.290.5494.1140>
- [3] Ishihara, K., Kubota, M., Kurihara, H., & Yamamoto, H. (1996). Scandium trifluoromethanesulfonate as an extremely active Lewis acid catalyst in acylation of alcohols with acid anhydrides and mixed anhydrides. *Journal of Organic Chemistry*, 61(14), 4560-4567. <https://doi.org/10.1021/jo952237x>
- [4] Zhang, W., & Wang, P. G. (2000). Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate catalyzed electrophilic aromatic substitution with glyoxalate and lipase-mediated product resolution: A convenient route to optically active aromatic alpha-hydroxy esters. *Journal of Organic Chemistry*, 65(15), 4732-4735. <https://doi.org/10.1021/jo991916v>
- [5] Dyke, C. A., & Bryson, T. A. (2001). Esterification of carboxylic acids with boron trichloride. *Tetrahedron Letters*, 42(24), 3959-3961. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)00602-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)00602-5)



## Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів *in silico* методами

Є. О. Карпун<sup>ID</sup>\*<sup>A,B,E</sup>, Ю. В. Карпенко<sup>A,C,D,E,F</sup>, М. В. Парченко<sup>A,B</sup>, О. А. Бігдан<sup>A,B</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ядро 1,2,4-тріазолу – стійке до метаболізму та важливий фармакофор, може підвищувати розчинність і поліпшувати фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль лікарських препаратів. Вітчизняні науковці приділяють багато уваги гетероциклічній системі 1,2,4-тріазолу. Двокомпонентна система, що включає «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» та білок регулятора змінної реакції, може мати вирішальне значення для вірулентності деяких грибових штамів, які часто є причиною виникнення кандидозу в людей з ослабленим імунітетом. Оскільки людині бракує цієї двокомпонентної системи, це може бути хорошою мішенню для протимікробних препаратів під час лікування кандидозу.

**Мета роботи** – здійснити молекулярний докінг та оцінити біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів *in silico* методами, що перспективні як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

**Матеріали та методи.** Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою. Віртуальний скринінг сполук виконали за допомогою комп'ютерної програми PASS. Молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Autodock 4.2.6. Скринінг – на кристалографічній структурі ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» (1A0B).

**Результати.** Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показує перспективність пошуку інгібіторів гістидин кінази, цитидиндезаминази, STAT фактора транскрипції, лужної фосфатази, CYP2C9, інсуліну, ноотропної дії та діуретичної, антитуберкульозної активності у ряду цих сполук. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» з відповідними значеннями. Взаємодія ліганду з активним центром ферменту доволі складна та забезпечена в основному Ван-дер-Ваальсовими і π-зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту. Важливим для зв'язку з ферментом є наявність атома Сульфуру в молекулах сполук, які досліджували. Отже, перспективною є структурна модифікація цього ядра за положенням атома Сульфуру.

**Висновки.** Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, які можуть бути потенційними інгібіторами гістидин кінази та діуретичними агентами. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», що забезпечена Ван-дер-Ваальсовими і π-зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту.

### Molecular docking and bioavailability of S-alkyl derivatives 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and -(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole *in silico* methods

Ye. O. Karpun, Yu. V. Karpenko, M. V. Parchenko, O. A. Bihdan

The 1,2,4-triazole nucleus is resistant to metabolism and is an important pharmacophore; it can increase solubility and improve the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of drugs. Domestic scientists pay much attention to the heterocyclic 1,2,4-triazole system. A two-component system comprising "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" and a variable response protein may be crucial for the virulence of some fungal strains, which are often the cause of candidiasis in immunocompromised individuals. Because of the fact, that humans lack this two-component system, it may be a good target for antimicrobials to treat candidiasis.

**The purpose of the study** was to carry out a molecular docking and evaluate the bioavailability of S-alkyl derivatives of 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and 5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole nucleus *in silico* by methods promising as objects of biological properties for inhibitors "EC 2.7.13.3 Histidine kinase".

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК 615.31.015:547.792'211.024-122]:004.94  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198122



Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 38–45

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, молекулярний докінг, віртуальний скринінг, біодоступність.

\*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Надійшла до редакції: 25.11.2019 // Після доопрацювання: 29.11.2019 // Прийнято до друку: 04.12.2019

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198122>

**Materials and methods.** The synthesis of compounds is carried out according to the well-known method. A virtual screening of compounds was performed using a computer software program PASS. Molecular docking was performed using Autodock 4.2.6. The screening was performed on the crystallographic structure of the enzyme "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" (1A0B).

**Results.** Analysis of the results of a computer prediction demonstrates the prospect of finding inhibitors of histidine kinase, cytidine deaminase, STAT transcription factor, alkaline phosphatase, CYP2C9, insulin, nootropic and diuretic action, antituberculous activity in a number of these compounds. Molecular docking has shown a high affinity of the selected compounds to the enzyme "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" with the corresponding values. The interaction of the ligand with the active center of the enzyme is quite complex and is mainly provided by van der Waals and  $\pi$ -bonds with water molecules and amino acid residues of the enzyme. An important point for binding to the enzyme is the presence of Sulfur atoms in the molecules of the test compounds. Based on the above, it is the promising structural modification of the nucleus by the position of the Sulfur atom.

**Conclusions.** Data from a computer prediction indicate the prospect of searching among the two areas of bioregulators that could be potential histidine kinase inhibitors and diuretic agents. Molecular docking has shown a high affinity of the selected compounds for the "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" enzyme, which is provided with van der Waals and  $\pi$ bonds with water molecules and amino acid residues of the enzyme.

**Key words:** 1,2,4-triazole, molecular docking simulation, virtual screening, bioavailability.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 38–45**

### Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл производних 5-(3-флуорофеніл)-, 5(5-бромофуран-2-іл)- і 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазолов *in silico* методами

Е. А. Карпун, Ю. В. Карпенко, М. В. Парченко, А. А. Бигдан

Ядро 1,2,4-триазола устойчиво к метаболизму и важный фармакофор, может повышать растворимость и улучшать фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарственных препаратов. Отечественные ученые уделяют много внимания гетероциклической системе 1,2,4-триазола. Двухкомпонентная система, включающая «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» и белок регулятора переменной реакции, может иметь решающее значение для вирулентности некоторых грибковых штаммов, которые часто являются причиной возникновения кандидоза у людей с ослабленным иммунитетом. Поскольку человеку не хватает этой двухкомпонентной системы, это может быть хорошей мишенью для противомикробных препаратов при лечении кандидоза.

**Цель работы** – провести молекулярный докиннг и оценить биодоступность S-алкіл производных 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- і 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазольних ядер *in silico* методами, перспективних в качестве объектов исследований биологических свойств по отношению к ингибитору «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

**Материалы и методы.** Синтез соединений осуществлен по общеизвестной методике. Виртуальный скрининг соединений проведен с помощью компьютерной программы PASS. Молекулярный докиннг выполнили с помощью программы Autodock 4.2.6. Скрининг проведен на кристаллографической структуре фермента «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» (1A0B).

**Результаты.** Анализ результатов компьютерного прогноза демонстрирует перспективность поиска ингибиторов гистидин киназы, цитидин дезаминазы, STAT фактора транскрипции, щелочной фосфатазы, CYP2C9, инсулина, ноотропного действия и диуретического, антитуберкулезной активности в ряду данных соединений. Молекулярный докиннг показал высокую аффинность избранных соединений к ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» с соответствующими значениями. Взаимодействие лиганда с активным центром фермента достаточно сложное и обеспечено Ван-дер-Ваальсовыми и  $\pi$ -связями с молекулами воды и аминокислотными остатками фермента. Важным моментом для связи с ферментом является наличие атома серы в молекулах исследуемых соединений. Исходя из этого, перспективна структурная модификация данного ядра по положению атома серы.

**Выводы.** Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска среди приведенных двух направлений биорегуляторов, которые могут быть потенциальными ингибиторами гистидин киназы и диуретическими агентами. Молекулярный докиннг показал высокую аффинность избранных соединений к ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», обеспеченную Ван-дер-Ваальсовыми и  $\pi$ -связями с молекулами воды и аминокислотными остатками фермента.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, молекулярный докиннг, виртуальный скрининг, биодоступность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 38–45**

1,2,4-триазол – важливє ядро [1], що є у великій кількості сполук, міститься у різноманітних біоактивних речовинах [2], включаючи ті, які мають антибактеріальну, протизапальну, антидіабетичну, антипсихотичну та протиракову дії. Це ядро також входить до складу багатьох гербіцидів, фунгіцидів і регуляторів росту рослин [3]. Ядро 1,2,4-триазолу стійке до метаболізму та важливий фармакофор, який взаємодіє в активному місці рецептора як акцептор водневого зв'язку і як донор. Завдяки полярній природі ядро триазолу може підвищувати розчинність лігандів і покращувати фармакокінетичний, фармакодинамічний

профіль лікарських препаратів [4]. Вітчизняні науковці приділяють багато уваги гетероциклічній системі 1,2,4-триазолу [1,2]. Це зумовлено такими факторами: низька токсичність, різноманітна біологічна активність, а також висока реакційна здатність 1,2,4-триазолу [3,4].

Фосфорилування білка та гістидину добре відоме у прокаріотів, особливо в бактерій через велике сімейство сигнальних систем, що називаються двокомпонентними регуляторними системами (TCS). Вони складаються з сенсорного білка (рецептор) і білка регулятора відповіді (ефектор). Активація домену «EC 2.7.13.3 Histidine

kinase» в сенсорі відбувається, як правило, у відповідь на зв'язування ліганду з рецепторним доменом, а НК-домен потім каталізує перенесення фосфату з АТФ в активний сайт гістидину (His). Потім цей фосфат переноситься з рецептора на аспарагін (Asp) в ефektorному білку для активації регулятора реакції, фосфат також може бути перенесений із рAsp на His у вторинний регулятор у релейній системі His-Asp-His (рис. 1) [5].

Поширення археальної та бактеріальної систем TCS – причина того, що його фосфорилування вважали «примітивною» схемою сигналізації, але ця система не обмежується прокаріотами, і гомологічні системи можуть бути також знайдені у простих еукаріотів, як-от гриби, і в рослині, де їх зазвичай використовують для передачі та реагування на стресові подразники з довкілля [6].

Двокомпонентна система, що включає «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» і білок регулятора змінної реакції, може мати вирішальне значення для вірулентності деяких грибкових штамів, як-от *Candida albicans*, що часто є причиною виникнення кандидозу в людей з ослабленим імунітетом. *C. albicans* із делецією СНК1, двокомпонентного гена гістидин кінрази, показує дефекти морфогенезу та різке зниження здатності клітини протистояти елімінації нейтрофілами людини. Оскільки людині бракує цієї двокомпонентної системи, це може бути хорошою мішенню для протимікробних препаратів під час лікування кандидозу [5].

## Мета роботи

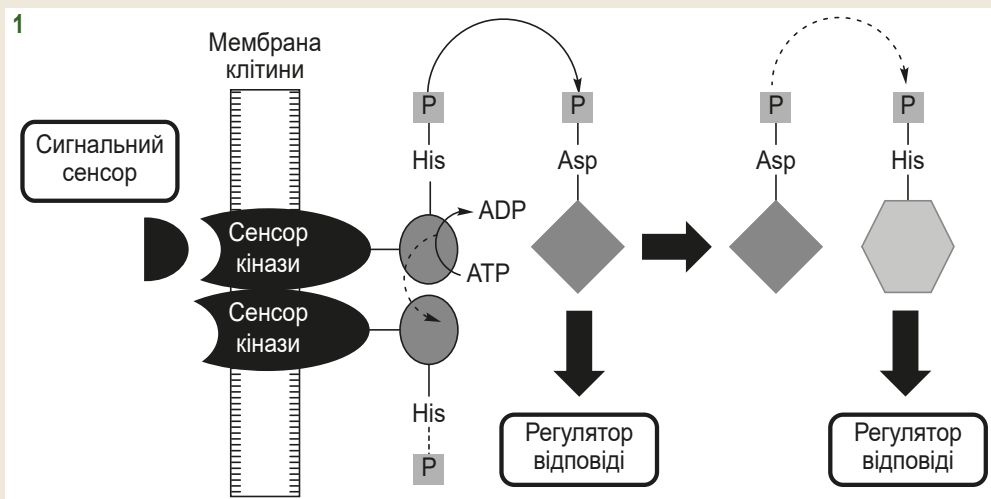
Здійснити молекулярний докінг та оцінити біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)- 4-метил-4H-1,2,4-тріазолів *in silico* методами, що перспективні як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

## Матеріали і методи дослідження

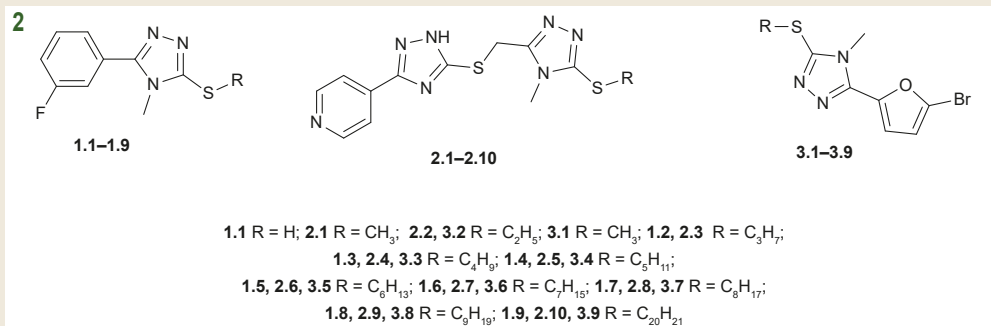
Предмет дослідження – S-алкіл похідні 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- і 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів. Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботах [6,7]. Структура сполук, які синтезували, наведена на рис. 2.

Похідні синтезовані за відомою схемою [7,8], надалі використані для комп'ютерного прогнозування.

**Віртуальний скринінг** сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), яка за структурною формулою хімічної речовини прогнозує понад 1200 видів біологічної активності [9]. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура – активність» для речовин з навчальної вибірки, що містить понад 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих



**Рис. 1.** TCS для аутофосфорилування трансмембранної «EC 2.7.13.3 Histidine kinase». Датчик сприймає позаклітинний подразник. Субстратом для кінрази є регулятор реакції, який стає фосфорильованим на конкретному залишку Asp. У бактерій регулятор реакції, як правило, має загальний домен із щонайменше двома залишками Asp та одним Lys.



**Рис. 2.** Хімічна структура сполук, які досліджували.



Таблиця 1. Результати молекулярного докінгу, що отримані в програмі Autodock 4.2.6

№ сполуки	Афінність (ккал/моль)	Кількість водневих зв'язків	Водневі зв'язки	Гідрофобні зв'язки
1.8	-6.89	0	–	VAL A:765; MET A:755; HIS A:761; ARG A:760, 727; LEU A:662, 726, 732, 729
2.3	-7.63	1	HOH A:816	ALAA:721; ASP A:762; MET A:755; ILE A:736; LEU A:732; GLY A:733; LEU A:663, 726, 729, 766
3.4	-6.62	0	–	PHE A:687; GLU A:758; HIS A:761; LEU A:662, 726; ALA A:720

лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу подаються як список назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) і відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно за підвибірками активних і

неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. Pa і Pi інтерпретують як оцінки ступеня належності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина Pa і чим менша величина Pi, тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

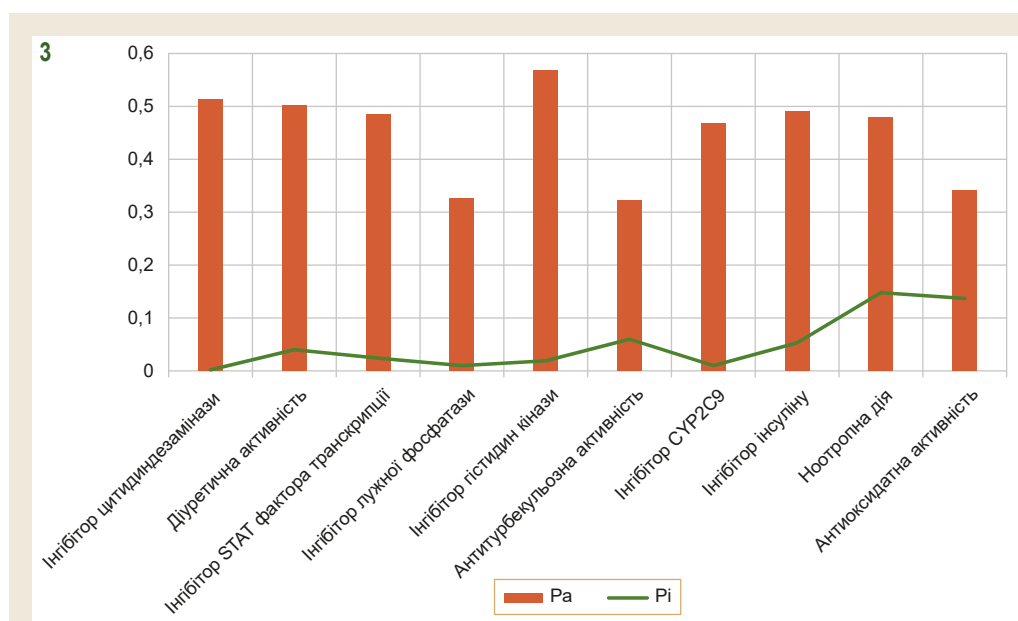


Рис. 3. Результати прогнозу біологічної активності S-алкіл похідних 5(3флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів.

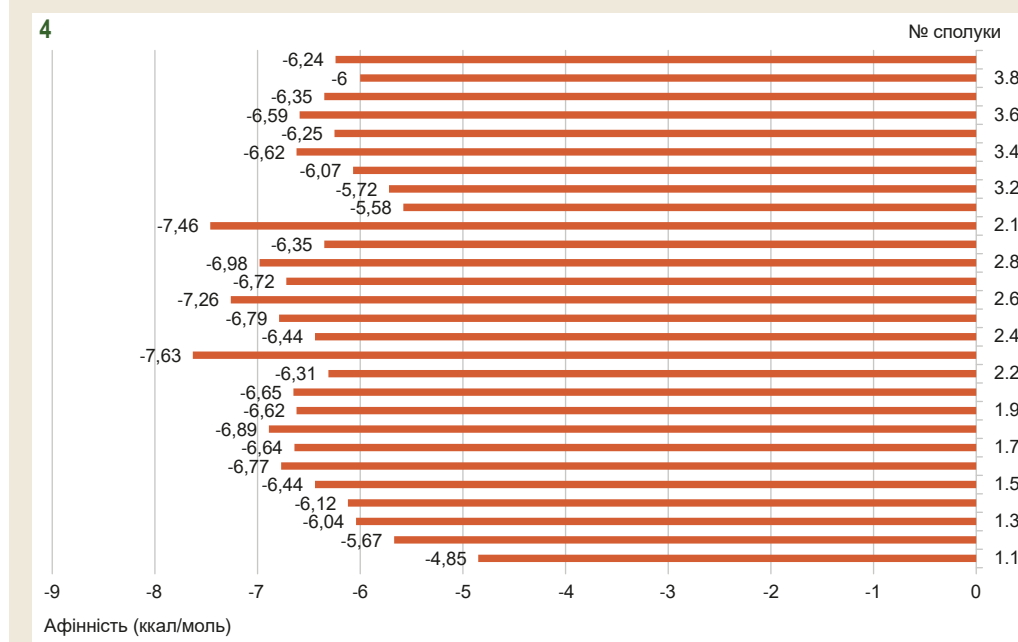


Рис. 4. Спорідненість S-алкіл похідних 5(3флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

**Молекулярний докінг** виконали за допомогою програми Autodock 4.2.6 [10]. Скринінг здійснили на кристалографічній структурі ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», який був взятий з банку даних RCSB The Protein Data Bank, код кристалу – 1A0B [11]. Візуалізували за допомогою програми Discovery Studio Visualizer. Сітка поля для зв'язування – 126 Å × 126 Å × 126 Å, що було достатньо просторим, аби охопити всю область ферменту. Усі використані програми наявні у загальному доступі.

**Біодоступність.** Дослідження ADME здійснили за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME [12]. Інструмент застосовують для оцінювання фармакокінетики, біодоступності та спорідності малих молекул до ферментів у медичній хімії. Враховують 6 фізико-хімічних властивостей: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі визначений дескрипторами, що адаптовані за характеристиками [13,14], і зображений як рожева зона, в яку радіолокаційна ділянка молекули повинна потрапляти цілком, аби вважатися подібною до лікарських речовин.

## Результати

Результати попереднього оцінювання загального біологічного потенціалу сполук наведені на *рис. 3*.

У поєднанні з віртуальним скринінгом корисно виконувати дослідження *in silico* для прогнозування орієнтації та спорідненості ліганду до зв'язування в активному центрі ферменту. Результати молекулярного докінгу обраних сполук на кристалографічній структурі ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» наведено на *рис. 4*.

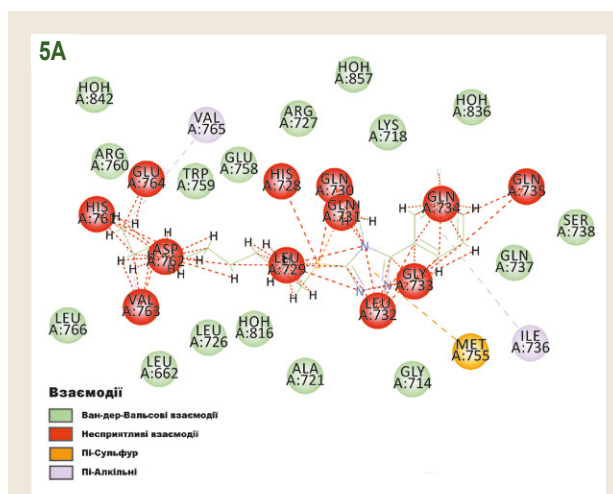
Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», а сполуки **1.8** (-6.89 ккал/моль), **2.3** (-7.63 ккал/моль) і **3.4** (6.62 ккал/моль) показали найбільшу спорідненість до цього ферменту. Результати молекулярного докінгу наведені в *таблиці 1*.

Взаємодія ліганду з активним центром ферменту досить складна та забезпечена в основному Ван-дер-Вальсовими і π-зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту. Важливою для зв'язку з ферментом є наявність атому Сульфуру в молекулах досліджуваних сполук.

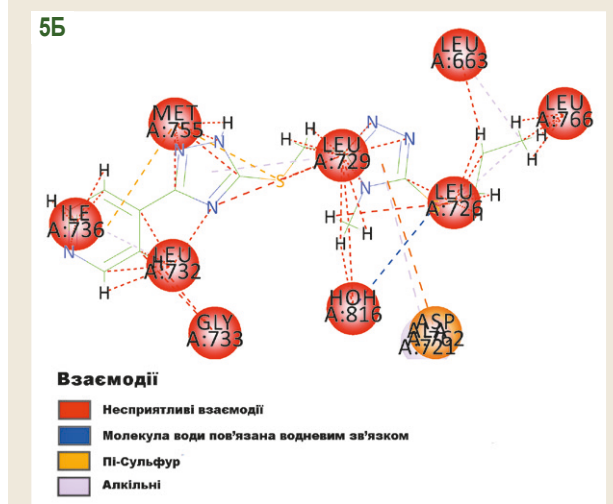
Сполуки класу 2 (**2.3**) утворюють водневі зв'язки з молекулою води HOH A:816 в активному місці ферменту з достатньо високою спорідненістю зв'язування. Отже, вони є одними з найкращих конформацій здійсненого молекулярного докінгу (*рис. 5*).

Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд – фермент» наведена на *рис. 6*.

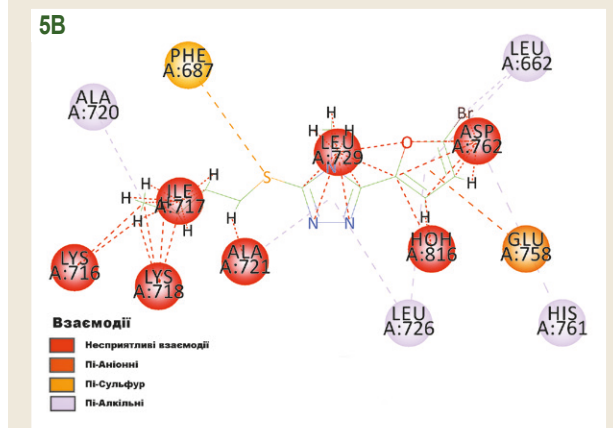
Радіолокатор біодоступності наведено (*рис. 7*) для швидкого оцінювання подібності до лікарського препарату. Сіра зона – оптимальний діапазон для кожної властивості (ліпофільність – між -0,7 та +5,0; молекулярна маса – між 150 г/моль і 500 г/моль; полярність – TPSA між



Сполука **1.8**.  
(3-(3-флуорофеніл)-4-метил-5-(нонілтіо)-4H-1,2,4-тріазол).



Сполука **2.3**.  
(4-(5-((4-метил-5-(пропілтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин).



Сполука **3.4**.  
(3-(5-бромофуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол).

**Рис. 5.** Мережа взаємодії між ферментом «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» та обраними сполуками.

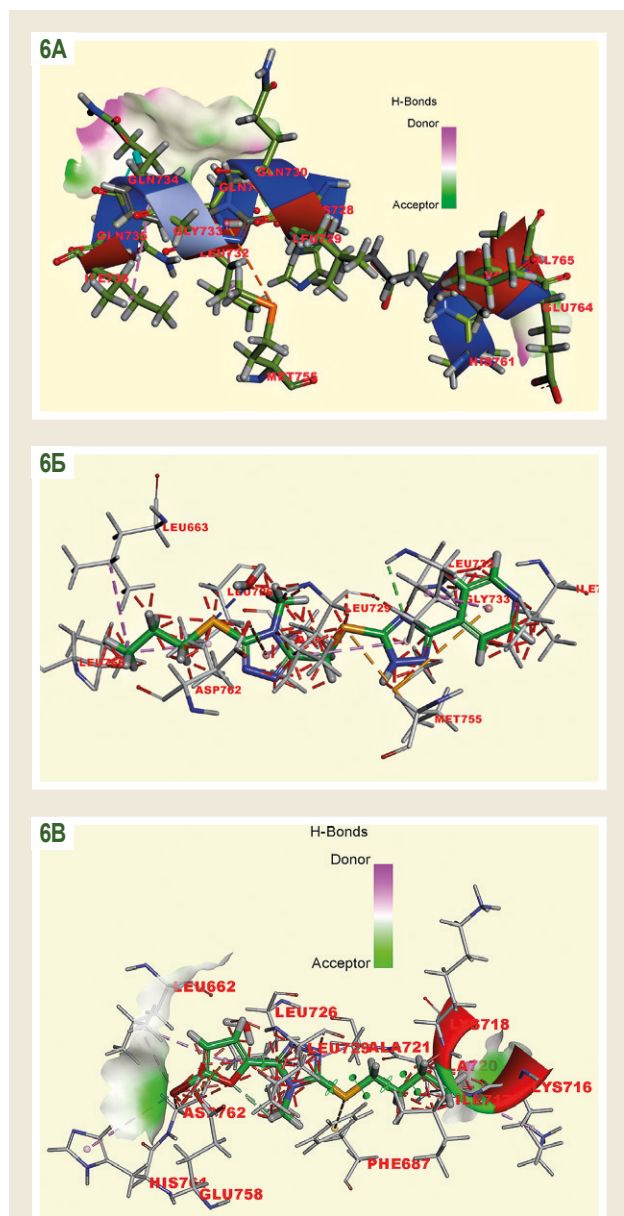
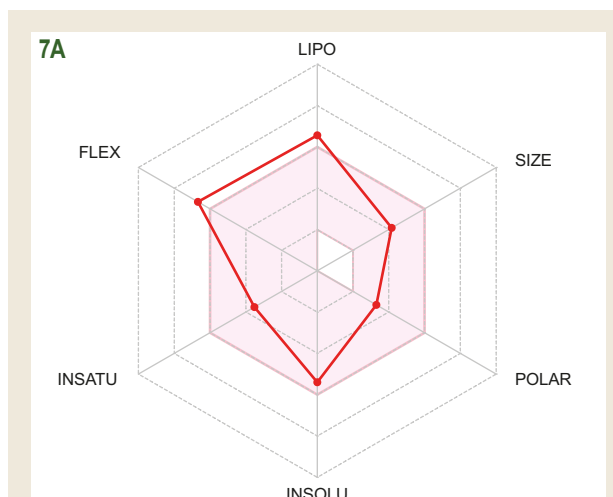


Рис. 6. Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд-фермент».

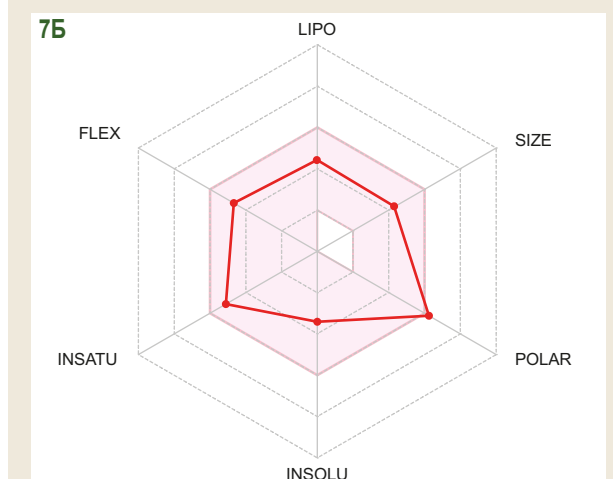
**A:** сполука (3-(3-флуорофеніл)-4-метил-5-(нонілтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол); **Б:** (4-(5-(((4-метил-5-(пропілтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин), **В:** (3-(5-бромофуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол).

20 і 130 Å<sup>2</sup>; розчинність – logS не більше ніж 6; насичення – атом Карбону в sp<sup>3</sup>-гібридації не менше ніж 0,25; гнучкість – не більше ніж 9 обертових зв’язків. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі визначений дескрипторами і зображений як сіра зона, в яку радіолокаційна ділянка молекули повинна повністю потрапляти, аби вважатися подібною до лікарського препарату.

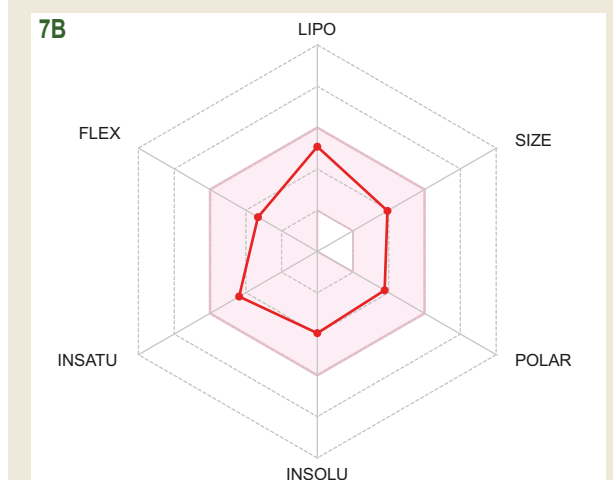
Виходячи з отриманих профілей біодоступності сполук, усі вони відповідають цим критеріям. Оптимальними фізико-хімічними властивостями характеризуються сполуки класу 2 і 3.



Сполука **1.8**  
(3-(3-флуорофеніл)-4-метил-5-(нонілтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол).



Сполука **2.3**  
(4-(5-(((4-метил-5-(пропілтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин).



Сполука **3.4**  
(3-(5-бромофуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол)

Рис. 7. Профіль біодоступності сполук.

## Обговорення

Спектр біологічної активності (BAS) – властивість сполуки, яка є репрезентативною для різних фармакологічних ефектів, фізіологічних і біохімічних механізмів дії та специфічної токсичності (мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність). Активність залежить від структурної природи сполуки. Прогнозування спектрів активності речовин (PASS) відбувається на основі її структури. Інструменти прогнозування PASS побудовані з використанням 20 000 основних сполук із бази даних MDDR (виробництва Accelrys та Prous Science). База даних містить понад 180 000 біологічно відповідних сполук і постійно оновлюється. Інструмент прогнозування PASS передбачає відношення  $P_a : P_i$  (активне : неактивне). Середня точність прогнозування – майже 95 %.

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показує перспективність пошуку інгібіторів гістидин кінрази, цитидиндезамінази, STAT фактора транскрипції, лужної фосфатази, CYP2C9, інсуліну, ноотропної дії та діуретичної, антигуберкульозної активності у ряду цих сполук. Важливою під час прогнозування досліджуваних речовин є відсутність у них високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенності та ембріотоксичності.

Сполуки мають достатньо великий спектр біологічної активності, а більш спрямовану – інгібітор гістидин кінрази та діуретичну дію. Унаслідок зміни замісника в S-положенні 1,2,4-тріазольного ядра прогнозується збільшення активності інгібування гістидин кінрази та поява індивідуальних видів біологічної активності, величина вірогідності яких для кожної сполуки також індивідуальна.

Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, що можуть бути потенційними інгібіторами гістидин кінрази та діуретичними агентами.

Виявили, що атоми Галогенів у бічних замісниках 1,2,4-тріазольного ядра беруть участь у взаємодії з ферментом. На рис. 5 показана поверхня, намальована навколо активного центру, що вказує область донора Н-зв'язку, та акцепторна область водневого зв'язку. Як видно, структура найбільш активного інгібітору в найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною акцепторної/донорної області водневого зв'язку активного сайту. Отже, основним структурним елементом є кільце 1,2,4-тріазолу та бічний алкільний радикал. Виходячи з цього, перспективною є структурна модифікація цього ядра за положенням атома Сульфору.

## Висновки

1. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, які можуть бути потенційними інгібіторами гістидин кінрази та діуретичними агентами. Дослідження доводять перспективність пошуку нових біоактивних сполук саме в ряді S-заміщених 1,2,4-тріазолів.

2. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», що забезпечена Ван-дер-Ваальсовими і  $\pi$ -зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту.

## Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-тріазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, антимікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» № держреєстрації 0118U007143.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1816-812X

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парченко М. В., старший лаборант каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko M. V., Laboratory Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bihdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Карпенко Ю. В., канд. хим. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парченко М. В., старший лаборант каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Regioselective alkylation of 1,2,4-triazole using ionic liquids under microwave conditions / R. Kaur, B. Kumar, A. Dwivedi, V. Kumar. *Green Processing and Synthesis*. 2016. Vol. 5, Iss. 3. P. 233-237. <https://doi.org/10.1515/gps-2015-0138>
- [2] Парченко М. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.

- [3] Фармакобіохімічні характеристики піперидиний 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітоацетату / В. В. Парченко, Л. І. Пархоменко, В. Й. Іздєпський та ін. *Запорожський медичний журнал*. 2013. № 1. С. 39-41. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453>
- [4] Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук. Харьков, 1987. 350 с.
- [5] Signal transduction in histidine kinases: insights from new structures / M. P. Bhate, K. S. Molnar, M. Goulian, W. F. DeGrado. *Structure*. 2015. Vol. 23, Iss. 6. P. 981-994. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.04.002>
- [6] Adam, K., Hunter, T. Histidine kinases and the missing phosphoproteome from prokaryotes to eukaryotes. *Laboratory Investigation*. 2018. Vol. 98, Iss. 2. P. 233-247. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.118>
- [7] Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил-та 4-амінопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Кныш. *Запорожський медичний журнал*. 2010. Т. 12, № 4. С. 83-87.
- [8] Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knish E. G. Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*. 2012. Vol. 1, Iss. 7, P. 63-72.
- [9] Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения / Д. А. Филимонов, Д. С. Дружилковский, А. А. Лагунин и др. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. Vol. 1, Iss. 1. e00004. <https://doi.org/10.18097/bmcr00004>
- [10] AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2009. Vol. 30, Iss. 16. P. 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [11] Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase / M. M. E. de Backer, S. McSweeney, P. F. Lindley, E. Hough. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. 2004. Vol. 60. P. 1555-1561. <https://doi.org/10.1107/s0907444904015628>
- [12] Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [13] Ritchie T. J., Ertl P., Lewis R. The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discovery Today*. 2011. Vol. 16, Iss. 1-2. P. 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.002>
- [14] Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 52, Iss. 21. P. 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>
- [3] Фармакобіохімічні характеристики піперидиний 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітоацетату [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 39-41. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453>
- [4] Кныш, Ye. H. (1987). *Синтез, фізико-хімічні властивості N- і S-замещенных 1,2,4-триазола* (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, physico-chemical and biological properties of N- and S-substituted 1,2,4-triazole (Doctoral dissertation)]. Khar'kov. [in Russian].
- [5] Bhate, M. P., Molnar, K. S., Goulian, M., & DeGrado, W. F. (2015). Signal Transduction in Histidine Kinases: Insights from New Structures. *Structure*, 23(6), 981-994. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.04.002>
- [6] Adam, K., & Hunter, T. (2018). Histidine kinases and the missing phosphoproteome from prokaryotes to eukaryotes. *Laboratory Investigation*, 98(2), 233-247. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.118>
- [7] Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2010). Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyvoli 4-alkil-, aryl-ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tioliv iz zalyshkamy frahmentiv furanu [Synthesis, transformation, physicochemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols with residues of furan fragments]. *Zaporozhye medical journal*, 12(4), 83-87. [in Ukrainian].
- [8] Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2012). Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*, 1(7), 63-72.
- [9] Filimonov, D. A., Druzhilovskiy, D. S., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Dmitriev, A. V., ... Poroikov, V. V. (2018). Komp'yuternoe prognozirovanie spektrov biologicheskoi aktivnosti khimicheskikh soedinenii: vozmozhnosti i ogranicheniya [Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations]. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(1), e00004. [in Russian]. <https://doi.org/10.18097/bmcr00004>
- [10] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [11] de Backer, M. M. E., McSweeney, S., Lindley, P. F., & Hough, E. (2004). Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase. *Acta Crystallographica Section D-Structural Biology*, 60, 1555-1561. <https://doi.org/10.1107/s0907444904015628>
- [12] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [13] Ritchie, T. J., Ertl, P., & Lewis, R. (2011). The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discovery Today*, 16(1-2), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.002>
- [14] Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(21), 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>

## References

- [1] Kaur, R., Kumar, B., Dwivedi, A. R., & Kumar, V. (2016). Regioselective alkylation of 1,2,4-triazole using ionic liquids under microwave conditions. *Green Processing and Synthesis*, 5(3), 233-237. <https://doi.org/10.1515/gps-2015-0138>
- [2] Parchenko, V. V. (2014). *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].



## Spectrophotometric determination of a substance trifuzol in a veterinary suppository

K. H. Klosova<sup>B,D</sup> , K. P. Miedvedieva<sup>C,D</sup> , S. O. Vasiuk<sup>E,F</sup> , I. V. Bushuieva<sup>\*A,E</sup> 

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**The purpose of the work** was to develop of a method for the quantitative determination of piperidinium 2-[5-(2-furyl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate (trifuzol) as part of a dosage form – an effervescent intrauterine suppository using spectrophotometry in the ultraviolet region spectrum and its validation according to State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Materials and methods.** The study was used a working standard sample of trifuzol, intrauterine effervescent veterinary suppositories, 1.0 g of trifuzol, as a solvent – purified water. Analytical equipment: Specord 200 spectrophotometer, electronic scales ABT-120-5DM, ultrasonic bath ELMASONICE 60 H, class A measuring dishes. Method of spectrophotometric analysis was used.

**Results.** A spectrophotometric method has been developed and validated for the quantitative determination of trifuzol in a dosage form – an intrauterine effervescent veterinary suppository, based on measuring the absorption of an aqueous solution of the drug at 278 nm.

The methodology tally the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine for such validation characteristics as specificity, linearity, precision, correctness, and robustness. The analysis of the predicted total uncertainty of the analysis was showed the reproducibility of the method and the possibility of its application in other laboratories.

**Conclusions.** A method for the quantitative determination of trifuzol in the composition of the dosage form, an effervescent intrauterine suppository, according to the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine, was developed and validated. It was proved that according to such validation characteristics as linearity, specificity, precision, correctness, and robustness, the technique is correct.

### Спектрофотометричне визначення трифузолу субстанції у ветеринарному супозиторії

К. Г. Кльосова, К. П. Медведєва, С. О. Васюк, І. В. Бушуєва

**Мета роботи** – розроблення методики кількісного визначення піперидинії 2-[5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (трифузолу) у складі лікарської форми – шипучого внутрішньоматкового супозиторію – з застосуванням спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра та здійснення її валідації за ДФУ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використали робочий стандартний зразок трифузолу, внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій, 1,0 г трифузолу, як розчинник – воду очищену. Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні ABT-120-5DM, ультразвукова баня ELMASONICE 60 H, мірний посуд класу А. Застосували метод спектрофотометричного аналізу.

**Результати.** Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення трифузолу в лікарській формі – внутрішньоматковому шипучому ветеринарному супозиторії, – що заснована на вимірюванні абсорбції водного розчину препарату при 278 нм.

Методика відповідає вимогам ДФУ за такими валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність. Аналіз прогнозованої повної невизначеності аналізу показав відтворюваність методики та можливість її застосування в інших лабораторіях.

**Висновки.** Розробили та здійснили валідацію методики кількісного визначення трифузолу у складі лікарської форми – шипучого внутрішньоматкового супозиторію – за вимогами ДФУ. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, специфічність, прецизійність, правильність і робастність методика є коректною.

**Ключові слова:** спектрофотометрія, трифузол, ветеринарний супозиторій, кількісне визначення.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 46–50**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198123>

UDC 615.281.8'792:615.454.2:661.158].074:543.42  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198123

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 46–50**

**Key words:** spectrophotometry, trifuzol, veterinary suppository, quantitative determination.

**\*E-mail:** valery999@ukr.net

Received: 29.11.2019 // Revised: 09.12.2019 // Accepted: 16.12.2019

## Спектрофотометрическое определение трифузола субстанции в ветеринарном суппозитории

К. Г. Клёсова, К. П. Медведева, С. А. Васюк, И. В. Бушуева

**Цель работы** – разработка методики количественного определения пиперидиний 2-[5-(2-фурил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата (трифузол) в составе лекарственной формы – шипучего внутриматочного суппозитория – с применением спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра и проведение ее валидации согласно ГФУ.

**Материалы и методы.** В исследовании использованы рабочий стандартный образец трифузола, внутриматочные шипучие ветеринарные суппозитории, 1,0 г трифузола, как растворитель – вода очищенная. Аналитическое оборудование: спектрофотометр Specord 200, весы электронные АВТ-120-5DM, ультразвуковая баня ELMASONICE 60 H, мерная посуда класса А. Применили метод спектрофотометрического анализа.

**Результаты.** Разработана и валидирована спектрофотометрическая методика количественного определения трифузола в лекарственной форме – внутриматочном шипучем ветеринарном суппозитории, – основанная на измерении абсорбции водного раствора препарата при 278 нм. Методика соответствует требованиям ГФУ по таким валидационным характеристикам, как специфичность, линейность, прецизионность, правильность и робастность. Анализ прогнозируемой полной неопределенности анализа показал воспроизводимость методики и возможность ее применения в других лабораториях.

**Выводы.** Разработана и проведена валидация методики количественного определения трифузола в составе лекарственной формы – шипучего внутриматочного суппозитория – согласно требованиям ГФУ. Доказано, что по таким валидационным характеристикам, как линейность, специфичность, прецизионность, правильность и робастность методика корректна.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, трифузол, ветеринарный суппозиторий, количественное определение.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** 2020. Т. 13, № 1(32). С. 46–50

Endometritis of different etiologies is the most common form of postnatal pathology in cows, which can take a mass character and cause significant economic damage to both the economy and the state as a whole. Against the background of the intensification of all branches of animal breeding, animal diseases involving damage to the sexual sphere prompted the search, creation, and improvement of existing medicines.

The use of the substance piperidinium 2-[5-(2-furyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetate (trifusol), as an active substance in the composition of the effervescent intrauterine suppository, provides a sufficiently high therapeutic efficacy in the treatment, particularly of purulent postpartum cattle endometritis. Its use can improve the course of the pathological process and individual blood parameters [5,6].

The development of new accurate and sensitive methods for quantifying trifusol in new dosage forms is an immediate need at the stage of ensuring proper quality control of drugs, in terms of safe, rational and effective therapy.

For other dosage forms, an express and easy-to-use method of trifusol quantitative determination have already been proposed [1]. Any analytical technique (including the technique of quality control of a particular drug) that may be proposed for inclusion in a normative document or by means of which official tasks will be performed (for example, official opinion on the quality of the object) should be validated [2–4]. Only a specific method for a specific dosage form can be validated.

### Aim

Thus, the purpose of our work was to develop a method for quantitative determination of piperidinium 2-[5-(2-furyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio] acetate in the dosage form of effervescent intrauterine suppository using spectrophotometry in the ultraviolet region of the spectrum and its validation, according to the State Pharmacopoeia of Ukraine.

### Materials and methods

**Study objects, solvents and equipment.** The objects of the investigation were intrauterine effervescent veterinary suppositories, 1.0 g of trifusol substance. The indicated dosage form was prepared extemporally according to the prescription [5].

Purified water was used as a solvent. As working standards of trifusol were used.

Analytical equipment: spectrophotometer Specord 200, electronic scales AVT-120-5DM, ultrasonic bath ELMASONICE 60 H, A class measuring ware.

**General methodology for quantification of trifusol substance.** Aliquot of trifusol (0.050 g) was placed in a measuring flask of 100.00 ml and bring to the mark with purified water, and stirred. 1.00 ml of the resulting solution was transferred to a measuring flask with a capacity of 25.00 ml, and diluted with a solvent to the mark. Optical density was measured on the background of a compensation solution (purified water) at an analytical wavelength of 278 nm.

### Results

**Method for quantitative determination of trifusol in a veterinary effervescent suppository for intrauterine use.**

1 suppository was placed in a glass of 50 ml, added 25 ml of distilled water and heated in an ultrasonic bath until the suppository was completely melted, then cooled and decanted in a measuring flask of 100.00 ml. This operation was repeated twice. The content of the flask was diluted with water to the mark and stirred thoroughly. 5.00 ml of the resulting solution was transferred to a measuring flask with a capacity of 100.00 ml and brought up to the mark with purified water. Optical density was measured against a solvent background at wavelength 278 nm. At the same time, a 1.00 ml of 0.05 % trifusol comparison solution was determined. The calculation of the active substance content was done according to

**Table 1.** Uncertainty calculation of sample preparation for quantitative determination of trifusol content in the intrauterine suppository

Sample preparation operation	Calculation formula parameter	Uncertainty, %
Test solution		
Bringing up to volume in a measuring flask with a capacity of 100 ml	100	0.12
Taking aliquots dilution with a pipette in 5 ml	5	0.69
Bringing up to volume in a measuring flask with a capacity of 100 ml	100	0.12
Taking aliquots dilution with a pipette in 1 ml	1	0.74
Bringing up to volume in a measuring flask with a capacity of 25 ml	25	0.23
Reference solution		
Taking a weighted amount of trifusol standard design sample	$m_0$	$0.2 \text{ mg} / 50 \text{ mg} \cdot 100 \% = 0.40$
Bringing up to volume in a measuring flask with a capacity of 100 ml	100	0.12
Taking aliquots dilution with a pipette in 1 ml	1	0.74
Bringing up to volume in a measuring flask with a capacity of 25 ml	25	0.23
$\Delta SP = \sqrt{(0.40^2 + 0.12^2 + 0.74^2 + 0.23^2 + 0.12^2 + 0.69^2 + 0.12^2 + 0.74^2 + 0.23^2)} = 1.37 \%$		

**Table 2.** Composition of excipients in intrauterine suppositories with trifusol

Excipients	Quantity, g
Sodium lauryl sulfate	0.2
Polyethylene oxide mixture 1500 i 400 – 1:9	Up to 20

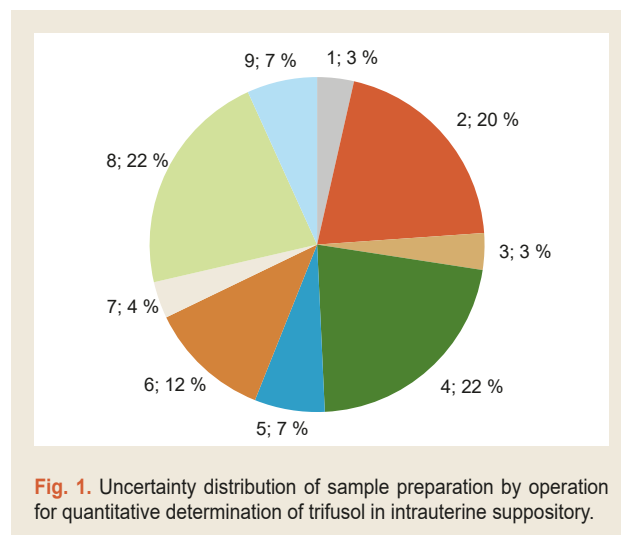
the usual formula.

**Prediction of complete methodology uncertainty.** To verify that the technique would be replicated in other laboratories, it was not enough just the results of the validation in one laboratory, the level of equipment which may be much higher than allowed by the State Pharmacopoeia of Ukraine. Calculations of the forecast of complete methodology uncertainty in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine were created specifically for this purpose. The total uncertainty of the analysis technique was based not only on the real total uncertainty of sample preparation but also on the maximum uncertainty for a specific equipment type [7,8].

According to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, uncertainty calculations were performed to the maximum permissible errors for measuring dishes, scales, and spectrophotometer as a final analytical operation in analysis ( $\Delta_{FAO} = 0,70 \%$ ) (Table 1).

It can be seen from Fig. 1 that the most significant uncertainty in sample preparation is introduced by operations 6 – taking a standard sample of trifusol, as well as 2, 4 and 8 – taking aliquots by pipettes 1.00 and 5.00 ml. This distribution of uncertainty in sample preparation is quite typical for the quantitative determination of drugs.

Thus, the projected total uncertainty of the analysis results ( $\Delta As = 1,53 \%$ ) does not exceed the critical value ( ${}_{\max \Delta} As = 3.20$ ), i.e. the technique will be reproducible and correct in other laboratories as well.

**Fig. 1.** Uncertainty distribution of sample preparation by operation for quantitative determination of trifusol in intrauterine suppository.

## Discussion

The **specificity** of the technique was established by determining the effect of auxiliary substances (Table 2), which are part of the studied dosage form, on the results of trifusol quantitative determination. For this purpose, the placebo solution ( $A_{\text{blank}}$ ) absorption in purified water was measured in the concentrations of the corresponding prescription [5], making 3 measurements with cuvette extraction. At the same time the optical density of the comparison solution ( $A_{\text{st}}$ ) was measured. The following was found out:  $A_{\text{blank}} = 0.0031$ ;  $A_{\text{st}}$



**Table 3.** Main characteristics of linear dependence

Data	Value	Criteria (For tolerances 90.0–110.0%, number of points 9)	Conclusion
$b \pm (s_b)$	$1.0122 \pm (0.0073)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$-1.1938 \pm (0.7116)$	$ a  \leq \Delta a = t(95\%;7) \cdot S_a = 1.348$	corresponds
$S_{x,0}$	0.3859	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;7) = 1.690$	corresponds
r	0.9998	$\geq 0.9555$	corresponds

**Table 4.** Determination of the convergence of the quantitative determination results in intrauterine suppositories with trifusol

$\bar{Z}$ %	$S_z$ %	$\Delta$ %	$\Delta As$ %
109.4	0.464	0.863	3.20

**Table 5.** Determination of the correctness of the results of the quantitative determination of trifusol in intrauterine suppositories by the standard addition method

Index	Criteria (For tolerances 90–110 %)	Value and conclusion
Avg, $\bar{Z}$ %	—	99.88
Relative standard deviation, $S_z$ %	$\leq 1.69$	0.519 <i>Corresponds</i>
Relative confidence interval $\Delta$ % = $t(95\%, 8) \cdot S_z$ %	$\leq 3.20$	0.965 <i>Corresponds</i>
Systematic error $\delta_{tot} =  \bar{Z} - 100 $	—	0.120
Criterion of insignificance of systematic error $\delta_{tot} \leq \Delta \% / 3$	$\leq 0.322$	<i>Corresponds</i>

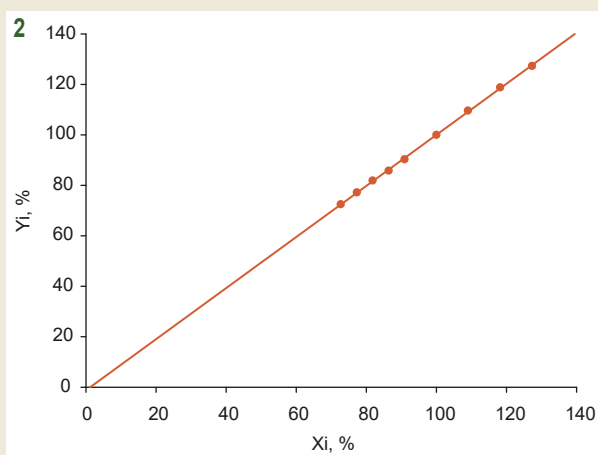
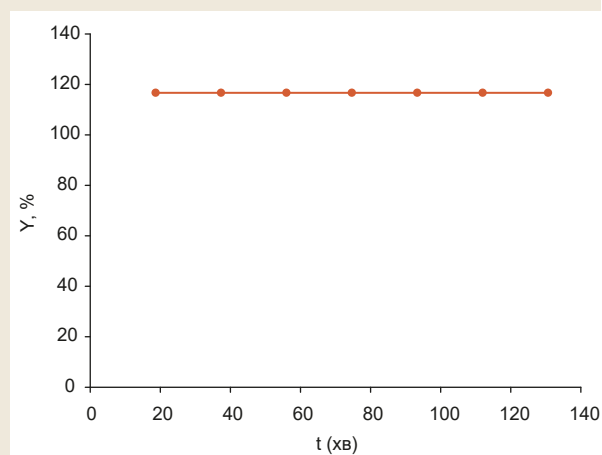
= 0.9542. The placebo contribution to the total absorption was  $\delta_{exc} = 100 \cdot 0.0031 / 0.9542 = 0.32\%$  and was insignificant, because there is a ratio:  $\delta_{exc} \leq 0.033 \cdot B = 0.32 \leq 0.33$ , therefore, the method had a sufficient specificity [7,8].

**Linearity** for suppositories was determined within 73–127 % of the nominal trifusol concentration. For this purpose was prepared a solution of suppository in purified water according to the method of quantitative determination of trifusol in veterinary effervescent suppository for intrauterine use, later it was used to obtain nine dilutions. The absorption of the obtained solutions at 278 nm was measured and a graph of the dependence of optical density

on the concentration of the studied substance in the sample was drawn up (Fig. 2, Table 3).

So, it was calculated numerical indicators testify that all requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine on parameters of linear dependence are fulfilled and linearity of a technique was confirmed in the chosen range of concentration [2–4].

To establish the **accuracy** of the technique nine parallel definitions (three weighed quantities of the studied drug form, three repetitions) were performed. The absorption of the comparison solution was measured simultaneously. The gram content of trifusol in the dosage form was calculated using a standard formula.

**Fig. 2.** Diagram of linear dependence of absorption on trifusol concentration in suppository.**Fig. 3.** Stability of the analyzed solution in time.

According to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, the one-sided confidence interval ( $\Delta$  %) should not exceed the maximum allowable uncertainty of the analysis ( $\Delta A_s$  %). According to the State Pharmacopoeia of Ukraine, the deviation of the active substance content from the declared amount in the pessary (vaginal suppositories) was 90–110 % [3]. Thus, the maximum allowable uncertainty of the analysis ( $\Delta A_s$  %) was 3.20 %. Metrological characteristics were calculated based on the results: average value  $\bar{z}$  %, relative standard deviation ( $S_z$  %), relative confidence interval ( $\Delta$  %) (Table 4).

The proposed methodology was accurate at the convergence level, as the one-sided confidence interval  $\Delta$  % did not exceed the maximum allowable uncertainty of the analysis ( $\Delta A_s$  %).

To establish the **correctness** of the method, the standard addition method was used, in which different amounts of standard working solution of trifusol were added to three equal samples of the drug form and analysed three times.

According to the State Pharmacopoeia of Ukraine, the results of the definitions are correct if they are not burdened with a significant systematic error ( $\delta_{tot}$ ), i.e. the true value of the quantity to be determined falls within the specified confidence interval ( $\Delta$  %). Thus, the proposed method is correct because, as can be seen from Table 5, deviations  $\bar{z}$  from 100 % do not exceed their confidence interval [9].

The **stability** of solutions in time was studied to verify the robustness of quantitative determination methods. The tested solution and the comparison solution are stable for at least 60 min (Fig. 3).

## Conclusions

A new sensitive, economic and express spectrophotometric method for quantitative determination of piperidinium 2-[5-(2-furyl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate in its dosage form – veterinary intrauterine effervescent suppository with its own absorption has been developed. The proposed method was validated and its compliance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine was proved for the main validation characteristics: linearity, convergence, correctness and robustness.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about the authors:

Klosova K. H., PhD-student of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6397-0029

Miedvedieva K. P., PhD, Senior Lecturer of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7260-5728

Vasiuk S. O., PhD, DSc., Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1569-9374

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

### Відомості про авторів:

Кльосова К. Г., PhD-аспірант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Медведева К. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторах:

Клессова К. Г., PhD-аспирант каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Медведева К. П., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Васюк С. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бушуева И. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### References

- [1] Parchenko, V. V. Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., Vasiuk, S. O., & Tarkhanova, O. O. (2009). Yakisne ta kilkisne vyznachennia piperydinyi 2-[5-(furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatu v 1% ta 2,5% rozchynakh [Qualitative and quantitative determination of piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate in 1% and 2.5% solutions]. *Zaporozhye medical journal*, 11(3), 111-113.
- [2] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2<sup>nd</sup> ed., Vol. 1). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [3] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2<sup>nd</sup> ed., Vol. 3). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [4] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (1<sup>st</sup> ed., Add. 1-4.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [5] Bushuieva, I. V., & Klosova, K. H. (2019). *Vnutrishnomatkovyi shypuchyi veterynarnyi supozytorii. Ukraine Patent UA 136849*. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=261727> [in Ukrainian].
- [6] Bushuieva, I. V., Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., & Parchenko, V. V. (2014). *Veterynarnyi supozytorii [Veterinary Suppository]. Ukraine Patent UA 92116*. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=203146> [in Ukrainian].
- [7] Grisodub, A. I. (2016). *Standartizovannyye protsedury validatsii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv [Standardized procedures for the validation of drug quality control methods]*. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Russian].
- [8] Grisodub, A. I., Zvolinskaya, N. N., Arhipova, N. N., Leont'ev, D. A., Denisenko, N. V. & Dotsenko, T. N. (2004). Vosproizvodimosť farmakopeynykh spektrofotometricheskikh metodov kolichestvennogo opredeleniya lekarstv v raznykh laboratoriyakh [Reproducibility of pharmacopoeia spectrophotometric methods of quantitative determination of drugs in different laboratories]. *Farmakom*, (2), 20-34. [in Russian].
- [9] Grisodub, A. I., Leont'ev, D. A., Denisenko N. N., & Podpruzhnynikov, Yu. V. (2004). Standartizovannyye protsedury dlya proverki metodov kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv s ispol'zovaniyem standartnogo metoda [Standardized procedures for the validation of drug quality control methods using standard method]. *Farmakom*, (3), 3-14. [in Russian].



## Порівняльна хромато-мас-спектроскопія настоянок валеріани пагононосної

В. М. Одинцова<sup>ID</sup>\*D,F, В. Г. Корнієвська<sup>ID</sup>B, Ю. І. Корнієвський<sup>ID</sup>A,C, В. І. Кокітко<sup>E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.s.l.) є збірним видом, до складу якого в Україні належить 13 видів валеріани. Найпівденніший вид, що зростає в Запорізькій області, представлений валеріаною пагононосною *Valeriana stolonifera* Czern. На тривалість та ефективність сушіння впливають морфологічні особливості лікарської рослинної сировини (ЛРС), вихідна вологість, загальна поверхня, товщина коренів, їхня лігніфікованість. Завдяки процесам дегідратації під час сушіння в ЛРС іноді відбувається збільшення вмісту діючих речовин. Цей процес умовно названий стадією дозрівання, або ферментації.

**Мета роботи** – за допомогою газорідної хроматографії визначити компонентний склад настоянок валеріани, що виготовлені зі свіжих коренів валеріани пагононосної та висушені протягом різних термінів сушіння (7, 14 і 21 доба).

**Матеріали та методи.** Настоянки готували за виробничою рецептурою (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1 : 5) (екстрагент – етанол 70 %) із коренів валеріани пагононосної, які заготовлені в листопаді 2019 р. на околицях м. Запоріжжя (Канцерівська балка). Компонентний склад настоянок валеріани досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B.

**Результати.** За допомогою ГРХ у настоянок валеріани зі свіжої сировини встановили 49 компонентів, після 7 днів сушіння – 83 компоненти, після 14 днів сушіння – 95 компонентів, після 21 доби сушіння – 95 компонентів. За якісним складом 25 сполук наявні в усіх досліджуваних настоянках, частина з них збільшилася під час сушіння. У результаті досліджень визначили, що вміст валеріанової кислоти у свіжій сировині становить 1,84 %; після 7 днів сушіння – 2,65 %; після 14 – 3,21 %; після 21 доби – 3,72 %.

**Висновки.** Аналізуючи результати ГРХ, з'ясували, що настоянки валеріани відрізняються і за кількісним, і за якісним складом. 25 сполук наявні в усіх досліджуваних серіях, 6 з них – у великій кількості. Оскільки настоянки були виготовлені за однією технологією, вміст ефірних олій у лікарській рослинній сировині залежить не лише від виду, місця, часу збору, екології, кліматичних умов, але й суттєво від сушіння сировини. Враховуючи надзвичайну поліморфність валеріани, для введення в культуру перспективних видів, які зростають на території України, необхідні глибші фармакогностичні та фармакологічні дослідження. Експериментальні дані, що отримані під час дослідження, можуть бути використані під час створення нормативно-аналітичної документації на певний вид сировини і, безперечно, мають практичне значення.

### Comparative chromato-mass spectroscopy studies on tinctures of *Valeriana stolonifera* Czern.

V. M. Odyntsova, V. H. Korniiivska, Yu. I. Korniiivskyi, V. I. Kokitko

Valerian (*Valeriana officinalis* L.s.l.) is a flowering plant that includes 13 species in Ukraine. *Valeriana stolonifera* Czern is the most common of southern species that can be found in the Zaporizhzhia region. The duration and effectiveness of its drying depend on morphological features of Medicinal Herb Raw Material (MHRM), reference humidity, total surface area, thickness and lignification of the roots. Due to the process of dehydration as a result of drying, the increase of active substances in MHRM is sometimes observed. This process is conditionally called a "ripening stage", or fermentation.

**The purpose** of the work is to determine, by means of gas-liquid chromatography, the component composition of valerian tinctures made from fresh roots of *Valeriana stolonifera* Czern and dried with different periods of drying (7 days, 14 days and 21 days).

**Materials and methods.** The tinctures were prepared according to production procedure (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1 : 5) (The extractant is ethanol, 70 %) made from the roots of *Valeriana stolonifera* Czern, which were harvested in November 2019 in the vicinity of Zaporizhzhia region (Kantserivska balka). Component composition of the Valeriana tinctures was investigated using the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector.

**Results.** By means of chromatic-mass spectrometry in the valerian tinctures from raw materials, 49 component compositions were

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198124>

УДК 615.451.2:[615.322:582.971.3].074:543.544  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198124

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 51–60

**Ключові слова:** валеріани корені та настойка, хромато-мас-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст.

\*E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Надійшла до редакції: 04.12.2019 // Після доопрацювання: 16.12.2019 // Прийнято до друку: 26.12.2019

identified. After 7 days of drying, 83 components were identified; after 14 days – 95 components; after 21 days – 95 components.

The qualitative composition showed that 25 components were present in all of the investigated tinctures. Some amount of components increased in number during the process of drying. The result of the researches proves that the level of valeric acid in the raw material was 1.84 %; after 7 days of drying – 2.65 %; after 14 days – 3.21 %; after 21 days – 3.72 %.

**Conclusions.** Analyzing the obtained data of the GLC it can be seen that valerian tinctures differ both in quantitative and qualitative composition. 25 compounds were present in all investigated series, 6 of which are present in large numbers.

Since the tinctures were made in one technology, the content of essential oils in the medicinal plant depends not only on species, place and time of collection, ecology and climate latitudes but in a significant way on drying of raw materials.

Given the extraordinary polymorphism of valerian for the introduction into the culture of promising species growing in Ukraine, it was necessary to conduct deeper pharmacognostic and pharmacological studies.

Experimental data obtained in the process of the research can be used for creating regulatory and analytical documentation for a certain type of raw materials and were of undoubted practical importance.

**Key words:** Valerian roots and tinctures, chromato-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 51–60**

### Сравнительная хромато-масс-спектроскопия настоек валерианы побегоносной

В. М. Одинцова, В. Г. Корниевская, Ю. И. Корниевский, В. И. Кокитко

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.s.l.) – сборный вид, в состав которого в Украине входит 13 видов валерианы. Самый южный вид, который растет в Запорожской области, представлен валерианой побегоносной (*Valeriana stolonifera* Czern.). На продолжительность и эффективность сушки влияют морфологические особенности лекарственного растительного сырья (ЛРС), исходная влажность, общая поверхность, толщина корней, их лигнифицированность. Благодаря процессам дегидратации при сушке в ЛРС иногда происходит увеличение содержания действующих веществ. Этот процесс условно назван стадией созревания, или ферментации.

**Цель работы** – с помощью газожидкостной хроматографии определить компонентный состав настоек валерианы, изготовленных из свежих корней валерианы побегоносной и высушенных с различными сроками сушки (7, 14 и 21 сутки).

**Материалы и методы.** Настойки готовили по производственной рецептуре (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1 : 5) (экстрагент – этанол 70 %) из корней валерианы побегоносной, которые были заготовлены в ноябре 2019 г. в окрестностях г. Запорожья (Канцеровская балка). Компонентный состав настоек валерианы исследовали с помощью газового хроматографа Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B.

**Результаты.** С помощью ГЖХ в настойках валерианы из свежего сырья установлены 49 компонентов, после 7 суток сушки – 83 компонента, после 14 суток сушки – 95 компонентов, после 21 суток сушки – 95 компонентов. По качественному составу 25 соединений присутствуют во всех исследуемых настойках, часть из них увеличились во время сушки. В результате исследований установлено, что содержание валериановой кислоты в свежем сырье составляет 1,84 %; после 7 суток сушки – 2,65 %; после 14 – 3,21 %; после 21 суток – 3,72 %.

**Выводы.** Анализируя результаты ГЖХ, установлено, что настойки валерианы отличаются и по количественному, и по качественному составу. 25 соединений присутствуют во всех исследуемых сериях, 6 из них – в большом количестве. Поскольку настойки изготовлены по одной технологии, содержание эфирных масел в лекарственном растительном сырье зависит не только от вида, места, времени сбора, экологии, климатических условий, но и существенным образом от сушки сырья. Учитывая чрезвычайную полиморфность валерианы, для введения в культуру перспективных видов, растущих на территории Украины, необходимо проводить более глубокие фармакогностические и фармакологические исследования. Экспериментальные данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы при создании нормативно-аналитической документации на определенный вид сырья и, бесспорно, имеют практическое значение.

**Ключевые слова:** валерианы корни и настойка, хромато-масс-спектроскопия, компонентный состав, количественное содержание.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 51–60**

Валеріана – загальновізнана лікарська рослина, рослинний фітотранквілізатор із помірною фармакологічною дією [1,3,5,9]. Вона може бути особливо корисною при хронічних захворюваннях, що потребують тривалої седативної дії. Препарати валеріани майже не викликають побічних ефектів.

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.s.l.) – збірний вид, до складу якого в Україні належить 13 видів валеріани. Найпівденніший вид, що зростає в Запорізькій області, представлений валеріаною пагоносною *Valeriana stolonifera* Czern [1].

Підтверджено, що заспокійливі та спазмолітичні властивості сировини валеріани зумовлені вмістом валепотриатів, секвітерпеноїдів, ароматичних речовин, зокрема похідних

евгенолу. Так, валеріанова кислота діє вдвічі активніше, ніж нембутал, в 11 разів – порівняно з борнілізовалеріонатом; визначили транквілізуювальний ефект валеранону [1,7–13].

Біохімічні процеси перебігають спочатку у свіжій лікарській сировині, потім вони згасають і зсуваються в бік лізису, гідролізу, розпаду, поки вміст води не стане доволі низьким. Активація летких процесів під час сушіння лікарської рослинної сировини (ЛРС) при температурі, що не викликає денатурацію ферментних білків, призводить до значного зниження вмісту біологічно активних речовин (БАР). Повільне зменшення вмісту кількості БАР у ЛРС відбувається і після висихання, у процесі переробки, залежить від властивостей ЛРС та умов її зберігання. На тривалість та

ефективність сушіння впливають морфологічні особливості ЛРС, вихідна вологість, загальна поверхня, товщина коренів, їхня лігніфікованість. Завдяки процесам дегідратації під час сушіння в ЛРС іноді відбувається збільшення вмісту діючих речовин. Цей процес умовно названий стадією дозрівання, або ферментації [2,3,6,10].

### Мета роботи

За допомогою газорідної хроматографії визначити компонентний склад настоянок валеріани, що виготовлені зі свіжих коренів валеріани пагононосної та висушені протягом різних термінів сушіння (7, 14 та 21 доба).

### Матеріали і методи дослідження

Настоянки готували за виробничою рецептурою (*Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae* (1 : 5) (екстрагент – етанол 70 %) [3,4] із коренів валеріани пагононосної, які були заготовлені в листопаді 2019 р. в околицях м. Запоріжжя (Канцерівська балка).

Компонентний склад настоянок валеріани досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B із

мас-спектрометричним детектором 5977В. Умови хроматографування: колонка DB-5ms завдовжки 30 м, внутрішній діаметр – 250 мкм, товщина фази – 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1 : 5. Температура блоку введення проб – 265 °С. Температура термостата: програмована – 70 °С (витримка 1 хв), до 150 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 1 хв), до 270 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 4 хв). Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

### Результати

За допомогою хромато-мас-спектрометрії в настоянках валеріани визначили компонентний склад. Аналізуючи хроматограми (рис. 1–4, табл. 1) чотирьох серій настоянок валеріани, ідентифікували:

**Vs** (свіжа) сировина містить 49 компонентів, які представлені естерами (6, 7, 11, 40, 86, 106, 107), органічними кислотами (8, 99), біоксиранами (3), кетонами (13, 15, 43), лактонами (19), спиртами (22, 37), аміносполуками (26), альдегідами (133), гетероциклічними сполуками (29, 49, 85), фенольними похідними бору (54), монотерпенами (30, 33, 61, 71, 75),

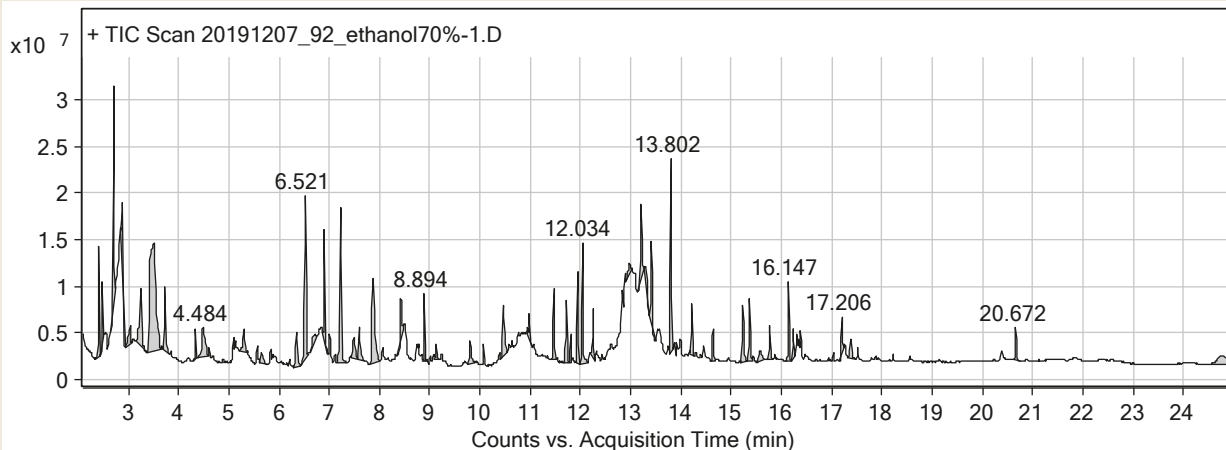


Рис. 1. Хроматограма компонентів настоянки валеріани пагононосної (свіжа сировина).

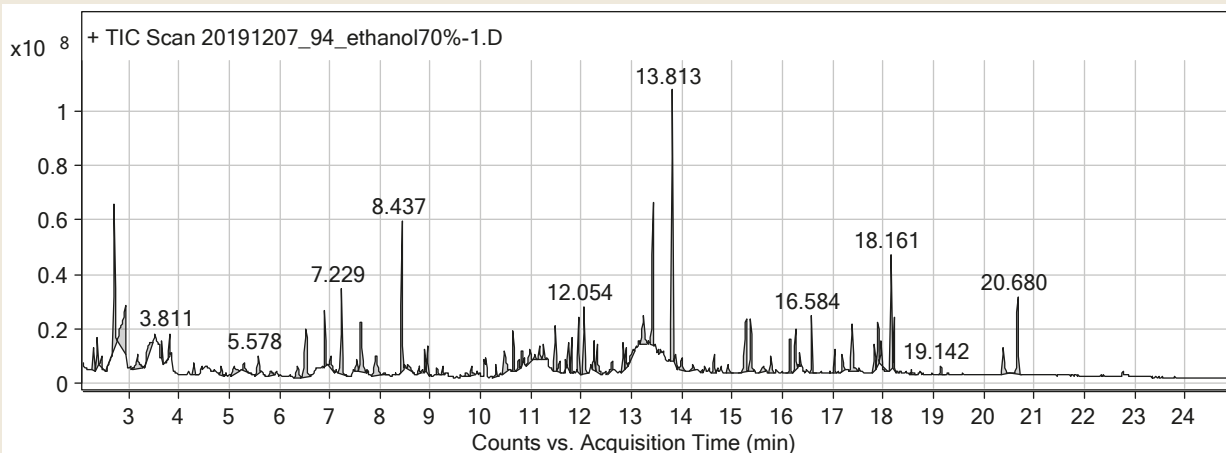


Рис. 2. Хроматограма компонентів настоянки валеріани пагононосної (після 7 днів сушіння сировини).

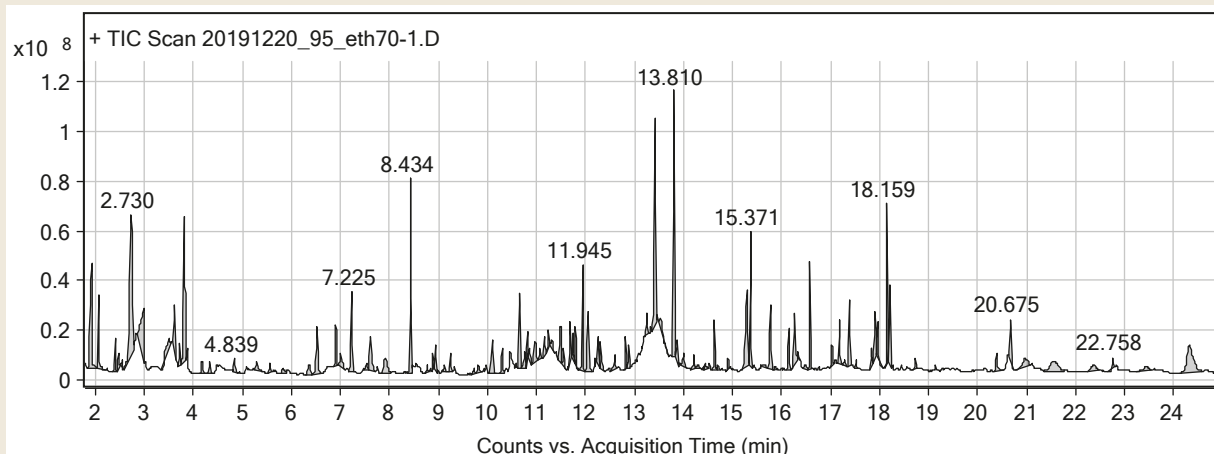


Рис. 3. Хроматограма компонентів настоянки валеріани пагононосної (після 14 дб сушіння сировини).

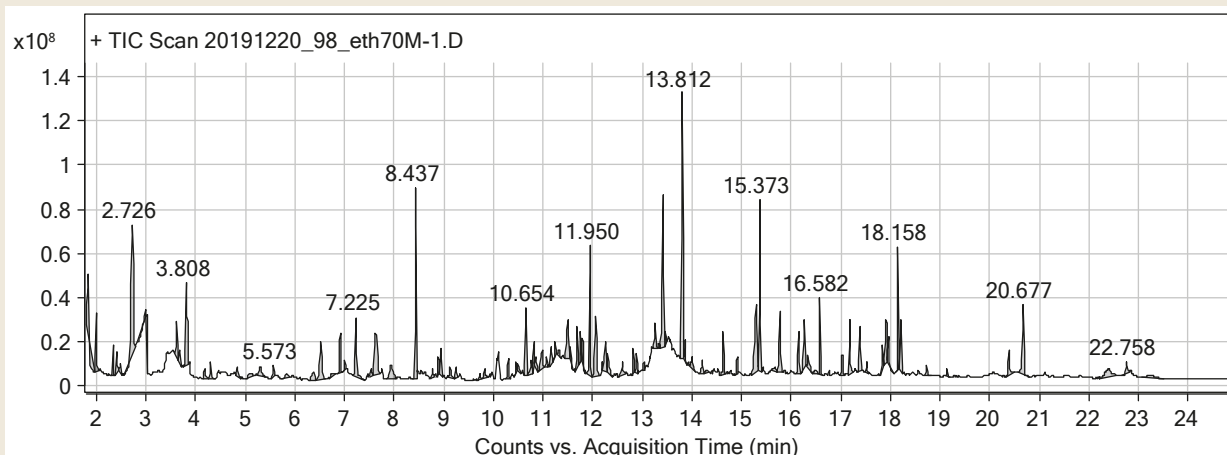


Рис. 4. Хроматограма компонентів настоянки валеріани пагононосної (після 21 доби сушіння сировини).

Таблиця 1. Компонентний склад та кількісний вміст настоянок *Valeriana stolonifera* зі свіжої сировини та в різні терміни сушіння

№ з/п	Найменування компонента	Формула	V/s, свіжа		V/s, 7 дб		V/s, 14 дб		V/s, 21 доба	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
1	Acetic acid	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	–	–	–	–	1,914	3,62	1,841	0,75
2	2-Propanone, 1-hydroxy-	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	–	–	–	–	2,068	1,06	1,993	1,15
3	2,2'-Bioxirane	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	2,411	1,79	2,3	0,73	2,405	0,5	2,333	0,55
4	2-Propanone, 1-hydroxy-	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	–	–	–	–	–	–	2,408	0,41
5	Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	–	–	2,453	0,22	2,55	0,18	2,49	0,27
6	Acetic acid, 2-fluoroethyl ester	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> FO <sub>2</sub>	2,48	1,76	2,38	0,73	2,478	0,27	–	–
7	Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	2,703	5,6	2,717	6,04	2,73	6,36	2,726	5,79
8	Butanoic acid, 3-methyl Butanoic acid, 3-methyl	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	2,876	0,77	2,922	4,08	2,975	2,85	2,981 3,018	0,3 0,35
9	3-Furanmethanol	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	3,027	0,83	–	–	–	–	–	–
10	2-Thiazolidinecarboxamide, 2-methyl-	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS	–	–	3,175	0,98	–	–	–	–
11	Propanoic acid, 3-nitro-, methyl ester	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>	3,244	2,97	–	–	–	–	–	–
12	N-Methoxymethyl-N-methyl-acetamide	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	–	–	3,45	1,03	–	–	–	–
13	Dihydroxyacetone	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	3,499	14,84	–	–	3,498	0,63	–	–

## Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	V/s, свіжа		V/s, 7 діб		V/s, 14 діб		V/s, 21 доба	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
14	Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,3,3-trimethyl-	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	–	–	–	–	3,611	1,02	3,615	0,83
15	1,2-Cyclopentanedione	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	3,722	1,64	3,663	0,34	3,717	0,36	3,68	0,31
16	Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2-methylene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	–	–	3,811	0,55	3,807	4,17	3,808	2,77
17	Bicyclo[3.1.1]heptane, 6,6-dimethyl-2-methylene-, (1S)-	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	–	–	–	–	4,183	0,36	4,187	0,27
18	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	4,338	0,79	4,295	0,39	4,334	0,27	4,306	0,33
19	2-Hydroxy-gamma butyrolactone	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	4,484	2,15	–	–	–	–	–	–
20	D-Limonene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	–	–	4,843	0,27	4,839	0,35	4,84	0,3
21	1,3-Dioxol-2-one,4,5-dimethyl-	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	–	–	5,096	0,53	–	–	5,099	0,33
22	Furaneol	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	5,299	0,86	5,297	0,61	5,293	0,28	5,303	0,45
23	D-Alanine, N-propargyl хycarbonyl-, isohexyl ester	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	–	–	5,578	0,79	5,561	0,25	5,573	0,41
24	Cyclopentanol	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O	–	–	–	–	–	–	5,839	0,31
25	Pentanal	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O	–	–	5,836	0,39	5,829	0,17	–	–
26	2-Propanamine, N-methyl-N-nitroso	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	6,349	1,42	–	–	6,365	0,43	–	–
27	L-Alanine, N-methoxy arbonyl-, heptyl ester	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	–	–	6,361	0,67	–	–	–	–
28	2-Acetyl-2,3,5,6-tetrahydro-1,4-thiazine	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NOS	–	–	–	–	–	–	6,375	0,48
29	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	6,521	5,61	6,523	2,82	6,529	1,86	6,525	2,18
30	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, (1Sendo)-	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	6,903	2,62	6,908	1,53	6,906	0,96	6,91	1,07
31	2H-Pyran-2-methanol, 3,4-dihydro-2,5-dimethyl-	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	–	–	–	–	7,005	0,49	–	–
32	Terpinen-4-ol C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O-	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	–	–	–	–	–	–	7,006	0,22
33	Bicyclo [3.1.1]hept-2-ene-2-methanol,6,6-dimethyl-	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	7,219	4,6	–	–	–	–	–	–
34	(-)-Myrtenol	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	–	–	7,229	2,64	7,225	1,7	7,225	1,64
35	Benzene,1-methoxy-4-methyl-2(1methylethyl)	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O	–	–	–	–	–	–	7,537	0,18
36	5-Hydroxymethylfurfural	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	7,593	1,48	7,621	2,85	7,616	1,31	7,629	2,61
37	1,2,3-Propanetriol, 1-acetat	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	7,873	5,23	7,916	1,75	7,916	1,1	7,938	1,02
38	1,2-Benzenediol, 3-methyl- syn. (Pyrocatechol, 3-methyl-)	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	–	–	8,059	0,2	–	–	–	–
39	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7trimethyl,acetate, (1S-endo)	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	–	–	8,437	3,99	8,434	3,89	8,437	5,44
40	Acetic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	8,431	0,83	–	–	–	–	–	–
41	Ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	–	–	–	–	8,772	0,16	–	–
42	Pentanoic acid, 5-hydroxy-, p-tbutylphenyl ester	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	–	–	8,774	0,31	–	–	8,772	0,24
43	Cyclohexanone, 2-(3-oxobutyl)-	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	8,894	1,52	8,896	0,5	8,892	0,29	8,895	0,44
44	Myrtenyl acetate	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	–	–	8,941	0,62	8,937	0,46	8,939	0,65
45	2-(1-Methylcyclopropyl) aniline	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N	9,125	0,57	9,136	0,3	9,124	0,19	9,129	0,32
46	alpha.-Terpinyl acetate	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	–	–	9,249	0,2	9,244	0,35	9,245	0,23
47	Phorone	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O	–	–	9,724	0,2	–	–	–	–
48	2,6,6-Trimethylundeca-1,3-dien-9-yn-5-one	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O	–	–	–	–	9,725	0,18	9,728	0,18
49	2(3H)-Furanone, 5-butyl Dihydro	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	9,797	0,89	–	–	–	–	–	–

## Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	V/s, свіжа		V/s, 7 діб		V/s, 14 діб		V/s, 21 доба	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
50	2-Hydroxy-3-methyl benzaldehyde	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	–	–	10,47	1,36	–	–	–	–
51	Valerena-4,7(11)-diene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>			–	–	10,1	1,09	–	–
52	Caryophyllene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>			10,301	0,46	10,302	0,54	10,302	0,53
53	1HCyclopropa[a]naphthalene, decahydro-1,1,3a-trimethyl-7 methylene,[1aS(1a.alpha.,3a.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>							10,453	0,17
54	1,3,2-Benzodioxaborole, 2-hydroxy-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> BO <sub>3</sub>	10,461	2,04	–	–	–	–	–	–
55	Benzene, 1-(bromomethyl)-3-nitro-	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrNO <sub>2</sub>							10,492	0,32
56	1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7 octahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha.,4.alpha.,4a.beta.,7b.alpha.)]-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	–	–	10,651	1,25	10,653	1,85	10,654	1,85
57	1,4,7,-Cycloundecatriene, 1,5,9,9-tetramethyl-,Z,Z,Z,-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>			10,76	0,36	10,759	0,43	10,76	0,4
58	Naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethenyl)-, [4aR-(4a.alpha.,7.alpha.,8a.beta.)]-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	–	–	10,819	0,48	–	–	–	–
59	Alloaromadendrene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>			–	–	10,819	0,54	10,819	0,55
60	(8R,8aS)-8,8a-Dimethyl-2-(propan-2-ylidene)1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalene	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub>							10,851	0,24
61	3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-β trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)- (β-Ionone)	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O	10,977	0,62	10,981	0,87	10,967	1,05	10,98	0,99
62	(1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3methylenetricyclo[4.4.0.0.02,7]decane-rel syn-(β-Copaene-4α-ol)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	–	–	11,073	0,19	11,07	0,22	11,07	0,25
63	1,3-Cyclohexadiene, 5-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)2-methyl-, [S-(R*,S*)]-syn. Zingiberene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>			11,165	0,43	11,162	0,42	11,163	0,47
64	(1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo[8.1.0]undeca-2,6-diene, syn. Bicylogermacrene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	–	–	11,253	0,4	11,249	0,34	11,25	0,35
65	Aromandendrene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>					11,309	0,2		
66	Valerena-4,7(11)-diene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>							11,312	0,24
67	2-Adamantanol, 2-(bromomethyl)-	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> BrO-	11,472	1,83	11,487	1,59	11,491	1,05	11,497	1,56
68	alpha.-Panasinsen	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>							11,556	0,27
69	alpha.-Maaliene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>			11,56	0,34	11,557	0,35		
70	Kessane	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O			11,695	0,22	11,69	0,7	11,691	0,91
71	Pulegone	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	11,724	1,89						
72	Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethylidene)-, syn. Pulegone	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O			11,745	1,0				
73	Benzene, 1-ethoxy-4methoxy-(Ethyl p-methoxyphenyl) ether	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>							11,761	0,65
74	Pacifigorgiol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	11,798	0,65	11,799	0,9	11,797	0,79	11,799	0,69
75	Myrtenyl isovalerate	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	11,945	2,04	11,946	1,5	11,945	2,54	11,95	3,61
76	1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis syn.Widdrol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	12,034	3,54	12,054	3,21	12,053	2,48	–	–
77	4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1,4dienecarbaldehyde	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>							12,071	2,95
78	1H-Cycloprop[e]azulene-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1aR-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	12,254	1,21	12,255	0,94	12,253	0,59	12,258	1,09



Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	V/s, свіжа		V/s, 7 діб		V/s, 14 діб		V/s, 21 доба	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
79	Spirojatamol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O			12,314	0,93	12,31	0,7	12,311	0,59
80	Ethanone, 1-(1-hydroxy-2,6,6-trimethyl 2,4cyclohexadien-1-yl)-	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>					12,601	0,45		
81	Isolongifolene, 9-hydroxy-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O							12,602	0,52
82	(2,6,6Trimethylcyclohex1enylmethanesulfonyl) benzene	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> S			12,605	0,45				
83	Isospathulenol	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O			12,829	0,75	12,825	0,66	12,827	0,63
84	Spirojatamol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O			12,888	0,51	12,884	0,42	12,886	0,44
85	Ethyl.alpha.-d glucopyranoside -	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	12,97	0,63	-	-	-	-	-	-
86	2-Furoic acid, bromomethyl dimethylsilyl ster	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>3</sub> Si	13,213	2,46	13,239	1,57				
87	2-Furoic acid, TBDMS derivative	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> Si					13,252	0,58	13,263	0,91
88	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8adimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)]-	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	13,407	2,11	13,417	4,53	13,416	4,92	13,415	4,23
89	alpha.-Bisabolol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O							13,473	0,33
90	alpha, beta-Gluco-octonic acid lactone	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>					13,524	0,15		
91	(E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7Dimethyl 2,4,5,6,7,7ahexahydro-1H-inden-4-yl)-2-methyl acrylaldehyde	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O	13,802	4,49	13,813	8,65	13,81	5,63	13,812	7,18
92	Valerenol	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O			13,867	0,28	13,867	0,36	13,868	0,45
93	(E)-4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol (trans-Coniferyl alcohol)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>			13,996	0,62	14,001	0,52	14,003	0,48
94	alpha Kessanyl acetate	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	14,214	1,22	15,368	1,75	14,211	0,35	14,212	0,46
95	7-Methyl-Z-tetradecen-1-ol acetate	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>			14,215	0,25				
96	Cedran-diol, (8S,14)-	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	14,638	0,89	14,641	0,6	14,637	1,09	14,638	1,13
97	Isospathulenol	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O			-	-	14,701	0,16	-	-
98	trans-Valerenyl acetate	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>			14,911	0,37	14,908	0,26	14,912	0,46
99	Valerenic acid	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	15,235	1,84	15,27	2,65	15,297	3,21	15,299	3,72
100	Kessanyl acetate	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	15,366	1,51	15,368	1,75	15,371	2,83	15,373	4,15
101	alpha.-D-Xylofuranose, cyclic 1,2:3,5bis (butylboronate)	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> B <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	15,576	0,54	-	-	-	-	-	-
102	Ethyl stearate, mono 9-epoxy	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub>			15,615	0,31				
103	Spiro[3,5dioxatricyclo[6.3.0.0(2,7)]undecan-6one-4,2'-cyclohexane], 9,11-dihydroxy-1'isopropyl-2,4'-dimethyl	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>					15,633	0,16	15,669	0,25
104	(1H) Quinolin-4-ol-2-one, 8-nitro-	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	15,766	1,18						
105	Cedran-diol, (8S,14)-	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>					15,77	1,56	15,771	1,66
106	Butanoic acid, 2-methyl-, 4-methoxy-2-(3-methyl-oxiranyl) phenyl ester	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	16,147	2,01	16,153	1,33	16,153	0,94	16,154	1,09
107	Phthalic acid, nonyl tridec-2-yn-1-yl ester	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	16,235	0,9						
108	n-Hexadecanoic acid	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>			16,261	1,36	16,27	1,32	16,271	1,51
109	(2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>			16,349	0,4	17,031	0,49	16,347	0,43
110	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>			16,584	1,79	16,582	2,12	16,582	1,69
111	2H-3,9a-Methano-1benzoxepin, octahydro-2,2,5a,9tetramethyl.[3R(3.alpha.,5a.alpha.,9.alpha.,9a.alpha.)]	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O			17,032	0,69	17,031	0,49	17,032	0,61

## Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	V/s, свіжа		V/s, 7 діб		V/s, 14 діб		V/s, 21 доба	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
112	(E)-Valerenylisovalerate	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>			17,188	0,77	17,184	0,99	17,184	1,46
113	5,8-Dihydroxy-4a-methyl-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-2(3H)-phenanthrenone	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	17,206	0,84						
114	Pyridine, 4-(3-mercapto-4-methyl-5-(4H1,2,4-triazolyl))-	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S					17,289	0,22		
115	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4,8 adimethyl-6-(1-methylethenyl) (4.alpha.,4a.beta.,6.alpha.,8a.beta.)-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	17,376	0,76	-	-	17,379	1,41	17,38	1,23
116	3,5-Dimethoxycinnamic acid	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>			17,38	2,14				
117	(4aR,5S)-1-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(propan-2-ylidene)-4,4a,5,6-tetrahydronaphthalen-2(3H)-one	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>			17,827	0,87	17,836	0,4	17,846	0,68
118	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>			17,904	1,57	17,909	1,25	17,914	1,59
119	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>			17,957	0,46	17,965	0,56	17,966	0,45
120	Linoleic acid ethyl ester	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>			18,161	3,41	18,159	3,23	18,158	2,87
121	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester,(Z,Z,Z)-	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>			18,213	1,57	18,215	1,64	18,214	1,27
122	Desacetylanguidine	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>					18,735	0,24	18,734	0,27
123	5H-Benzo[b]pyran-8-ol, 2,3,5,5,8a-pentamethyl-6,7,8,8a-tetrahydro-	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>			19,142	0,27			19,142	0,23
124	(+)-Longicamphenylone	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O			20,387	1,24	20,383	0,59	20,384	0,87
125	11,14,15,16-Tetraoxatetracyclo[10.3.1.0(4,13).0(8,13)]hexadecan-10-one, 1,5,9-trimethyl-	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>	20,672	1,04						
126	3-Heptyn-2-one, 5-cyclopentyl-6-hydroxy-6methyl-5-(1-methylethyl)-	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>					20,675	0,96		
127	6-Isopropenyl-4,8a-dimethyl 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-2,3-diol	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>			20,68	3,09			20,677	2,11
128	Yangambin	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>					20,963	0,9		
129	9,19-Cyclolanostan-3-ol, 24-methylene-, (3.beta.)-	C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O					21,554	1,41		
130	gamma.-Sitosterol	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O					22,379	0,46	22,402	0,97
131	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>					22,758	0,27	22,758	0,36
132	beta.-Amyrin	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O					23,442	0,36	23,215	0,45
133	Ursolic aldehyde	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub>	24,752	1,95						

V/s: Valeriana stolonifera.

ароматичними сполуками (9, 18, 36, 45, 78), сесквітерпенами (67, 74, 76, 88, 91, 94, 96, 100, 115, 125), бутилборонатами (101), похідними нітроквінолонами (104), похідними фенантренону (114); 4 сполуки не визначені. Найбільший вміст мають 3.499 RT Dihydroxyacetone – 14,84 %; 6.521 RT 4H-Пурин-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl – 5,61 %; 2.703 RT Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester – 5,6 %; 13.802 RT (E)-3((4S,7R,7aR)-3,7Dimethyl 2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl)-2methylacrylaldehyde – 4,49 %; 12.034 RT 1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis – 3,54 %; 3.244 RT Propanoic acid, 3-nitro-, methyl ester – 2,97 %; 6.903 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol,1,7,7-trimethyl-, (1Sendo) – 2,62 %; 4.484 RT 2-Hydroxy-gamma butyrolactone – 2,15 %; 10.461 RT 1,3,2-Benzodioxaborole,

2-hydroxy – 2,04 %; 11.945 RT Myrtenyl isovalerate – 2,04 %; 15.235 RT Valerenic acid – 1,84 %.

**V/s** (7 діб сушіння) сировини – 77 компонентів, які представлені аліфатичними вуглеводнями (25, 95), стеаратами (102), біоксиранами (3), естерами (5, 6, 7, 23, 27, 42, 86, 106, 110, 120), органічними кислотами (8, 99, 108, 116, 118, 119, 121), похідними тіоазолідину (10), аміносполуками (12), кетонами (15, 21, 43, 47, 124), монотерпенами (16, 20, 30, 34, 39, 44, 46, 61, 62, 72, 75), ароматичними сполуками (18, 36, 45, 50, 56, 58, 78, 82, 123, 127), монотерпенами (16, 20, 30, 34, 39, 44, 46, 61, 62, 72, 75), спиртами (22, 37, 93), гетероциклічними сполуками (29), фенолами (38), сесквітерпенами (52, 57, 63, 64, 67, 69, 70, 74, 76, 79, 83, 84, 88, 91, 92, 94, 96, 98, 100, 109, 111, 112, 117); 6 сполук не визначені.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика компонентів настоянок валеріани

№ з/п	Компоненти	Свіжа сировина	7 діб сушіння	14 діб сушіння	21 доба сушіння
1	Збігаються компоненти	25	25	25	25
2	Незбігаються компоненти	20	52	62	64
3	Невизначені компоненти	4	6	8	6
Загалом		49	83	95	95

Найбільший вміст мають 2.703 RT Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester – 6,04 %; 13.417 RT 1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8adimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)] – 4,53 %; 2.922 RT Butanoic acid, 3-methyl – 4,08 %; 8.437 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-,acetate, (1S-endo) – 3,99 %; 12.054 1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis – 3,21 %; 7.621 RT 5-Hydroxymethylfurfural – 2,85 %; 6.523 RT 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl – 2,82 %; 7.229 RT (-)-Myrtenol – 2,64 %.

**Vs** (14 діб сушіння) сировини ідентифікували 87 компонентів, які представлені органічними кислотами (1, 8, 87, 99, 108, 118, 119, 121), аліфатичними вуглеводнями (2, 25), біоксиранами (3), естерами (5, 6, 7, 23, 106, 110, 120, 131), монотерпенами (14, 16, 17, 20, 30, 34, 39, 44, 46, 61, 62, 75), кетонами (13, 15, 43, 48, 80, 124, 126, 129), ароматичними сполуками (18, 36, 45, 56, 78), спиртами (22, 37, 93, 122), гетероциклічними сполуками (29, 31, 103), сесквітерпенами (51, 52, 57, 59, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 74, 76, 79, 83, 84, 88, 91, 92, 94, 96, 97, 98, 100, 105, 109, 111, 112, 115, 117), аміносполуками (26), фенольними сполуками (41), лактонами (90), похідними піридину (114), лігнанами (128), сітостеринами (130), тритерпенами (132); 8 сполук не визначили. Найбільший вміст мають 2.73 RT Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester – 6,36 %; 13.81 RT (E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7Dimethyl-2,4,5,6,7,7a hexahydro-1H-inden-4-yl) 2 methylacrylaldehyde – 5,63 %; 13.416 RT 1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8adimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR(4a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)] – 4,92 %; 3.807 RT Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2methylene – 4,17 %; 8.434 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo) – 3,89 %; 1.914 RT Acetic acid – 3,62 %; 18.159 RT Linoleic acid ethyl ester – 3,23 %; 15.297 RT Valerenic acid – 3,21 %; 15.371 RT Kessanyl acetate – 2,83 %; 11.945 RT Myrtenyl isovalerate – 2,54 %.

**Vs** (21 доба сушіння) сировини ідентифікували 89 компонентів, які представлені органічними кислотами (1, 8, 9, 87, 99, 108, 118, 119, 121), аліфатичними вуглеводнями (2, 4), біоксиранами (3), естерами (5, 7, 23, 42, 73, 106, 110, 120, 131), монотерпенами (14, 16, 17, 20, 30, 32, 34, 39, 44, 46, 61, 62, 75), кетонами (15, 21, 43, 48, 124), ароматичними сполуками (18, 35, 36, 45, 53, 56, 60, 78, 123, 127), спиртами (22, 24, 37, 93, 122), гетероциклічними сполуками (28, 29, 103), сесквітерпенами (52, 57, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 74, 79, 81, 83, 84, 88, 89, 91, 92, 94, 96, 98, 100, 105, 109, 111, 112, 115, 117), нітросполуками (55), альдегідами (77), сітостеролами (130), тритерпенами (132); 6 сполук не визначені. Найбільший вміст мають 13.812 RT (E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a hexahydro-1H-inden-4-yl)-2methyl-acrylaldehyde –

7,18 %; 2.726 RT Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester – 5,79 %; 8.437 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo) – 5,44 %; 15.373 RT Kessanyl acetate – 4,15 %; 15.299 RT Valerenic acid – 3,72 %; 11.95 RT Myrtenyl isovalerate – 3,61 %; 18.158 RT Linoleic acid ethyl ester – 2,87 %; 3.808 RT Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2methylene – 2,77 %; 7.629 RT 5-Hydroxymethylfurfural – 2,61 %; 6.525 RT 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6methyl – 2,18 %; 20.677 RT 6-Isopropenyl-4,8a-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a octahydronaphthalene-2,3-diol – 2,11 %.

Аналізуючи результати ГРХ, з'ясували: настоянки валеріани пагононосної, що виготовлені зі свіжої сировини та висушеної протягом різних термінів (7, 14, 21 доба) сушіння, відрізняються за кількісним та якісним складом. 25 сполук (3, 6, 7, 8, 15, 18, 22, 29, 30, 36, 37, 43, 45, 61, 67, 74, 75, 78, 88, 91, 94, 96, 99, 100, 106) наявні в усіх досліджуваних серіях, частина з них збільшилися під час сушіння (табл. 2). У результаті дослідження визначили, що вміст валеріанової кислоти у свіжій сировині становить 1,84 %; після 7 діб сушіння – 2,65 %; після 14 діб – 3,21 %; після 21 доби – 3,72 %.

## Висновки

1. За допомогою ГРХ у настоянок валеріани зі свіжої сировини встановлено 49 компонентів, після 7 діб сушіння – 83 компоненти, після 14 діб сушіння – 95 компонентів, після 21 доби сушіння – 95 компонентів. За якісним складом 25 сполук наявні в усіх настоянках, які дослідили.

2. Аналізуючи результати ГРХ, з'ясували, що настоянки валеріани відрізняються і за кількісним, і за якісним складом. 25 сполук наявні в усіх досліджуваних серіях, 6 із них – у великій кількості.

3. Оскільки настоянки виготовлені за однією технологією, вміст ефірних олій у лікарській рослинній сировині залежить не лише від виду, місця, часу збору, екології, кліматичних умов, але й суттєво – від сушіння сировини.

4. Враховуючи надзвичайну поліморфність валеріани, для введення в культуру перспективних видів, які зростають на території України, необхідно здійснити глибші фармакогностичні та фармакологічні дослідження.

5. Експериментальні дані, що отримані під час дослідження, можуть бути використані під час створення нормативно-аналітичної документації на певний вид сировини і, безперечно, мають практичне значення.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні фармакогностичних досліджень видів *Valeriana officinalis* L. флори України.

#### Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Експериментальне виявлення речовин синтетичного та природного походження, що мають гіпоглікемічну, гіполіподемічну, гепатопротекторну, нефролітичну, депримуєчу, антиоксидантну та протизапальну дію», № держреєстрації 0115U003877(2015–2019).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Одинцова В. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7883-8917

Корнієвська В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8307-1282

Корнієвський Ю. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7863-6736

Кокітко В. І., студентка IV курсу, І фармацевтичний факультет, спеціальність «Фармація», Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Information about authors:

Odyntsova V. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kornievskaya V. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, pharmacology and botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kornievskiy Yu. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, pharmacology and botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kokitko V. I., Fourth-year Student, Specialty "Pharmacy", Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Одинцова В. Н., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Корниевская В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Корниевский Ю. И., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кокитко В. И., студентка IV курса, I фармацевтический факультет, специальность «Фармация», Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Список літератури

- [1] Валеріана лікарська : монографія / Ю. І. Корнієвський, В. Г. Корнієвська, С. В. Панченко, Н. Ю. Богуславська. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. 500 с.
- [2] Вітаміни в рослинному світі / Ю. І. Корнієвський, В. В. Россіхін, А. Г. Сербін та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2019. С. 121-124.
- [3] Державна фармакопея України. Доповнення 2 : введ. в дію 1 лютого 2008р. / Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення. 1-ше вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
- [4] Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоек валеріани лікарської / Ю. І. Корнієвський, В. М. Одинцова, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 172-180. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171002>

- [5] Технологічний регламент ТР 64-01973472-069-17 на виробництво лікарського засобу «Валеріани настойка, настойка по 25 мл у флаконах в паці або без пачки». Запоріжжя : Біола, 2017. 40 с.
- [6] Фітотерапія інсомнії / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. 2-ге вид., допов. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 255 с.
- [7] American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Valerian Root / eds. R. Upton, C. Petrone. Santa Cruz, 1999. P. 25.
- [8] Essential oil composition of Valeriana officinalis ssp collina cultivated in Bulgaria / R. Bos, H. Hendriks, N. Pras et al. *Journal of Essential Oil Research*. 2000. Vol. 12, Iss. 3. P. 313-316. <https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699524>
- [9] Chemical comparison of the underground parts of Valeriana officinalis and Valeriana turkestanica from Poland and Kazakhstan / O. Sermukhamedova, A. Ludwiczuk, J. Widelski et al. *Open Chemistry*. 2017. Vol. 15, Iss. 1. P. 75-81. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0010>
- [10] ESCOP monographs. Valeriana Radix – Valerian Root. 2nd ed. London : Thieme, 2003. P. 539-546.
- [11] European Pharmacopoeia. Supplement 9.1. Valerian root, Monograph N°: 453, Strasbourg, 2016.
- [12] The essential oil of Valeriana officinalis L. s.l. growing wild in western Serbia / M. Pavlovic, N. Kovacevic, O. Tzakou, M. Couladis. *Journal of Essential Oil Research*. 2004. Vol. 16, Iss. 5, P. 397-399. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698753>
- [13] Variation in the composition of the essential oil of Valeriana officinalis L. roots from Estonia / A. Raal, A. Orav, E. Arak et al. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences: Chemistry*. 2007. Vol. 56, Iss. 2. P. 67-74.

#### References

- [1] Kornievskiy, Yu. I., Kornievskaya, V. H., Panchenko, S. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2014). *Valeriana likarska* [Valerian Medicines]. Zaporizhzhia: ZDMU. [in Ukrainian].
- [2] Kornievskiy, Yu. I., Rossikhin, V. V., Serbin A. H., Skoryna, D. Yu., Kornievskaya, V. H., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2019). *Vitaminy v roslynnomu sviti* [Vitamins in the Flora]. Zaporizhzhia: ZDMU. [in Ukrainian].
- [3] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2008, February 1). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed., Suppl. 1). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [4] Kornievskiy, Yu. I., Odyntsova, V. M., Kornievskaya, V. H., Kandybei, N. V. & Bohuslavskaya, N. Yu. (2019). *Tekhnolohiia vyrobnytstva ta khromato-mas-spektroskopiia nastoiok valeriany likarskoi* [Production technology and chromato-mass spectroscopy of the valeriana officinalis tinctures]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2) 172-180. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171002>
- [5] (2017). *Tekhnolohichniy rehlement TP 64-01973472-069-17 na vyrobnytstvo likarskoho zasobu «Valeriany nastoika, nastoika po 25 ml u flakonakh v pachtsi abo bez pachky»*. Zaporizhzhia: Viola. [in Ukrainian].
- [6] Kryvenko, V. I., Kornievskiy, Yu. I., Kolesnyk, M. Yu., Kornievskaya, V. H., Demchenko, A. V., Bohuslavskaya, N. Yu., Pakhomova, S. P., & Fedorova, O. P. (2018). *Fitoterapiia insomnii* [Phytotherapy for Insomnia]. Zaporizhzhia: ZDMU. [in Ukrainian].
- [7] Upton, R., & Petrone, C. (Eds.). 1999. Valerian Root. In *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium*. Santa Cruz.
- [8] Bos, R., Hendriks, H., Pras, N., St Stojanova, A., & Georgiev, E. V. (2000). Essential oil composition of Valeriana officinalis ssp collina cultivated in Bulgaria. *Journal of Essential Oil Research*, 12(3), 313-316. <https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699524>
- [9] Sermukhamedova, O., Ludwiczuk, A., Widelski, J., Glowniak, K., Sakipova, Z., Ibragimova, L., Poleszak, E., Cordell, G. A., & Skalicka-Wozniak, K. (2017). Chemical comparison of the underground parts of Valeriana officinalis and Valeriana turkestanica from Poland and Kazakhstan. *Open Chemistry*, 15(1), 75-81. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0010>
- [10] European Scientific Cooperative on Phytotherapy. (2003). Valeriana Radix – Valerian Root. In *ESCOP monographs* (2nd ed., pp. 539-546). London: Thieme.
- [11] (2017). *European Pharmacopoeia*. Supplement 9.1. Valerian root, Monograph N°: 453, Strasbourg.
- [12] Pavlovic, M., Kovacevic, N., Tzakou, O., & Couladis, M. (2004). The essential oil of Valeriana officinalis L. s.l. growing wild in western Serbia. *Journal of Essential Oil Research*, 16(5), 397-399. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698753>
- [13] Raal, A., Orav, A., Arak, E., Kailas, T., & Müürisepp, M. (2007). Variation in the composition of the essential oil of Valeriana officinalis L. roots from Estonia. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences: Chemistry*, 56(2), 67-74.



# Порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *Salvia verticillata* та *Salvia officinalis* для встановлення перспективи створення нового лікарського засобу

М. М. Мига <sup>ID</sup><sup>B,C,D</sup>, О. М. Кошовий <sup>ID</sup><sup>\*A,E,F</sup>, О. В. Гамуля <sup>ID</sup><sup>B,C</sup>, Ю. В. Верховодова <sup>ID</sup><sup>B,C</sup>, І. В. Кіреєв <sup>ID</sup><sup>A,E</sup>,  
А. М. Комісаренко <sup>ID</sup><sup>A,E</sup>

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

Сировинна база лікарських рослин України – достатня тільки для половини фармакопейних видів. Чимало лікарської рослинної сировини зростає в недостатній кількості, а отже виникає потреба в її імпортуванні. В умовах імпортозалежності та дефіциту вітчизняної рослинної сировини пошук нових джерел біологічно активних речовин серед представників флори України є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

**Мета роботи** – здійснити порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *S. verticillata* та *S. officinalis* для встановлення можливості використання нефармакопейного виду у фармацевтичній і медичній практиці.

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження – листя *S. verticillata* та *S. officinalis*, що заготовлене в ботанічному саду Львівського національного університету імені І. Франка. Морфолого-анатомічну будову листя досліджуваних видів вивчили, застосовуючи метод світлової мікроскопії. Дослідження макро- і мікроелементного складу в листі *S. officinalis* і *S. verticillata* виконали атомно-емісійним спектрографічним методом. Визначення якісного складу та кількісного вмісту основних груп біологічно активних сполук здійснили методом ВЕРХ. Кількісне визначення фенольних сполук також виконали спектрофотометричним методом. Протизапальну активність галенових витяжок із листя досліджуваних видів вивчили на моделі гострого запального набряку, що викликаний субплантарним введенням розчину карагеніну.

**Результати.** Методом світлової мікроскопії вивчили ключові мікроскопічні та діагностичні ознаки листя *S. verticillata*. В обох видах, що досліджували, визначили вміст 15 мікро- та макроелементів. У листі *S. officinalis* і *S. verticillata* ідентифікували 15 і 14 амінокислот, 8 і 6 сапонінів відповідно. Методом ВЕРХ встановили якісний склад і кількісний вміст речовин фенольної природи в листі *S. officinalis* і *S. verticillata* (13 і 12 сполук відповідно). Максимальний антиексудативний ефект сухих екстрактів із листя *S. officinalis* і *S. verticillata* спостерігали в дозі 50 мг/кг. В обох видах сировини домінували такі мікро- та макроелементи, як силіцій, фосфор, магній кальцій натрій, калій. Загальний вміст мікроелементів у листі *S. verticillata* в 1,78 раза більший, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*. Загальний вміст сапонінів переважає в листі *S. verticillata* та становить 15,09 мг/г, що на 12,1 % більше, ніж у фармакопейному виді. Загальний вміст флавоноідів в 1,57 раза більший у листі *S. verticillata*, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*, вміст гідроксикоричних кислот найбільший у листі *S. officinalis*. Найбільший вміст суми всіх виявлених сполук фенольної природи характерний для листя *S. verticillata* – на 37,18 % (у 1,37 раза) більший, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*. У дозі 50 мг/кг протизапальна дія сухого екстракту з листя *S. verticillata* зіставна з активністю субстанції з листя *S. officinalis*.

**Висновки.** У результаті порівняльного фармакогностичного та фармакологічного дослідження листя *S. verticillata* та *S. officinalis* встановили, що *S. verticillata* – перспективний вид для впровадження в медичну та фармацевтичну практику саме як джерело фенольних сполук. Протизапальну дію сухого екстракту з листя *S. verticillata* порівняли з активністю субстанції з листя *S. officinalis*, що вказує на можливість створення на її основі нового лікарського засобу з протизапальною дією.

## Comparative pharmacognostic and pharmacological study of *Salvia verticillata* and *Salvia officinalis* leaves to establish the prospect of creating a new medicines

M. M. Myha, O. M. Koshovyi, O. V. Hamulia, Yu. V. Verkhovodova, I. V. Kireiev, A. M. Komisarenko

The raw material base of medicinal plants in Ukraine is sufficient only for half of the pharmacopoeial species. Most of them are growing in insufficient quantities and there is a need to import them. In the conditions of import dependence and scarcity of domestic raw materials,

### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198136>

УДК 615.322 577.127  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198136

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 61–71

**Ключові слова:** рід Шавлія, нефармакопейний вид, листя, мікроскопічний аналіз, хімічний склад, протизапальна активність.

\*E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

Надійшла до редакції: 27.11.2019 // Після доопрацювання: 04.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019

the search for new sources of biologically active substances among the representatives of the Ukrainian flora is an urgent aim of modern pharmaceutical science.

**The purpose of the research** is to conduct comparative pharmacognostic and pharmacological studies of *S. verticillata* and *S. officinalis* leaves to determine the possibility of using non-pharmacopoeial species in pharmaceutical and medical practice.

**Materials and methods.** The objects of the study are *S. verticillata* and *S. officinalis* leaves, which was harvested in the botanical garden of the I. Franko Lviv National University. The morphological and anatomical structure of the species leaves was studied by light microscopy. The study of macro- and microelement composition in the *S. officinalis* and *S. verticillata* leaves was carried out by atomic emission spectrographic method. Determination of the qualitative composition and quantitative content of the main groups of biologically active substances was carried out by HPLC. The quantitative determination of phenolic compounds was also carried out by spectrophotometric method. The anti-inflammatory activity of galenic extracts from the leaves of the studied species was studied using a model of acute inflammatory edema caused by subplant implantation of a carrageenin solution.

**Results.** Using light microscopy, we studied the key microscopic and diagnostic signs of *S. verticillata* leaves. The content of 15 micro and macroelements was found in both studied species. 15 and 14 amino acids, 8 and 6 saponins, respectively, were identified in the *S. officinalis* and *S. verticillata* leaves. By HPLC, the qualitative composition and quantitative content of phenolic substances in the *S. officinalis* and *S. verticillata* leaves (13 and 12 compounds, respectively) was established. The maximum antiexudative effect of the dry extracts from the *S. officinalis* and *S. verticillata* leaves was observed at a dose of 50 mg/kg. The dominant of elements are silicon, phosphorus, magnesium, calcium, sodium and potassium. The total content of trace elements in the leaves of *S. verticillata* is 1.78 times higher than in the pharmacopeia *S. officinalis*. The total content of saponins predominates in the leaves of *S. verticillata* and is 15.09 mg/g, which is 12.1 % more than in the pharmacopeia specie. The total flavonoid content in the leaves of *S. verticillata* is 1.57 times higher than in the pharmacopeia one *S. officinalis*, the content of hydroxycinnamic acids is highest in the *S. officinalis* leaves. The highest total content of all phenolic compounds is characteristic of *S. verticillata* leaves, which is 37.18 % (1.37 times) more than the pharmacopeia *S. officinalis*. At a dose of 50 mg/kg the anti-inflammatory effect of the dry extract from the *S. verticillata* leaves was comparable to the activity of the substance from the *S. officinalis* leaves.

**Conclusions.** As a result of comparative pharmacognostic and pharmacological study of *S. verticillata* and *S. officinalis* leaves, it was found that *S. verticillata* is a promising species for introduction into medical and pharmaceutical practice, precisely as a source of phenolic compounds. The anti-inflammatory effect of the dry extract of *S. verticillata* leaves was compared with that of the substance of *S. officinalis* leaves, which indicates the possibility of creating a new anti-inflammatory medicine based on it.

**Key words:** genus *Salvia*, non-pharmacopoeial species, leaves, microscopic analysis, chemical composition, anti-inflammatory activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 61–71**

### Сравнительное фармакогностическое и фармакологическое изучение листьев *Salvia verticillata* и *Salvia officinalis* для установления перспективы создания нового лекарственного средства

М. М. Мыга, О. Н. Кошевой, О. В. Гамуля, Ю. В. Верховодова, И. В. Киреев, А. Н. Комиссаренко

Сырьевая база лекарственных растений Украины является достаточной только для половины фармакопейных видов. Большая часть лекарственного растительного сырья растет в недостаточном количестве, и возникает потребность в их импорте. В условиях импортозависимости и дефицита отечественного растительного сырья поиск новых источников биологически активных веществ среди представителей флоры Украины – актуальная задача современной фармацевтической науки.

**Цель работы** – провести сравнительное фармакогностическое и фармакологическое изучение листьев *S. verticillata* и *S. officinalis* для установления возможности использования нефармакопейного вида в фармацевтической и медицинской практике.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – листья *S. verticillata* и *S. officinalis*, которые заготовлены в ботаническом саду Львовского национального университета имени И. Франко. Морфолого-анатомическое строение листьев исследуемых видов изучили методом световой микроскопии. Макро- и микроэлементный состав в листьях *S. officinalis* и *S. verticillata* изучили атомно-эмиссионным спектрографическим методом. Определение качественного состава и количественного содержания основных групп биологически активных веществ проведено методом ВЭЖХ. Количественное определение фенольных соединений также проведено спектрофотометрическим методом. Противовоспалительную активность галеновых вытяжек из листьев исследуемых видов изучили на модели остроого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением раствора каррагенина.

**Результаты.** Методом световой микроскопии изучены ключевые микроскопические и диагностические признаки листьев *S. verticillata*. В обоих исследуемых видах установлено содержание 15 микро- и макроэлементов. В листьях *S. officinalis* и *S. verticillata* идентифицированы 15 и 14 аминокислот, 8 и 6 сапонинов соответственно. Методом ВЭЖХ установлен качественный состав и количественное содержание веществ фенольной природы в листьях *S. officinalis* и *S. verticillata* (13 и 12 соединений соответственно). Максимальный антиэкссудативный эффект сухих экстрактов из листьев *S. officinalis* и *S. verticillata* отмечен в дозе 50 мг/кг. Доминирующими макро- и микроэлементами в исследуемых видах были кремний, фосфор, магний, кальций натрия и калий. Общее содержание микроэлементов в листьях *S. verticillata* в 1,78 раза больше, чем в фармакопейном виде *S. officinalis*. Общее содержание сапонинов преобладает в листьях *S. verticillata* и составляет 15,09 мг/г, что на 12,1 % больше, чем в фармакопейном виде. Общее содержание флавоноидов больше в 1,57 раза в листьях *S. verticillata*, чем в фармакопейном виде *S. officinalis*, содержание гидроксикоричных кислот наибольшее в листьях *S. officinalis*. Наибольшее содержание суммы всех соединений фенольной природы характерно для листьев *S. verticillata* – на 37,18 % (в 1,37 раза) больше, чем в фармакопейном виде *S. officinalis*. В дозе 50 мг/кг противовоспалительное действие сухого экстракта из листьев *S. verticillata* сравнимо с активностью субстанции из листьев *S. officinalis*.

**Выводы.** В результате сравнительного фармакогностического и фармакологического исследования листьев *S. verticillata* и *S. officinalis* установлено, что *S. verticillata* – перспективный вид для введения в медицинскую и фармацевтическую практику как источник фенольных соединений. Противовоспалительное действие сухого экстракта из листьев *S. verticillata* сравнимо с активно-

стю субстанції из листьев *S. officinalis*, что указывает на возможность создания на ее основе нового лекарственного средства с противовоспалительным действием.

**Ключевые слова:** род Шалфей, нефармакопейный вид, листья, микроскопический анализ, химический состав, противовоспалительная активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 61–71**

Незважаючи на стрімке зростання ринку синтетичних лікарських засобів, засоби рослинного походження не втрачають актуальності, а їхня популярність залишається на традиційно високому рівні. Фармацевтичний ринок України активно розвивається, зокрема шляхом появи нових препаратів рослинного походження. Більшість фітопрепаратів на фармацевтичному ринку України виготовляють із дикорослої та культивованої вітчизняної фармакопейної сировини [8,12].

Сировинна база лікарських рослин України достатня тільки для половини фармакопейних видів. Велика частина лікарської рослинної сировини (ЛРС) зростає у недостатній кількості, а отже виникає потреба в її імпортуванні. Майже 23 % від усіх фармакопейних видів України ввозять з-за кордону для потреб вітчизняної фармацевтичної промисловості. В умовах імпортозалежності та дефіциту вітчизняної рослинної сировини пошук нових джерел біологічно активних речовин серед представників флори України є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки [8,20].

Особливу увагу привертає вивчення представників роду *Salvia* флори України. Це найчисленніший рід у родині *Lamiaceae*. В Україні росте 21 вид [11,13,23]. На фармацевтичному ринку України наявні майже 40 препаратів, компонентами яких є біологічно активні речовини (БАР) листя шавлії [5,25].

Попередні хемотаксономічні дослідження представників роду *Salvia* флори України показали перспективність використання у фармацевтичній промисловості сировини *S. verticillata* [8,13,14]. Тому доцільно здійснити порівняльне дослідження листя цього виду та галенового засобу на його основі порівняно з фармакопейним – листям шавлії лікарської.

## Мета роботи

Здійснити порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *S. verticillata* та *S. officinalis* для встановлення можливості використання нефармакопейного виду у фармацевтичній і медичній практиці.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – листя *S. verticillata* та *S. officinalis*, яке заготували в ботанічному саду Львівського національного університету імені І. Франка під керівництвом старшого наукового співробітника, канд. біол. наук М. І. Скибіцької, та сухі екстракти на їхній основі, що одержані 50 % розчином спирту етилового [2].

Морфолого-анатомічну будову листя досліджуваних видів вивчили, застосовуючи метод світлової мікроско-

пії [1]. Діагностичні мікроскопічні ознаки фіксували за допомогою мікроскопа «Granum» при збільшенні  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 400$  разів. Фотознімки зробили за допомогою фотоапарата Sony DSC-W80.

Дослідження макро- та мікроелементного складу в листі *S. officinalis* і *S. verticillata* виконали атомно-емісійним спектрографічним методом на спектрографі ДФС-8 на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Дугу перемінного струму отримували за допомогою генератора ИВС-28. Спектри, що одержали, реєстрували на фотопластинах ПФС-02 [9,22].

Амінокислотний склад сировини досліджуваних видів визначили методом ВЕРХ на хроматографі фірми Agilent Technologies (модель 1100). Для хроматографування використали колонку АА 200  $\times$  2,1 мм і захисну передколонку; як рухома фаза – розчин А (20 мМ натрію ацетату та 0,018 % триетиламін, що доведений до рН 7,2 1–2 % оцтовою кислотою, з додаванням 0,3 % тетрагідрофурану, а також розчин В (40 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 40 %  $\text{MeOH}$  і 20 % 100 мМ натрію ацетату, доведений до рН 7,2 1–2 % оцтовою кислотою); об'ємна швидкість потоку – 0,45 мл/хв; температура колонки – 40 °С. Детектування проводили за допомогою УФ-детектора після передколонкової дериватизації спочатку *o*-фталевим альдегідом (ОРА-реактив), а потім 9-флуоренілхлорформатом (FMOC-реактив) для проявлення проліну [3]. Ідентифікацію амінокислот здійснили за часом утримання стандартів відповідних амінокислот (ТУ 6-09-3147-83) [9,17,21].

Сапоніновий склад листя досліджуваних видів визначили, використовуючи метод ВЕРХ, на хроматографі Shimadzu LC20 Prominence в модульній системі, що оснащена чотириканальним насосом LC20AD, термостатом колонок СТО20А, автоматичним пробовідбірником SIL20А, діодно-матричним детектором SPDМ20А і ChemStation LC20 у таких умовах: колонка X-Bridge С18, розміром 150  $\times$  4,6 мм із розміром зерна 5 мкм (фірма Waters); температура колонки – 30 °С; довжина хвилі детектування – 205 нм; швидкість потоку рухоми фази – 1,0 мл/хв; об'єм проби, що вводився, – 20 мкл. Рухома фаза: метанол для ВЕРХ: 0,2 % розчин амонію ацетату (рН 6,75) у співвідношенні (80 : 20). Режим елюювання – ізократичний. Ідентифікацію компонентів виконали за часом утримання та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам. Спектри тритерпенових сапонінів мають максимум поглинання при 200–210 нм, тому детектування цієї групи сполук здійснили при 205 нм [16,24].

Склад фенольних сполук вивчили методом ВЕРХ на хроматографі Shimadzu LC20 Prominence в модуль-

ній системі, що оснащена чотириканальним насосом LC20AD, термостатом колонок СТО20А, автоматичним пробовідбірником SIL20А, діодно-матричним детектором SPDМ20А і ChemStation LC20 у таких умовах: колонка Phenomenex Luna C18(2), розмір – 250 × 4,6 мм, розмір часток – 5 мкм; температура колонки – 35 °С; довжина хвилі детектування – 330 нм (для гідроксикоричних кислот, глікозидів флавоноїдів), 370 нм (для агліконів флавоноїдів), 280 нм (для дубильних речовин), 340 нм (кумарини); швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв; об'єм проби, що вводився, – 5 мкл. Рухома фаза: елюент А – 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді; елюент Б – 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Компоненти ідентифікували за часом утримування та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам [10,18,19,21].

Кількісне визначення фенольних сполук виконали спектрофотометричним методом. Оптичну густина вимірювали на спектрофотометрі Evolution 60S (США) за відповідної довжини хвилі. Вміст суми похідних гідроксикоричних кислот визначали в перерахунку на розмаринову кислоту при 505 нм, уміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін – при довжині хвилі 410 нм, уміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту – при 270 нм. Для статистичної вірогідності досліди проводили не менше ніж 5 разів [3,6,7].

Протизапальну активність галенових витяжок із листя видів, що досліджували, вивчали на моделі гострого запального набряку, який викликаний субплантарним введенням у задню кінцівку тварин 0,1 мл 1 % розчину карагеніну (агент, що індукє циклооксигеназний шлях запальної реакції) через 1 год після інтрагастрального введення водного розчину досліджуваного екстракту. Об'єм лапки вимірювали за допомогою онкометра до початку досліду та щогодини протягом 4 год [2,4,15].

## Результати

**Мікроскопічний аналіз листя *S. verticillata*.** Макро- та мікроскопічне вивчення листя шавлії лікарської здійснили в достатньому обсязі, результати є у відкритому доступі та наведені у Державній Фармакопеї України, тому доцільно провести мікроскопічний аналіз саме для нефармакопейного виду *S. verticillata*.

Результати дослідження морфолого-анатомічної будови листя *S. verticillata* методом світлової мікроскопії наведені на *рис. 1 а-і* та *2 а-е*.

**Аналіз макро- та мікроелементного складу листя *S. officinalis* та *S. verticillata*.** У результаті аналізу виявили та встановили вміст 15 макро- та мікроелементів (*табл. 1*).

**Аналіз вмісту амінокислот в об'єктах дослідження.** Результати дослідження амінокислотного складу листя *S. officinalis* і *S. verticillata* наведені в *таблиці 2*.

**Аналіз вмісту сапонінів у сировині видів, що досліджували.** Методом ВЕРХ ідентифікували та визна-

чили кількісний вміст 8 сапонінів у листі досліджуваних видів роду *Salvia* (*табл. 3*).

**Аналіз вмісту фенольних сполук у листі *S. officinalis* і *S. verticillata*.** Методом ВЕРХ ідентифікували та ви-

**Таблиця 1.** Мікро- та мікроелементний склад листя *S. officinalis* і *S. verticillata*

Елемент	Вміст елементу, мг/100 г	
	<i>Salvia officinalis</i>	<i>Salvia verticillata</i>
Fe	65,7	100
Si	330	880
P	145	220
Al	32,8	55,8
Mn	4,7	9,5
Mg	290	560
Pb	<0,03	0,22
Ni	0,03	0,07
Mo	0,04	0,22
Ca	730	1175
Cu	0,43	1,1
Zn	14,6	47,0
Na	290	1175
K	2050	2940
Sr	2,9	5,1
Загальний вміст	3956,21	7069,01

**Таблиця 2.** Амінокислотний склад листя *S. officinalis* і *S. verticillata*

№ з/п	Амінокислота	Кількісний вміст, %	
		<i>S. officinalis</i>	<i>S. verticillata</i>
1	Аспарагінова к-та	0,97	1,60
2	Треонін	0,41	0,70
3	Серин	0,34	0,57
4	Глутамінова к-та	1,08	1,76
5	Пролін	0,69	0,64
6	Гліцин	0,49	0,00
7	Аланін	0,53	0,99
8	Валін	0,55	2,09
9	Ізолейцин	0,42	0,62
10	Лейцин	0,67	1,12
11	Тирозин	0,28	0,67
12	Фенілаланін	0,50	0,79
13	Гістидин	0,22	0,38
14	Лізін	0,49	0,75
15	Аргінін	0,37	0,68



значили кількісний вміст 17 речовин фенольної природи в листі *S. officinalis* і *S. verticillata* (табл. 4): 6 речовин флавоноїдної природи та 11 гідроксикоричних кислот.

Спектрофотометричним методом встановили кількісний вміст сполук фенольної природи в досліджуваних

об'єктах, зокрема похідних гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і суми фенольних сполук (табл. 5).

Числові показники антиексудативної активності екстрактів із листя видів шавлії, які дослідили, наведені в таблиці 6.

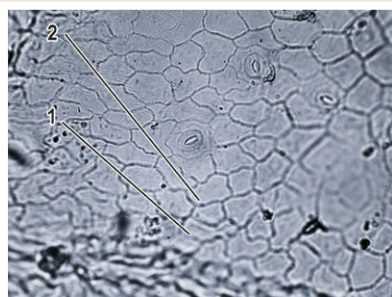


Рис. 1а. Верхня епідерма.

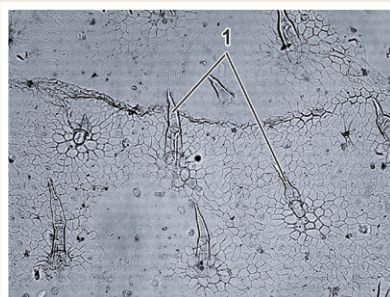


Рис. 1б. Верхня епідерма. Прості волоски.

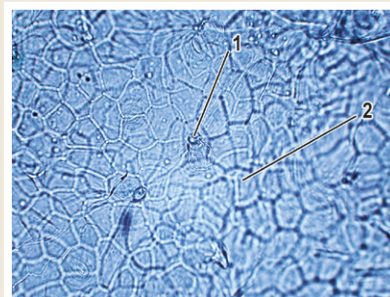


Рис. 1в. Верхня епідерма. Залозистий волосок.



Рис. 1г. Нижня епідерма. Ефірноолійна залозка.



Рис. 1д. Нижня епідерма. Залозистий волосок.



Рис. 1е. Нижня епідерма. Залозистий волосок.

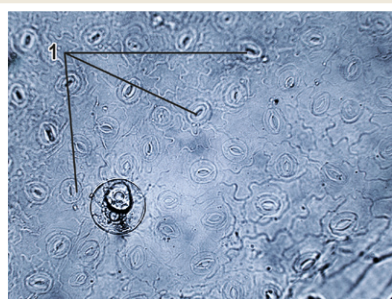


Рис. 1с. Нижня епідерма. Продиховий апарат.

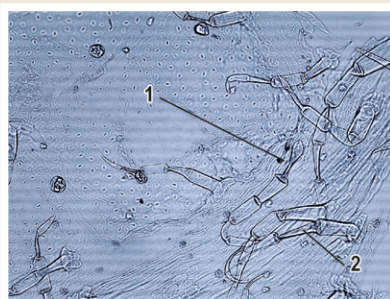


Рис. 1ж. Нижня епідерма.

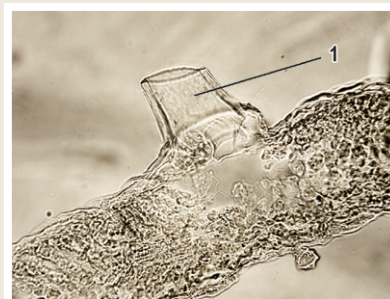


Рис. 1з. Основа волоска.



Рис. 1и. Поперечний зріз волоска.

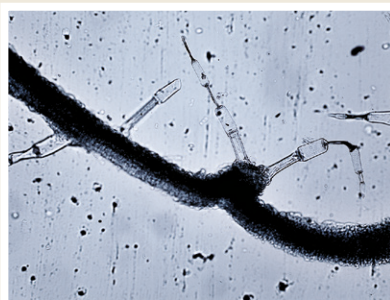


Рис. 1і. Поперечний зріз листової пластини. Волосок.

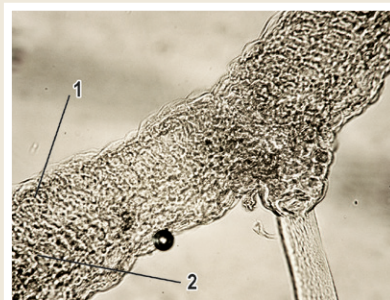


Рис. 1ї. Поперечний зріз листової пластини. Основа волоска.

Рис. 1а-ї. Мікроскопічні ознаки листової пластинки *S. verticillata*.

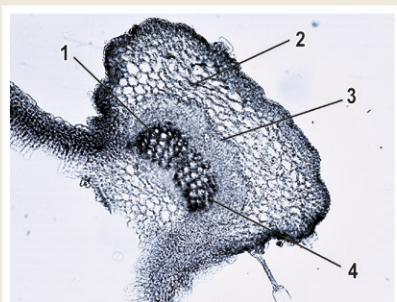


Рис. 2а. Центральна жилка.

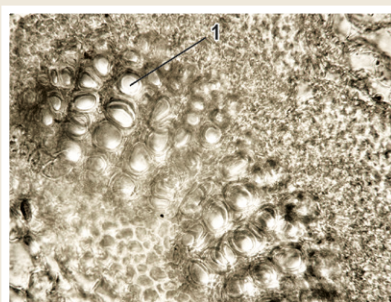


Рис. 2б. Центральна жилка. Ксилема.

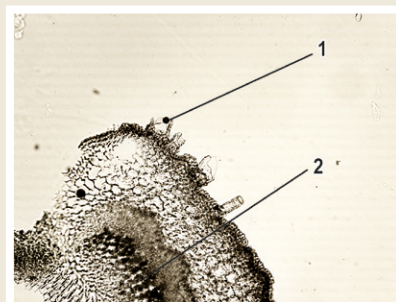


Рис. 2в. Центральна жилка. Волоски.



Рис. 2г. Черешок епідерма.

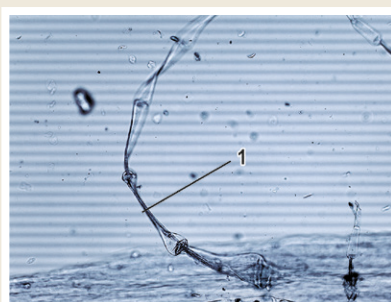


Рис. 2д. Епідерма черешка. Волосок.



Рис. 2е. Епідерма черешка. Волоски.

Рис. 2. Мікроскопічні ознаки черешка *S. verticillata*.

Таблиця 3. Сапоніновий склад листя *S. officinalis* і *S. verticillata*

№ з/п	Речовина	Час утримування, хв	Кількісний вміст сировини, мг/г	
			<i>S. officinalis</i>	<i>S. verticillata</i>
1	Урсолова кислота	17,45	7,74	5,26
2	Еускапова кислота	8,53	0,83	3,31
3	Торментинова кислота	12,68	1,09	0,17
4	Уваол	22,80	0,15	0,00
5	Олеанолова кислота	16,34	2,46	1,58
6	Еритродіол	22,59	0,11	0,00
7	Бетулін	14,57	0,26	4,06
8	Лупеол	48,13	0,81	0,71
Загальний вміст			13,46	15,09

Таблиця 4. Фенольний склад листя *S. officinalis* і *S. verticillata*

№ з/п	Речовина	Час утрим., хв	Кількісний вміст сировини, мг/г	
			<i>S. officinalis</i>	<i>S. verticillata</i>
<b>Флавоноїди</b>				
1	Рутин	30.9-31.0	1,10	0,00
2	Апігенін-7-глюкозид	36.0-36.4	0,41	3,77
3	Лютеолін	47.0	0,41	0,01
4	Апігенін	52.3-52.4	0,00	0,45
5	Лютеолін-7-глюкозид	33,1	2,75	3,24
6	Катехін	19.4	0,22	0,23

Продовження таблиці 4.

№ з/п	Речовина	Час утрим., хв	Кількісний вміст сировини, мг/г	
			<i>S. officinalis</i>	<i>S. verticillata</i>
<b>Гідроксикоричні кислоти</b>				
7	Хлорогенова кислота	20.0-20.4	0,04	0,01
8	Кавова кислота	21.8-22.0	0,20	0,24
9	Розмаринова кислота	37.8-38.2	1,02	0,46
<b>Сальвіанолові кислоти</b>				
10	Літоспермова кислота ~	38,4	0,34	0,00
11	Сальвіанолова кислота G	17,70	0,00	0,10
12	Сальвіанолова кислота F	23,1	0,03	0,00
13	Сальвіанолова кислота E	24,9	0,00	0,003
14	Сальвіанолова кислота D	29,2	0,00	0,77
15	Сальвіанолова кислота C	30,1	0,03	0,00
16	Сальвіанолова кислота B	47,7	0,31	0,23
17	Сальвіанолова кислота A	56,1	0,06	0,00
Загальний вміст сальвіанолових кислот			0,77	1,09
Загальний вміст гідроксикоричних кислот			2,03	1,80
Загальний вміст флавоноїдів			4,90	7,70
Загальний вміст фенольних сполук			6,93	9,50

Таблиця 5. Кількісний вміст фенольних сполук у листі видів роду *Salvia*

Група БАР і використаний метод	Кількісний вміст, % у сухій сировині	
	<i>S. officinalis</i>	<i>S. verticillata</i>
Похідні гідроксикоричних кислот		
СФ у перерахунку на розмаринову кислоту	0,81 ± 0,04	0,35 ± 0,02
Флавоноїди		
СФ у перерахунку на лютеолін	1,18 ± 0,03	1,72 ± 0,05
Сума фенольних сполук		
СФ у перерахунку на галову кислоту	2,31 ± 0,05	3,17 ± 0,02

Таблиця 6. Антиексудативна активність екстрактів із листя видів шавлії, що досліджували (M ± SD, n = 5)

Екстракт	Доза, мг/кг	Об'єм лапки, ум. од.				
		Вихідний рівень	1 год	2 год	3 год	4 год
<i>S. officinalis</i>	50	33,30 ± 2,50	40,00 ± 3,20	36,00 ± 2,30*	38,00 ± 2,77*	36,00 ± 1,86
<i>S. verticillata</i>	50	31,80 ± 1,33	38,50 ± 2,43*	34,50 ± 2,07*	33,20 ± 2,23*	32,20 ± 1,17*
Інтактний контроль	–	30,20 ± 5,26	40,80 ± 3,63	41,40 ± 1,95	44,20 ± 4,27	46,20 ± 5,07
Диклофенак натрію	8	33,40 ± 2,07	33,60 ± 1,67*	35,80 ± 2,86*	37,00 ± 5,15*	34,60 ± 2,07*

\*: відмінності статистично значущі (p < 0,05) порівняно з контролем.

## Обговорення

Листкова пластинка (рис. 1 а–і). Листкова пластинка дорзовентрального типу. Клітини верхньої епідерми багатокутні, паренхімні (рис. 1а, 1). Оболонки клітин

мають намистоподібні потовщення (рис. 1а, 2). Уздовж жилок клітини з довшими стінками (більш прозенхімні), прямостійні. Складчастість кутикули – повздовжньо-зморшківата. Нижня епідерма представлена

звивистостінними, паренхімними клітинами з рівномірно потовщеними оболонками (рис. 1г, 1). Продиховий апарат діацитного типу. Продихи численні з нижнього боку листкової пластини (рис. 1е, 1), наявні також із верхнього боку. Ефіроолійні залозки численні з нижнього боку (рис. 1г, 2), з верхнього менше. Будова залозок характерна для видів родини *Lamiaceae*. Голівка складається з 6–8 радіально розташованих клітин. Добре помітна ніжка. Головчасті волоски двох типів: перші мають двоклітинну голівку та одноклітинну ніжку (рис. 1д, 1), а волоски другого типу мають одноклітинну голівку на багатоклітинній (частіше 2 клітини) ніжці. Прості волоски численні (4–6 клітин) із потовщеними оболонками (рис. 1ж). Трапляються волоски зі спалими стінками (рис. 1ж, 1; рис. 1у, 1). Кутикула гладка або бородавчаста. Термінальна клітина довга із загнутим кінчиком або пряма з гострою верхівкою (рис. 1ж, 2). Базальні клітини (клітини біля основи волоска) мають більш потовщені стінки (рис. 1з, 1).

На поперечному зрізі добре помітні всі шари у структурі листкової пластинки. Стовпчаста паренхіма дворядна (рис. 1і, 1). Клітини вузькі, щільно прилягають одна до одної. Губчастий мезофіл складається з клітин, що щільно прилягають, міжклітинників мало (рис. 1і, 2). Епідермальні клітини вздовж жилок прозенхімні.

Центральна жилка однопучкова. Випукла з абаксіального боку (рис. 2а). Провідний пучок колатерального типу. Ксилема розташована з верхнього боку (рис. 2б, 1), флоема з нижнього (рис. 2а, 4). З абаксіального боку під епідермою 2–3 шари коленхіматозної паренхіми. Провідний пучок оточений клітинами багатокутної форми – основна паренхіма (рис. 2а, 2). Уздовж центральної жилки трапляються базальні клітини від волосків, що опали (рис. 2в, 1).

Черешок (рис. 2 а-е). Із стебла в листок входять 3 провідних пучки. Центральний пучок великий, два бічні – дрібні. У центральній частині з абаксіального боку черешок округліший, із верхнього (адаксіального) – з борозенкою посередині. Два дрібні провідні пучки розташовані в бічних виростах (бокові бугорки).

Під епідермою розташовані 2–3 шари кутової коленхіми. В бічних бугорках до 7 шарів кутової коленхіми. Клітини основної паренхіми великі, тонкостінні, багатокутні. З нижнього боку до пучка прилягають 3–5 шарів склеренхіми. Судини ксилеми спіральні. Клітини епідерми черешка паренхімно-прозенхімні, гострокутні (рис. 2г, 1). Продихи рідкі, дрібні, на бічній стороні черешка. Трапляються всі види трихом (рис. 2д, 2е).

Порівняльний аналіз мікроскопічних ознак листя *S. officinalis* і листя *S. verticillata* показав відмінності за будовою простих волосків цих видів.

Листя *S. officinalis* мають багатоклітинні прості волоски з короткими базальними товстостінними (2–4) клітинами. Термінальна клітина волосків видовжена, з тонкими оболонками, частіше з зігнутою верхівкою.

*S. verticillata* має багатоклітинні (4–6 клітин) волоски з рівномірно потовщеними стінками. Базальна клітина має потовщені стінки та ширшу основу. Стінки волосків

спадаються. Термінальна клітина може бути пряма загострена або з зігнутою верхівкою. Кутикула волосків часто бородавчаста.

Результати вивчення макро- та мікроелементного складу (табл. 1) свідчать про значний вміст у обох досліджуваних видах таких мікроелементів, як силіцій (330–880 мг/100 г), фосфор (145–220 мг/100 г), магній (290–560 мг/100г), кальцій (730–1175 мг/100 г), натрій (290–1175 мг/100 г) і калій (2050–2940 мг/100 г). Загальний вміст мікроелементів у листі *S. verticillata* у 1,78 раза більший за вміст у фармакопейному виді *S. officinalis*. Вміст таких токсичних елементів, як кобальт, кадмій, арсен і ртуть, свинець і молібден – у межах гранично допустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів.

У листі *S. officinalis* ідентифікували 15 амінокислот (табл. 2). Домінували глутамінова кислота, аспарагінова кислота, валін і лейцин, загальний вміст яких становить 43,07 %. Серед ідентифікованих амінокислот 6 є незамінними, їхній вміст становить 39,66 % від загальної кількості амінокислот. У листі *S. verticillata* ідентифікували 14 амінокислот. Домінували глутамінова кислота, аспарагінова кислота, аланін, валін і лейцин, загальний вміст – 59,55 %. Серед ідентифікованих амінокислот 6 є незамінними. Їхній вміст становить 47,14 % від загальної кількості амінокислот.

У листі *S. officinalis* ідентифікували 8 сапонінів (табл. 3). Домінували урсолова та олеанолова кислоти, загальний вміст яких становив 75,82 %. У листі *S. verticillata* ідентифікували 6 сапонінів. Домінували бетулін, урсолова та еускапова кислоти, загальний вміст – 83,72 %. Загальний вміст сапонінів у листі *S. verticillata* переважає і становить 15,09 мг/г, що на 12,1 % більше, ніж у фармакопейному виді.

У листі *S. officinalis* ідентифікували 13 речовин фенольної природи (табл. 4): 5 флавоноїдів (рутин, апігенін-7-глюкозид, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, кавава, розмаринова) та 5 похідних кававої кислоти (літоспермова, сальвіанолова кислота F, сальвіанолова кислота C, сальвіанолова кислота B, сальвіанолова кислота A). Домінували рутин, апігенін-7-глюкозид, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, розмаринова, літоспермова та сальвіанолова B кислоти.

У листі *S. verticillata* ідентифікували 12 речовин фенольної природи (табл. 4): 5 флавоноїдів (апигенін-7-глюкозид, лютеолін, апігенін, лютеолін-7-глюкозид, катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, кавава, розмаринова), 4 похідних кававої кислоти (сальвіанолова кислота G, сальвіанолова кислота E, сальвіанолова кислота D, сальвіанолова кислота B). Домінували апігенін-7-глюкозид, апігенін, лютеолін-7-глюкозид, розмаринова та сальвіанолова D кислоти.

Загальний вміст флавоноїдів найбільший у листі *S. verticillata* та становить 7,70 мг/г, що на 57,46 % (в 1,57 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (4,89 мг/г). Загальний вміст гідроксикоричних кислот найбільший у листі *S. officinalis* та становить 1,26 мг/г,

що на 77,46 % (в 1,77 раза) більше, ніж у *S. verticillata* (0,71 мг/г). Загальний вміст похідних кавової кислоти переважає в листі *Salvia verticillata* (1,0923 мг/г) – на 41,01 % (в 1,41 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (0,77 мг/г). Найбільший вміст суми всіх виявлених сполук фенольної природи характерний для листя *S. verticillata* та становить 9,50 мг/г, що на 37,18 % (в 1,37 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (6,92 мг/г).

У результаті спектрофотометричного вивчення вмісту фенольних сполук (табл. 5) у листі досліджуваних видів роду *Salvia* встановлено, що найбільший вміст похідних гідроксикоричних кислот характерний для листя *S. officinalis*, найбільший вміст сполук флавоноїдної природи та загальний вміст фенольних сполук характерні для листя *S. verticillata*, тому цей вид є перспективним для впровадження у медичну та фармацевтичну практику саме як джерело фенольних сполук.

Результати, що отримані на моделі карагенінового набряку (табл. 6), свідчать про виражену протизапальну активність сухих екстрактів із листя *S. officinalis* і *S. verticillata*. Максимальний антиексудативний ефект сухих екстрактів спостерігали в дозі 50 мг/кг. Протизапальна дія сухого екстракту з листя *S. verticillata* зіставна з активністю субстанції з листя *S. officinalis*, що вказує на перспективність введення листя *S. verticillata* в номенклатуру ЛРС, а також дає можливість створення на її основі нового лікарського засобу з протизапальною дією.

## Висновки

1. У результаті порівняльного фармакогностичного та фармакологічного дослідження листя *S. verticillata* і *S. officinalis* встановлено, що *S. verticillata* є перспективним видом для впровадження в медичну та фармацевтичну практику саме як джерело фенольних сполук. Протизапальна дія сухого екстракту з листя *S. verticillata* зіставна з активністю субстанції з листя *S. officinalis*, що вказує на можливість створення на її основі нового лікарського засобу з протизапальною дією.

2. Методом світлової мікроскопії виявили ключові мікроскопічні та діагностичні ознаки листя *S. verticillata*. Порівняльний аналіз мікроскопічних ознак листя *S. officinalis* і листя *S. verticillata* показав відмінності за будовою простих волосків цих видів. Листя *S. officinalis* мають багатоклітинні прості волоски з короткими базальними товстостінними (2–4) клітинами. Термінальна клітина волосків видовжена, з тонкими оболонками, частіше з зігнутою верхівкою. *S. verticillata* має багатоклітинні (4–6 клітин) волоски з рівномірно потовщеними стінками. Базальна клітина має потовщені стінки і ширшу основу. Стінки волосків спадаються. Термінальна клітина може бути пряма загострена або з зігнутою верхівкою. Кутикула волосків часто бородавчата. В обох досліджуваних видах встановили вміст 15 мікро- та макроелементів, домінували силіцій, фосфор, магній кальцій, натрій і калій. Загальний вміст мікроелементів у листі *S. verticillata* в 1,78 раза більший, ніж у фармакопейному

виді *S. officinalis*. У листі *S. officinalis* і *S. verticillata* ідентифікували 15 і 14 амінокислот, 8 і 6 сапонів відповідно. Загальний вміст сапонів переважає в листі *S. verticillata* та становить 15,09 мг/г, що на 12,1 % більше, ніж у фармакопейному виді. Методом ВЕРХ встановили якісний склад і кількісний вміст речовин фенольної природи в листі *S. officinalis* і *S. verticillata* (13 і 12 сполук відповідно). Загальний вміст флавоноїдів найбільший в листі *S. verticillata* – 1,57 раза більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*, вміст гідроксикоричних кислот найбільший у листі *S. officinalis*. Найбільший вміст суми всіх виявлених сполук фенольної природи характерний для листя *S. verticillata* – на 37,18 % (в 1,37 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*.

3. Максимальний антиексудативний ефект сухих екстрактів із листя *S. officinalis* і *S. verticillata* спостерігали в дозі 50 мг/кг. Протизапальна дія сухого екстракту з листя *S. verticillata* зіставна з активністю субстанції з листя *S. officinalis*.

4. Результати порівняльного фармакогностичного та фармакологічного дослідження листя *S. officinalis* і листя *S. verticillata* суттєво розширюють відомості про нефармакопейний вид і вказують на безсумнівну перспективність використання листя *S. verticillata* у фармацевтичній, медичній практиці.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Миґа М. М., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-0748-9358

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-9545-8548

Гамуля О. В., канд. фарм. наук, старший викладач, каф. фундаментальної та мовної підготовки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-4198-5929

Верховодова Ю. В., асистент каф. фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-5047-375X

Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-5413-9273

Комісаренко А. М., д-р фарм. наук, професор каф. хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-2238-5138

## Information about authors:

Myha M. M., PhD Student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshovyi O. M., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Hamulia O. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Fundamental and language training, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Verkhovodova Yu. V., Assistant of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kireiev I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Komisarenko A. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutriology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Мыга М. М., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.  
 Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.  
 Гамуля О. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель, каф. фундаментальной и языковой подготовки, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.  
 Верховодова Ю. В., ассистент каф. фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.  
 Киреев И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.  
 Комиссаренко А. Н., д-р фарм. наук, профессор каф. химии природных соединений и нутрициологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

#### Список літератури

- [1] Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України / Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов, О. М. Кошовий, О. В. Гамуля. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 276-285. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184189>
- [2] Дослідження антиексудативної активності екстрактів з листя *Salvia officinalis* / Ю. В. Верховодова, І. В. Кіреев, О. М. Кошовий, М. М. Мига. *Медицина та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 4. С. 54-60. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10839>
- [3] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Харків : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- [4] Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанов. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
- [5] Комpendium 2014 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Київ. : МОРИОН, 2014. 2700 с.
- [6] Исследование химического состава и фармакологической активности экстрактов, полученных при комплексной переработке листьев шалфея лекарственного / О. Н. Кошевой, Г. В. Вовк, Э. Ю. Ахмедов, А. Н. Комисаренко. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2015. № 1. С. 30-34.
- [7] Дослідження фенольних сполук листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий, Є. О. Передерій, А. М. Ковальова, А. М. Комісаренко. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 1. С. 17-19. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2010.1.2769>
- [8] Кошовий О. М. Сучасні підходи до створення лікарських засобів на основі рослин родів Евкالیпт та Шавлія : автореф. дис. .... д-ра фармац. наук : 15.00.02. Харків : НФаУ, 2013. 41 с.
- [9] Мікроелементний, амінокислотний та полісахаридний склад листя евкالیпта / О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко, А. М. Ковальова, І. М. Мудрик. *Фітотерапія. Часопис*. 2005. № 3. С. 59-62.
- [10] Кошовий О. М. Фенольний склад деяких представників підроду *Scalarea* роду *Salvia*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3. С. 11-14.
- [11] Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України / М. М. Мига, О. М. Кошовий, Т. В. Ільїна та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 291-297. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184191>
- [12] Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.
- [13] Influence of harvesting time on the yield and chemical composition of sage (*Salvia officinalis* L.) / R. Baranauskienė, E. Dambrauskienė, P. R. Venskutonis, P. Viskelis. *Foodbalt*. 2011. P. 104-109.
- [14] Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran / O. Firuzi, R. Miri, M. Asadollahi et al. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 12, Iss. 4 P. 801-810. <https://doi.org/10.22037/IJPR.2013.1364>

- [15] Comparative Study of the Antioxidant Activities of Eleven *Salvia* Species / G. Janicsak, I. Zupko, I. Mathe, J. Hohmann. *Natural Product Communications*. 2010. Vol. 5, Iss. 2. P. 227-230. <https://doi.org/10.1177/1934578X1000500211>
- [16] Jash S. K., Gorai D., Roy R. *Salvia* genus and triterpenoids. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016. Vol. 7, Iss. 12. P. 4710-4732. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7\(12\).4710-32](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7(12).4710-32)
- [17] Bioactive phytochemicals from shoots and roots of *Salvia* species / A. R. Jassbi, S. Zare, O. Firuzi, J. Xiao. *Phytochemistry Reviews*. 2016. Vol. 15, Iss. 5. P. 829-867. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9427-z>
- [18] Phytochemical profiles and in vitro immunomodulatory activity of ethanolic extracts from *Galium aparine* L. / T. Iliina, N. Kashpur, S. Granica et al. *Plants-Basel*. 2019. Vol. 8, Iss. 12. Article 541. <https://doi.org/10.3390/plants8120541>
- [19] Kamatou G., Viljoen A., Steenkamp P. Antioxidant, anti-inflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species. *Planta Medica*. 2010. Vol. 76, Iss. 12. P. 1233-1233.
- [20] Koshevoi O. N. Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*. 2011. Vol. 47. P. 492-493. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
- [21] Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves / O. M. Koshoviy, A. L. Zagayko, I. O. Kolychev et al. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2016. Vol. 1. P. 18-23.
- [22] Study of macro- and microelements composition of *Veronica longifolia* L. herb and *Veronica teucrium* L. herb and rhizomes, and extracts obtained from these species / A. P. Osmachko, A. M. Kovaleva, T. V. Ili'ina et al. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2017. Vol. 1. P. 24-28.
- [23] Raal A., Orav A., Arak E. Composition of the essential oil of *Salvia officinalis* L. from various European countries. *Natural Product Research*. 2007. Vol. 21, Iss. 5. P. 406-411. <https://doi.org/10.1080/14786410500528478>
- [24] Saponins of the extracts of *Galium aparine* and *Galium verum* / I. L. Shynkovenko, T. V. Ilyina, A. M. Kovalyova et al. *Вісник фармації*. 2018. № 4. С. 16-23. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2225>
- [25] Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of Chinese *Salvia* species: a review / J. P. Xu, K. H. Wei, G. J. Zhang et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018. Vol. 225. P. 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.029>

#### References

- [1] Borodina, N. V., Kovalov, V. M., Koshoviy, O. M., & Hamulia, O. V. (2019). Mikroskopichni doslidzhennia pahoniv *Salix cinerea* L. flory Ukrainy [Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 276-285. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184189>
- [2] Verkhovodova, Y. V., Kireyev, I. V., Koshoviy, O. M., & Myha, M. M. (2019). Doslidzhennia antyeksudatyvnoi aktyvnosti ekstraktiv z lystia *Salvia officinalis* [Investigation of anti-exudative activity of *Salvia officinalis* leaves extracts]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 21(4), 54-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10839>
- [3] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (2nd ed., Vol. 1). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [4] Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of medicines]*. Kyiv : Avitzena. [in Ukrainian].
- [5] Kovalenko, V. N. (Ed.). (2014). *Kompendium 2014 – lekarstvennyye preparaty [Compendium 2014 – medicines]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
- [6] Koshoviy, O. M., Vovk, G. V., Akhmedov, E. Yu., & Komissarenko, A. N. (2015). Issledovanie khimicheskogo sostava i farmakologicheskoi aktivnosti ekstraktov, poluchennykh pri kompleksnoi pererabotke listev shalfeya lekarstvennogo [The study of the chemical composition and pharmacological activity of *salvia officinalis* leaves extracts getting by complex processing]. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, (1), 30-34. [in Russian].
- [7] Koshoviy, O. M., Perederiy, E. A., Kovaleva, A. M., & Komisarenko, A. M. (2010). Doslidzhennia fenolnykh spolk lystia shavlii likarskoi [Investigation of phenolic compounds of sage leaf medicinal]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (1), 17-19. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2010.1.2769>

- [8] Koshovyi, O. M. (2013). *Suchasni pidkhody do stvorennia likarskykh zasobiv na osnovi roslin rodu Evkalipt ta Shavlila* (Dis. dokt. farm. nauk) [Contemporary approaches to the new remedies on the basis of the plants from Eucalyptus and Salvia genera creation (Doctoral dissertation)]. National Pharmaceutical University, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [9] Koshovyi, O. M., Komisarenko, A. M., Kovaleva, A. M., & Mudrik, I. M. (2005). Mikroelementnyi, aminokyslotnyi ta polisakharydnyi sklad lystia evkalipta [The microelement, amino acid and polysaccharide composition of eucalyptus leaves]. *Fitoterapiya. Chasopys*, (3), 59-62. [in Ukrainian].
- [10] Koshovyi, O. M. (2012). Fenolnyi sklad deiakykh predstavnykiv pidrodu Sclarea rodu Salvia [Phenolic composition of some representatives of the subspecies Sclarea of the genus Salvia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 11-14. [in Ukrainian].
- [11] Myha, M. M., Koshovyi, O. M., Iliina, T. V., Borodina, N. V., & Skybitska, M. I. (2019). Doslidzhennia fenolnykh spoluk lystia nefarmakopeinykh vydiv rodu Salvia flory Ukrainy [Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus Salvia from Ukrainian flora]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 291-297. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184191>
- [12] Minarchenko, V. M., & Butko, A. Yu. (2017). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia [Study on domestic market of medicinal products of plant origin]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (1), 30-36. [in Ukrainian].
- [13] Baranauskiene, R., Dambrauskiene, E., Venskutonis, P. R., & Viskelis, P. (2011). Influence of harvesting time on the yield and chemical composition of sage (*Salvia officinalis* L.). *Foodbalt*, 104-109.
- [14] Firuzi, O., Miri, R., Asadollahi, M., Eslami, S., & Jassbi, A. R. (2013). Cytotoxic, Antioxidant and Antimicrobial Activities and Phenolic Contents of Eleven Salvia Species from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 801-810. <https://doi.org/10.22037/IJPR.2013.1364>
- [15] Janicsak, G., Zupko, I., Mathe, I., & Hohmann, J. (2010). Comparative Study of the Antioxidant Activities of Eleven Salvia Species. *Natural Product Communications*, 5(2), 227-230. <https://doi.org/10.1177/1934578X1000500211>
- [16] Jash, S. K., Gorai, D., & Roy, R. (2016). Salvia genus and triterpenoids. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(12), 4710-4732. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7\(12\).4710-32](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7(12).4710-32)
- [17] Jassbi, A. R., Zare, S., Firuzi, O., & Xiao, J. B. (2016). Bioactive phytochemicals from shoots and roots of Salvia species. *Phytochemistry Reviews*, 15(5), 829-867. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9427-z>
- [18] Iliina, T., Kashpur, N., Granica, S., Bazylo, A., Shinkovenko, I., Kovalyova, A., Goryacha, O., & Koshovyi, O. (2019). Phytochemical Profiles and In Vitro Immunomodulatory Activity of Ethanolic Extracts from Galium aparine L. *Plants-Basel*, 8(12), Article 541. <https://doi.org/10.3390/plants8120541>
- [19] Kamatou, G., Viljoen, A., & Steenkamp, P. (2010). Antioxidant, anti-inflammatory activities and HPLC analysis of South African Salvia species. *Planta Medica*, 76(12), 1233-1233.
- [20] Koshevoi O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of Salvia officinalis leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47, 492-493. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
- [21] Koshovyi, O. M., Zag ayko, A. L., Kolychev, I. O., Akhmedov, E. Yu., & Komissarenko, A. N. (2016). Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 1, 18-23.
- [22] Osmachko, A. P., Kovaleva, A. M., Iliina, T. V., Koshovyi, O. N., Komissarenko, A. M., & Akhmedov, E. Yu. (2017). Study of macro- and microelements composition of Veronica longifolia L. herb and Veronica teucrium L. herb and rhizomes, and extracts obtained from these species. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 1, 24-28.
- [23] Raal, A., Orav, A., & Arak, E. (2007). Composition of the essential oil of Salvia officinalis L. from various European countries. *Natural Product Research*, 21(5), 406-411. <https://doi.org/10.1080/14786410500528478>
- [24] Shynkovenko, I. L., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V., Golembiovskaya, O. I., & Koshovyi, O. M. (2018). Saponins of the extracts of Galium aparine and Galium verum. *Visnyk farmatsii*, (4), 16-23. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2225>
- [25] Xu, J. P., Wei, K. H., Zhang, G. J., Lei, L. J., Yang, D. W., ... Li, M. H. (2018). Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of Chinese Salvia species: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 225, 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.029>



## Дослідження анатомічної будови надземних органів *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka

І. Ф. Дуюн<sup>\*1,A-D</sup>, О. В. Мазулін<sup>1,E,F</sup>, Т. В. Опрошанська<sup>2,B,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

Лікарську рослинну сировину (ЛРС) і лікарські засоби, що отримали на її основі, успішно використовують у медицині тільки тоді, коли вони відповідають чинним нормативним документам. Ця відповідність визначається шляхом здійснення фармакогностичного аналізу. Для цього треба встановлювати тотожність і доброякісність ЛРС. Тотожність, як правило, підтверджується макро- та мікроскопічним аналізом.

Перспективним для впровадження в медичну практику є маловивчений вид деревій подовий (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka), філогенетично близький до офіційного деревію звичайного (*Achillea millefolium* L.). Рослина має широку сировинну базу та тривалий вегетаційний період. Для ідентифікації вперше здійснили дослідження особливостей анатомічної будови надземних органів і виявили діагностичні мікроскопічні ознаки.

**Мета роботи** – дослідження анатомічної будови надземних органів *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka.

**Матеріали та методи.** Використовували траву *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka, зібрану у фазу масового цвітіння. Свіжу рослинну сировину фіксували в суміші гліцерин – етиловий спирт 96 % – вода очищена (1 : 1 : 1).

**Результати.** Під час мікроскопічних досліджень встановили особливості анатомічної будови клітин епідерми листка, головної жилки, черешка, стебла, осі суцвіття, обгортки кошика та віночка.

**Висновки.** Для сировини деревію подового визначили характерні діагностичні ознаки: поздовжньо-зморшкувата кутикула на нижній епідермі листка; дворядні багатоклітинні волоски та ефіроолійні залози на верхній і нижній епідермі; прості, 4–6 клітинні волоски, у яких нижні клітини стискаються, а верхня – дуже видовжена та створює павутинне опушення на нижній епідермі листка та на епідермі черешка, жилки, стебла і головної осі суцвіття; склеренхімна обкладинка з боку флоєми та ксилеми у провідних пучках жилки та черешка; пластинчасто-кутова коленхіма у стеблі та головній осі суцвіття; поздовжньо-зморшкувата кутикула на клітинах епідерми в головній осі суцвіття; ендодерма та склеренхімна обкладинка над флоємою провідних пучків.

### Study of the anatomical structure of the herbal raw materials of *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka

I. F. Dyyun, O. V. Mazulin, T. V. Oproshanska

Herbal raw materials and herbal drugs derived from it constitute a complete material if they comply with current regulatory documents. This compliance is determined by pharmacognostic analysis. For this, it is necessary to establish the authenticity and high quality of medicinal plant materials. Authenticity is usually confirmed by macro- and microscopic analysis. Promising for implementation in medical practice is the poorly studied species *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka. This species is phylogenetically close to the *Achillea millefolium* L. The plant has a large raw material base and a long growing season. To identify it, for the first time, studies were carried out on the features of the anatomical structure of the herbal raw material and diagnostic microscopic signs were revealed.

**The purpose of the work** was to study of the anatomical and microscopic structure of *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka herbal raw material.

**Materials and methods.** To study the microscopic structure. We used *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka species collected in the mass flowering phase. Fresh vegetable raw materials were fixed in a mixture of glycerin, ethanol 96 %, purified water (1: 1: 1).

**Results.** During microscopic studies, features of the anatomical structure of the epidermis of the leaf, main vein, petiole, stem, inflorescence axis, basket wrapper and corolla were revealed.

**Conclusions.** The characteristic diagnostic features were established for the raw materials of the yarrow of the hearth: a longitudinally wrinkled cuticle on the lower epidermis of the leaf; multicellular double-row hairs and essential oil glands on the upper and lower epidermis;

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198137>

УДК 615.322:582.998.16]:581.44/.49  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198137

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 72–77

**Ключові слова:** мікроскопічне дослідження, анатомічна будова, характерні діагностичні ознаки, *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka.

\*E-mail: dyyun77@ukr.net

Надійшла до редакції: 27.11.2019 // Після доопрацювання: 02.12.2019 // Прийнято до друку: 13.12.2019



simple, 4–6 cell hairs, in which the lower cells are compressed and the upper one is very long and creates a cobwebby fringe, on the lower epidermis of the leaf and on the epidermis of the petiole, vein, stems and main axis of the inflorescence; sclerenchyma cover from the side of phloem and xylem in conducting bundles of vein and petiole; lamellar-angular collenchyma in the stem and main axis of the inflorescence; longitudinally wrinkled cuticle on epidermal cells in the head axis of the inflorescence; endoderm and sclerenchyma cover over the phloem of the leading bundles.

**Key words:** microscopy, anatomical structure, characteristic diagnostic features, *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 72–77**

### Изучение анатомического строения надземных органов *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka

И. Ф. Дуюн, А. В. Мазулин, Т. В. Опрошанская

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) и полученные на его основе лекарственные средства успешно применяют в медицине только в случае, когда они соответствуют действующим нормативным документам. Это соответствие определяют путем проведения фармакогностического анализа. Для этого необходимо устанавливать подлинность и доброкачественность лекарственного растительного сырья. Подлинность, как правило подтверждается макро- и микроскопическим анализом.

Перспективным для внедрения в медицинскую практику является малоизученный вид тысячелистник подовый (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka), филогенетически близкий с официальным тысячелистником обыкновенным (*Achillea millefolium* L.). Растение имеет большую сырьевую базу и характеризуется длительным вегетационным периодом. Для идентификации ЛРС впервые проведены исследования особенностей анатомического строения надземных органов и установлены диагностические микроскопические признаки.

**Цель работы** – изучение анатомического строения надземных органов *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka.

**Материалы и методы.** Использовали траву *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka, собранную в фазу массового цветения. Свежее растительное сырье фиксировали в смеси глицерин – этиловый спирт 96 % – вода очищенная (1 : 1 : 1).

**Результаты.** В ходе микроскопических исследований установили особенности анатомического строения эпидермы листка, главной жилки, черешка, стебля, оси соцветия, обертки корзинки и веночка.

**Выводы.** Для сырья тысячелистника подового установили характерные диагностические признаки: продольно-морщинистая кутикула на нижней эпидерме листа; многоклеточные двухрядные волоски и эфиромасличные железы на верхней и нижней эпидерме; простые, 4–6 клеточные волоски, у которых нижние клетки сжимаются, а верхняя – очень длинная и создает паутинистую опушку на нижней эпидерме листа и на эпидерме черешка, жилки, стебля и главной оси соцветия; склеренхимная обложка со стороны флоэмы и ксилемы в проводящих пучках жилки и черешка; пластинчато-угловая колленхима в стебле и главной оси соцветия; продольно-морщинистая кутикула на клетках эпидермиса в головной оси соцветия; эндодерма и склеренхимная обложка над флоэмой ведущих пучков.

**Ключевые слова:** микроскопическое изучение, анатомическая структура, характерные диагностические признаки, *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 72–77**

Успіхи синтетичної хімії мають важливе значення для розвитку фармації, медицини. Однак останніми десятиліттями встановилася стійка тенденція до використання в комплексному лікуванні різних патологій лікарських рослинних засобів і фітопрепаратів, які краще переносяться хворими і не викликають суттєвих побічних явищ. Дослідження останніх років свідчать: найцікавіша та найпоширеніша група рослин – родина айстрові (Asteraceae), а саме рід полин, ромашка, деревій, які багаті терпеноїдами різної будови з високою біологічною активністю [1]. Найперспективнішими для дослідження є рослини роду деревій, котрі відносно мало вивчені, більш «лабільні» серед рослин своєї родини й багаті на біологічно активні речовини [2]. Рід *Achillea* L. (деревій) родини айстрових вирізняється морфологічною та видовою різноманітністю та об'єднує понад 200 видів [3].

Дослідження хімічного складу трави видів роду *Achillea* L. виявило накопичення в їхньому складі ефірної олії, моно-, ди-, три-, сесквітерпеноїдів, вітаміну K<sub>1</sub>, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот, дубильних речовин, органічних кислот, сполук фенольної природи,

амінокислот, жирних кислот, неорганічних елементів [3–5]. Різноманітний хімічний склад дає можливість використовувати суцвіття та траву видів роду *Achillea* L. у формі настоїв, корені – у формі відварів (1 : 10) для припинення різноманітних кровотеч, як протизапальних, ранозагоювальних, антибактеріальних засобів [4,6].

Чималий практичний інтерес викликають види рослин роду деревій, які містять підвищені концентрації ефірної олії [4]. Одним із таких представників роду *Achillea* L. є деревій подовий (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka).

Рослина росте у степах, на пасовищах, узліссях, скелях навколо річок, переважно в південній, південно-східній частинах України. Має достатню сировинну базу та тривалий термін вегетації, що сприяє накопиченню біологічно активних речовин [7]. Протягом досліджень визначили накопичення у деревії подовому вітаміну K<sub>1</sub>, який має виражену гемостатичну активність [8]. Здійснили фармакологічне дослідження ліпофільного екстракту з трави деревію подового, в експерименті на лабораторних тваринах встановили виражену гепатопротекторну та антиоксидантну активність [9].

Аналіз відомостей спеціалізованої літератури свідчить про відсутність систематизованих відомостей про морфолого-анатомічну будову різних, зокрема надземних, органів цієї рослини, що зібрані в період масового цвітіння [5–7]. Відсутність монографії у ДФУ не дає можливості застосовувати вид деревій подовий офіційною медициною.

Водночас морфолого-анатомічні дані можуть бути використані в методиках аналізу й ідентифікації лікарської рослинної сировини. Це спонукало до здійснення мікроскопічних досліджень надземних органів деревію подового.

### Мета роботи

Вивчення анатомічної будови надземних органів *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka та встановлення мікроскопічних діагностичних ознак, що важливі для ідентифікації рослинної сировини.

### Матеріали і методи дослідження

Для встановлення мікроскопічних діагностичних ознак використовували верхівки трави деревію подового завдовжки до 20 см, що зібрані в період цвітіння рослини в червні – жовтні 2018 р. у Запорізькій, Дніпропетровській, Херсонській, Миколаївській областях відповідно до загальних вимог ДФУ (дод. 1.2.) [13]. Свіжу рослинну сировину фіксували в суміші гліцерин – етиловий спирт 96 % – вода очищена (1 : 1 : 1) за загальноприйнятими методиками [10–13].

Для фіксування результатів досліджень використовували світловий мікроскоп «БЮЛАМ ЛОМО» (РФ) при збільшенні у 80, 120, 160, 400, 600 та 800 разів. Дані, що отримали, фіксували цифровою фотокамерою «OLYMPUS SH–21». Фотографії обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Adobe Photoshop CS3» [14,15]. Під час мікроскопічного дослідження звертали увагу на особливості анатомічної будови стебла, листка та осі суцвіття.

### Результати

Під час анатомічного дослідження виявили певні особливості анатомічної будови.

Клітини верхньої (рис. 1) і нижньої епідерми (рис. 2) листка паренхімні з потовщеними звивистими оболонками. Клітини нижньої епідерми вкриті поздовжньо-зморшкуватою кутикулою (рис. 2). Продихи часті (на нижній епідермі дуже часті), оточені 4–5 біляпродиховими клітинами. Тип продихового апарату – аномоцитний. Опушення верхньої епідерми густе, нижньої – рідке. На верхній і нижній епідермі волоски дворядні, багатоклітинні (8–10 клітин) (рис. 3). На нижній епідермі трапляються ще волоски – прості 4–6-клітинні, в яких нижні клітини стискаються, а верхня – сильно видовжена та створює павутинне опушення (рис. 4). На верхній епідермі часто, а на нижній рідше знаходяться ефіроолійні залозки, які утворені 8 клітинами, що розташовані у два ряди та чотири яруси (рис. 5).

Центральна жилка на поперечному зрізі трикутної форми, представлена трьома провідними пучками (рис. 6). Клітини епідерми над жилкою видовжені паренхімні, оболонки потовщені, прямостінні, з прямими порами. Опушення густе та представлене простими волосками, які трапляються на нижній епідермі листка. Провідні пучки колатеральні закриті, з боку флоєми та ксилеми оточені склеренхімною обкладкою.

Черешок на поперечному зрізі ниркоподібної форми. Клітини епідерми черешка паренхімні, 4–6-кутні з потовщеними прямостінними оболонками, які пронизані прямими порами. Опушення середнє та представлене простими багатоклітинними волосками, що трапляються на нижній епідермі листка (рис. 4).

Провідна система представлена трьома провідними колатеральними пучками, середній крупніший, два менші розташовані на кутах черешка. Над центральним пучком з боку флоєми та ксилеми знаходиться багаторядна склеренхімна обкладка, а над нею – пучок, що оточений паренхімною обкладкою, яка утворена паренхімними тонкостінними клітинами більшого діаметра, ніж клітини основної паренхіми черешка.

Стебло округле з ребрами, що виступають (рис. 7). Клітини епідерми паренхімні видовжені або прозенхімні, оболонки потовщені, прямостінні, пронизані прямими порами. Опушення густе, представлене простими волосками, які трапляються на нижній епідермі листка.

Під епідермою в ребрах стебла знаходиться багатошарова пластинчасто-кутова коленхіма, а між ними – 1–3 шари хлоренхіми. Над провідними пучками розташована

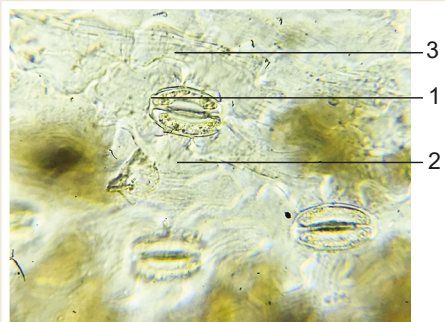
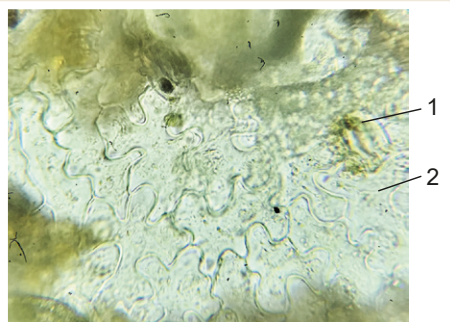


Рис. 1. Фрагмент верхньої епідерми листка.

Рис. 2. Фрагмент нижньої епідерми листка.

1: продих;  
2: біляпродихові клітини;  
3: поздовжньо-зморшкувата кутикула.

одношарова ендодерма (рис. 7). Центральний осьовий циліндр пучкового типу будови. Пучки відкриті колатеральні зі склеренхімною обкладкою з боку флоєми. Серцевина виражена добре, виповнена клітинами основної паренхіми у верхній і середній частині стебла, в нижній частині – порожниста.

Головна вісь суцвіття на поперечному зрізі округла, ребриста (рис. 8). Клітини епідерми осі паренхімні, чотирикутні, з прямими оболонками та поздовжньо-зморшкуватою кутикулою. Продихи трапляються рідко, тип продихового апарату – аномоцитний. Опушення густе та представлене простими багатоклітинними волосками, які трапляються на нижній епідермі листка, та ефіроолійними залозками, що складаються з 8 клітин.

Під епідермою в ребрах розташовані 4–6 шарів пластинчасто-кутової коленхіми, а між ними – 2–3 шари хлоренхіми. Над пучками розташована однорядна ендодерма. Центральний осьовий циліндр пучкового типу будови, пучки відкриті колатеральні, над пучками з боку флоєми є склеренхімна обкладка. Серцевина виражена, виповнена клітинами основної паренхіми.

Клітини епідерми обгортки кошика паренхімні, з товщеними оболонками. Опушення рідке, представлене простими волосками, які трапляються на нижній епідермі листка.

Клітини епідерми віночка паренхімні, з незначно потовщеними оболонками. Опушення відсутнє.

### Обговорення

Результати експериментів показали: застосування екстракту з *A. micranthoides* Klok. et Krytzka має виражену антиоксидантну, гепатопротекторну дію, яка за силою перевершує фармакопейний вид *Achillea millefolium* [9]. Результати свідчать про перспективність вивчення *A. micranthoides* Klok. et Krytzka як основи для потенційних лікарських препаратів.

Для наступного вивчення та впровадження в медичну практику необхідні надійні ознаки для ідентифікації лікарської рослинної сировини. З цієї метою протягом досліджень встановили характерні анатомо-діагностичні ознаки *A. micranthoides* Klok. et Krytzka.

### Висновки

Уперше здійснили дослідження анатомічної будови надземних органів деревію подового (*A. micranthoides* Klok. et Krytzka), в результаті якого виявили мікроскопічні діагностичні ознаки:

1. Для сегментів листкової пластинки характерна наявність поздовжньо-зморшкуватої кутикули на нижній



Рис. 3. Фрагмент епідерми листка з простими дворядними волосками.

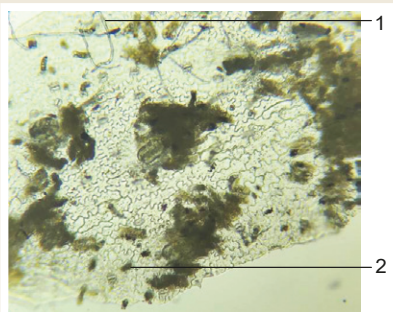


Рис. 4. Фрагмент опушення нижньої епідерми листка.

1: прості дворядні волоски, 2: прості 4–6-клітинні волоски з видовженою апікальною клітиною, що створює павутинне опушення

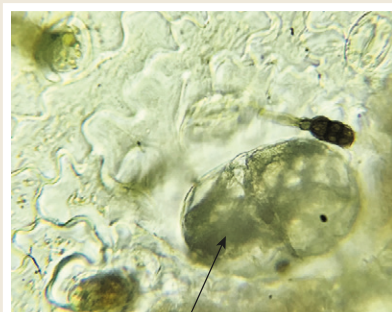


Рис. 5. Ефіроолійна залозка на епідермі листка.



Рис. 6. Центральна жилка листка на поперечному зрізі.

1: епідерма з волосками, 2: ксилема провідного пучка, 3: склеренхімна обкладка пучка, 4: пластинчасто-кутова коленхіма, 5: ендодерма, 6: серцевина.

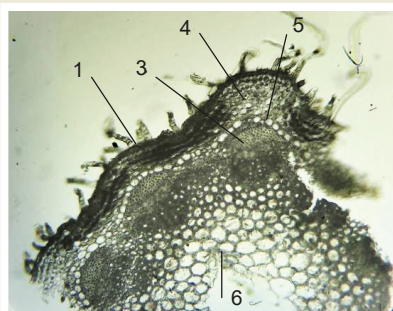


Рис. 7. Фрагмент стебла на поперечному зрізі.

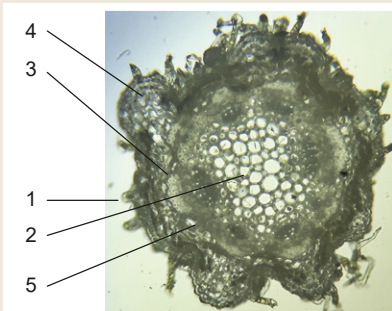


Рис. 8. Вісь суцвіття на поперечному зрізі.

епідермі листка, дворядних, багатоклітинних волосків та ефіроолійних залозок на верхній і нижній епідермі, простих 4–6 клітинних волосків, у яких нижні клітини стискаються, а верхня – дуже видовжена та створює паутинисте опушення на нижній епідермі листка.

2. Для головної жилки та черешка властиве опушення простими багатоклітинними волосками, які трапляються на нижній епідермі листка; наявність склеренхімної обкладки з боку флоєми та ксилеми у провідних пучках і паренхімної обкладки над склеренхімою в пучках черешка.

3. Для стебла характерна наявність опушення простими багатоклітинними волосками, які трапляються на нижній епідермі листка; пластинчасто-кутова коленхіма; пучковий тип будови центрального осевого циліндра; враженість серцевини та її вивпуненість.

4. Для головної осі суцвіття властива поздовжньо-зморшкувата кутикула на клітинах епідерми; наявність простих багатоклітинних волосків та ефіроолійних залозок; пластинчасто-кутова коленхіма; ендодерма; склеренхімна обкладка над флоємою провідних пучків.

5. Для віночка характерна форма клітин епідерми з незначно потовщеними оболонками.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені діагностичні ознаки можуть бути рекомендовані для ідентифікації та встановлення доброякісності деревію подового, а також для включення до проєкту монографії на новий вид лікарської рослинної сировини «Деревій подовий».

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Дуюн І. Ф., асистент каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Опрошанська Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

#### Information about authors:

Duyun I. F., Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mazulin O. V., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Oproshanska T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Quality, Standardization and Certification of Medicine of the Institute of Qualification Improvement for Pharmacists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Дуюн И. Ф., ассистент каф. фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств, Запорожский государственный университет, Украина.

Мазулин А. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств, Запорожский государственный университет, Украина.

Опрошанская Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. качества, стандартизации и сертификации лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

#### Список літератури

- [1] Atlas Florae Europaeae. Distribution of vascular plants in Europe. Vol. 17 (Sorbus, s. lato) / eds. A. Kurtto, A. Sennikov, R. Lampinen. Helsinki: The Committee for Mapping the Flora of Europe & Societas Biologica Fennica Vanamo, 2018. 132 p.
  - [2] Intraspecific variability of yarrow (*Achillea millefolium* L. s.l.) in respect of developmental and chemical traits / K. Baczek, O. Kosakowska, J. L. Przybyl, et al. *Herba Polonica*. 2015. Vol. 61, Iss. 3. P. 37-52. <http://dx.doi.org/10.1515/hepo-2015-0021>
  - [3] Кюсов П. А. Лекарственные растения: самый полный справочник. Москва: Эксмо, 2011. 939 с.
  - [4] Characterization of Volatile Compounds of Eleven Achillea Species from Turkey and Biological Activities of Essential Oil and Methanol Extract of *A. hamzaoglu* Arabaci & Budak / F. P. Turkmenoglu, O. T. Agar, G. Akaydin et al. *Molecules*. 2015. Vol. 26, Iss. 20. P. 11432-11458. <https://doi.org/10.3390/molecules200611432>
  - [5] Фармацевтична енциклопедія / ред. рада: В. П. Черних, І. М. Перцев; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. Вид. 3-тє, доп. Київ: МОПІОН, 2016. 1952 с.
  - [6] Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др.; под ред. Ю. Н. Прокудина. Київ: Наукова думка, 1987. 545с.
  - [7] Борский М. Н. Видовая самостоятельность и структура *Achillea micranthoides* Klok. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки*. 2017. № 4. С. 15-20. <https://doi.org/10.18384/2310-7189-2017-4-15-20>
  - [8] Дуюн І. Ф., Мазулін О. В., Лукіна І. А. Накопичення вітаміну К1 у траві перспективних видів роду *Achillea* L. *Молодий вчений*. 2018. № 1. С. 45-48. <http://molodyucheniy.in.ua/files/journal/2018/1/11.pdf>
  - [9] Экспериментальное изучение гепатопротекторной и антиоксидантной активности экстракта травы *Achillea micranthoides* Klok. Et Krytzka / И. Ф. Дуюн, А. В. Мазулин, И. Ф. Беленичев, А. В. Абрамов. *Фармакология та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13, № 1. С. 51-57.
  - [10] Атлас по анатомии растений (растительная клетка, ткани, органы) / А. Г. Сербин, Л. С. Картамова, В. П. Руденко, Т. Н. Гонтовая. Харьков: Колорит, 2006. 86 с.
  - [11] Grytsyk A. R., Neiko O. V., Melnyk M. V. Morphological-anatomical study of *Achillea* L. species in western region of Ukraine. *The Pharma Innovation Journal*. 2016. Vol. 2, Iss. 4. P. 71-73. <https://doi.org/10.21448/ijsm.240706>
  - [12] Анатомическое исследование *Achillea Salicifolia* / М. Ю. Ишмуратова, Е. М. Сулеймен, А. Ш. Жанжаксина, Қ. Р. Шайдулла. *Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке*. 2018. № 4. С. 60-65.
  - [13] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Харків: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
  - [14] Справочник по ботанической микротехнике: Основы и методы / Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятов и др. Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2004. 311 с.
  - [15] Hajibagheri M. A. N. Electron Microscopy Methods and Protocols. *Methods In Molecular Biology*. Vol. 117. Totowa: Humana Press, 2003. 276 p.
- #### References
- [1] Kurtto, A., Sennikov, A., & Lampinen, R. (Eds.) (2018). *Atlas Florae Europaeae: Distribution of Vascular Plants in Europe*: Vol. 17. Helsinki: The Committee for Mapping the Flora of Europe & Societas Biologica Fennica Vanamo.
  - [2] Baczek, K., Kosakowska, O., Przybyl, J., Kuźma, P., Ejdyś, M., Obiedziński, M., & Węglarz, Z. (2015). Intraspecific variability of yarrow (*Achillea millefolium* L. s.l.) in respect of developmental and chemical traits. *Herba Polonica*, 61(3), 37-52. <http://dx.doi.org/10.1515/hepo-2015-0021>
  - [3] K'osev, P. A. (2011). *Lekarstvennye rasteniya: samyi polnyi spravochnik [Medicinal plants: the most comprehensive reference]*. Moscow: Eksmo. [in Russian].

- [4] Turkmenoglu, F. P., Agar, O. T., Akaydin, G., Hayran, M., & Demirci, B. (2015). Characterization of Volatile Compounds of Eleven Achillea Species from Turkey and Biological Activities of Essential Oil and Methanol Extract of *A. hamzaoglu* Arabaci & Budak. *Molecules*, 20(6), 11432-11458. <https://doi.org/10.3390/molecules200611432>
- [5] Chernykh, V. P., Pertsev, I. M., Andrushchenko, S. V., Nezhurina, S. A., & Lytkin D. V. (Eds.). (2016). *Farmatsevychna entsyklopediia* [Pharmaceutical encyclopedia] (3rd.). Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [6] Prokudin, Yu. N. (Ed.). (1987). *Opredelitel' vysshikh rastenii Ukrainy* [The Key to Higher Plants of Ukraine]. Kyiv: Naukova Dumka. [in Russian].
- [7] Borskiy, M. N. (2017). Vidovaya samostoyatel'nost' i struktura *Achillea micranthoides* Klok. [Species autonomy and structure of *Achillea micranthoides* Klokov]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki – Bulletin of the Moscow Region State University. Series: Natural Sciences*, (4), 15-20. [in Russian]. <https://doi.org/10.18384/2310-7189-2017-4-15-20>
- [8] Duyn, I. F., Mazulin, O. V., Lukina, & I. A. (2018). Nakopychennia vitaminu K1 u travi perspektyvnykh vydiv rodu *Achillea* L. [The accumulation of vitamin K1 in herbs of promising species of the *Achillea* L. Genus]. *Molodyi vchenyi – Young Scientist*, (1), 45-48. [in Ukrainian].
- [9] Duyun, I. F., Mazulin, A. V., Belenichev, I. F., & Abramov, A. V. (2019). Eksperimental'noe izuchenie hepatoprotekornoї i antioksidantnoї aktivnosti ekstrakta travy *Achillea micranthoides* Klok. Et Krytzka [Experimental study of hepatoprotective and antioxidant activity *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka grass extract]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and drug toxicology*, 13(1), 51-57. [in Russian].
- [10] Serbin, A. G., Kartmazova, L. S., Rudenko, V. P., & Gontovaya, T. N. (2006). *Atlas po anatomii rastenii* [Atlas of Plant Anatomy]. Khar'kov: Kolorit. [in Russian].
- [11] Grytskyk, A. R., Neiko, O. V., & Melnyk, M. V. (2016). Morphological-anatomical study of *Achillea* L. species in western region of Ukraine. *The Pharma Innovation Journal*, 5(1), 71-73. <https://doi.org/10.21448/ijsm.240706>
- [12] Ishmuratova, M., Suleimen, Y., Zhanzhaxina, A., & Shaidulla, K. (2018). Anatomicheskoe issledovanie *Achillea Salicifolia* [Anatomic study of *Achillea Salicifolia*]. *Eksperimental'nye i teoreticheskie issledovaniya v sovremennoi nauke* (no. 4, pp. 60-65). Novosibirsk: SibAK. [in Russian].
- [13] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. (2nd ed., Vol. 1). Kharkiv: Naukovo-ekspernyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [14] Barykina, R. P., Veselova, T. D., Devyatov, A. G., Dzhailova, Kh. Kh., Il'ina, G. M., & Chubatova, N. V. (2004). *Spravochnik po botanicheskoi mikrotekhnike. Osnovy i metody* [Handbook of Botanical Microtechnology. Basics and Methods]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta. [in Russian].
- [15] Hajibagheri, M. A. N. (1999). *Electron Microscopy Methods and Protocols*. Vol. 117. Totowa, NJ: Human Press Inc.



## Isoform profile of NOS enzyme in structure of rats' solitary-vagal complex in arterial hypertension of various origin

M. V. Danukalo<sup>\*B,C,D</sup>, O. V. Hancheva<sup>A,E,F</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**The aim** of this study was to characterize the nitric oxide isoforms profile in rats' nucleus tractus solitarii (NTS) and dorsal motor nucleus (DMN) of vagus nerve in arterial hypertension (AH) of various origin (essential (EAH) – rats of SHR line, and endocrine-salt AH).

**Materials and methods.** The study was performed on 30 aged male rats. Among them, 20 Wistar rats were divided into two groups – control (10 rats) and 10 rats with simulated endocrine-salt AH (ESAH) and 10 SHR rats. An immunohistochemical method was used to study the of nitric oxide synthase isoforms expression features in DMN and NTS. The following parameters were determined: the content of immunoreactive material (IRM) for the studied peptides ( $U_{\mu}$ ), the relative area of the IRM (%) and the IRM concentration in  $1 \mu\text{m}^2$  ( $U_{\mu}/\mu\text{m}^2$ ).

**Results.** It was found that in rats with both models of AH, the expression indices of all three nitric oxide synthase (NOS) isoforms in the studied structures increased. In our opinion, this is due to the activation of the studied structures in AH conditions. This must be considered as an important element of high blood pressure compensating. It is achieved through the implementation by a complex of mechanisms like reducing of the sympathetic tone and increasing of the parasympathetic tone by activating a system of secondary messengers; improving neurotrophs due to the high activity of constitutive NOS isoforms; iNOS-mediated NO overproduction, as a factor in compensating for its bioavailability in conditions of local ischemia in AH.

**Conclusions.** Regardless of the AH etiopathogenesis in both experimental groups, the expression of all three NOS isoforms increases in the DMN and NTS structures. In rats with EAH in the DMN and NTS structures, the expression indices of NOS isoforms have their own characteristics. So in the first structure, the largest changes in the indices of the immunoreactive material content and concentration are observed for eNOS, and the relative area for iNOS. At the same time, in the NTS structure, the largest changes in the content indices are observed for iNOS, and the concentration and relative area for eNOS. In rats with ESAH in the DMN structure, the highest changes in the indices of IRM content and concentration are observed for the endothelial isoform of NOS, and the relative area – for inducible. In the NTS structure, the IRM content changed the most for nNOS, and the concentration and relative area for iNOS.

### Ізоформний профіль ферменту NOS у структурі солітарно-вагального комплексу щурів при артеріальній гіпертензії різного генезу

М. В. Данукало, О. В. Ганчева

**Мета роботи** – дати характеристику ізоформного профілю синтази оксиду азоту (NOS) у структурах ядра солітарного тракту (ЯСТ) і дорсального моторного ядра (ДМЯ) щурів при артеріальній гіпертензії (АГ) різного генезу (есенціальній – ЕАГ) – щури лінії SHR, та ендокринно-сольовій АГ.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на статевозрілих 30 щурах-самцях, серед них – 20 тварин лінії Wistar, яких поділили на дві групи: контроль (10 щурів) і 10 щурів зі змодельованою ендокринно-сольовою АГ (ЕСАГ), 10 щурів лінії SHR – із генетично детермінованою АГ. Для дослідження особливостей експресії ізоформ NOS у ДМЯ та ЯСТ використовували імуногістохімічний метод. Визначали параметри: вміст імунореактивного матеріалу (ІРМ) до досліджуваних пептидів ( $О_{\mu}$ ), відносну площу ІРМ (%) і концентрацію досліджуваної речовини в  $1 \mu\text{m}^2$  ( $О_{\mu}/\mu\text{m}^2$ ).

**Результати.** Протягом дослідження встановили, що в щурів обох моделей з АГ показники експресії всіх трьох ізоформ NOS у досліджуваних структурах збільшуються. На нашу думку, це пов'язано з активацією структур, що дослідили, під час АГ. Це необхідно розглядати як важливий елемент компенсації підвищеного артеріального тиску, який здійснюється внаслідок реалізації комплексу механізмів: зниження тону симпатичної нервової системи та підвищення тону парасимпатичної нервової системи шляхом активації нейрорегуляторних програм корекції судинного тону через систему вторинних месенджерів; поліпшення нейротрофіки внаслідок високої активності конститутивних ізоформ NOS; iNOS-опосередкованої гіперпродукції NO як фактора компенсації його біодоступності в умовах локальної ішемії під час АГ.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198141>

UDC 616.12-008.331.1:616.831.9:612.822.015.1]-092.9:599.323.4  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198141

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 78–83

**Key words:** nitric oxide synthase, nucleus of the solitary tract, dorsal motor nucleus, brain stem, hypertension, rats.

\*E-mail: danukalo@zsmu.pp.ua

Received: 04.11.2019 // Revised: 09.12.2019 // Accepted: 12.12.2019

**Висновки.** Незалежно від етіопатогенезу АГ в обох експериментальних групах у структурах ДМЯ та ЯСТ збільшується експресія всіх трьох ізоформ NOS. У щурів з ЕАГ у структурі ДМЯ та ЯСТ показники експресії ізоформ NOS мають особливості. Так, у першій структурі найбільші зміни показників вмісту та концентрації ІРМ спостерігали для eNOS, а відносної площі – для iNOS. У структурі ЯСТ найбільші зміни показників вмісту визначили для iNOS, а концентрації та відносної площі – для eNOS. У щурів з ЕСАГ у структурі ДМЯ найбільші зміни вмісту та концентрації визначили для ендотеліальної ізоформи NOS, а відносної площі – для індукційної. У структурі ЯСТ вміст ІРМ найбільше змінився для nNOS, а концентрація та площа – для iNOS.

**Ключові слова:** синтаза оксиду азоту, ядро солітарного тракту, дорсальне моторне ядро, стовбур мозку, артеріальна гіпертензія, щури.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 78–83**

### **Изоформный профиль фермента NOS в структуре солитарно-вагального комплекса крыс при артериальной гипертензии различного генеза**

М. В. Данукало, О. В. Ганчева

**Цель работы** – дать характеристику изоформного профиля синтазы оксида азота (NOS) в структурах ядра солитарного тракта (ЯСТ) и дорсального моторного ядра (ДМЯ) крыс при артериальной гипертензии (АГ) различного генеза (эссенциальной – ЭАГ) – крысы линии SHR, и эндокринно-солевой АГ.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на половозрелых 30 крысах-самцах, среди которых 20 животных линии Wistar, поделенные на две группы: контроль (10 крыс) и 10 крыс с смоделированной эндокринно-солевой АГ (ЭСАГ), 10 крыс линии SHR – с генетически детерминированной АГ. Для исследования особенностей экспрессии изоформ NOS в ДМЯ и ЯСТ использовали иммуногистохимический метод. Определяли параметры: содержание иммунореактивного материала (ИРМ) к исследуемым пептидам ( $E_{d,if}$ ), относительную площадь ИРМ (%) и концентрацию исследуемого вещества в 1  $\mu\text{км}^2$  ( $E_{d,if}/\mu\text{км}^2$ ).

**Результаты.** В ходе исследования установили, что у крыс обеих моделей с АГ показатели экспрессии всех трех изоформ NOS в изучаемых структурах увеличиваются. По нашему мнению, это связано с активацией этих структур при АГ. Это необходимо рассматривать как важный элемент компенсации повышенного АД, который осуществляется за счет реализации комплекса механизмов: снижения тонуса симпатической нервной системы и повышения тонуса парасимпатической нервной системы путем активации нейрорегуляторных программ коррекции сосудистого тонуса через систему вторичных мессенджеров, улучшения нейротрофики за счет высокой активности конститутивных изоформ NOS; iNOS-опосредованной гиперпродукции NO как фактор компенсации его биодоступности в условиях локальной ишемии при АГ.

**Выводы.** Вне зависимости от этиопатогенеза АГ в обеих экспериментальных группах в структурах ДМЯ и ЯСТ увеличивается экспрессия всех трех изоформ NOS. У крыс с ЭАГ в структуре ДМЯ и ЯСТ показатели экспрессии изоформ NOS имеют особенности. Так, в первой структуре наибольшие изменения показателей содержания и концентрации ИРМ отмечены для eNOS, а относительной площади – для iNOS. В структуре ЯСТ наибольшие изменения показателей содержания установлены для iNOS, а концентрации и относительной площади – для eNOS. У крыс с ЭСАГ в структуре ДМЯ наибольшие изменения содержания и концентрации отмечены для эндотелиальной изоформы NOS, а относительной площади – для индукционной. В структуре ЯСТ содержание ИРМ наиболее изменилось для nNOS, а концентрация и площадь – для iNOS.

**Ключевые слова:** синтаза оксида азота, ядро солитарного тракта, дорсальное моторное ядро, ствол мозга, артериальная гипертензия, крысы.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 78–83**

Arterial hypertension (AH) is characterized by a variety of etiological factors and multicomponent links of pathogenesis. Most researchers agree that its development is based on disturbances in the functioning of blood pressure (BP) regulation systems [1]. The most important BP coordinators are brainstem structures, as primary analyzers of the afferent information about the condition of vascular tone. Moreover, they provide an efferent response that supports BP homeostasis in the case of its change. These structures, first of all, are the nucleus of the solitary tract (NTS) and the dorsal motor nucleus (DMN) n. vagus. They regulate BP by activating a number of reflexes; the most important of them is the baroreflex. In this context, NTS is considered as an important afferent link, while DMN is an efferent component [2]. So, it is logical to assume that a change in the NTS and DMN functional state will be displayed on the BP regulation.

It has been established today that gaseous transmitters act as important regulators of the neurons' functional activity. The most studied of them is nitrogen monoxide (NO). A number

of researchers have already demonstrated disturbances in the NO system in the BP regulatory centers of the brain in AH. It was found that they are associated with both quantitative and qualitative features of NO systems' components (presence of substrate, isoform profile of the enzyme, bioavailability of NO) [3,4]. Unfortunately, the process of directly determining NO amount in tissues is expensive and time-consuming. Therefore, indirectly, the NO amount in tissues can be measured by the level of nitric oxide synthase (NOS) isoforms expression. It is proved that each isoform is involved in the implementation of a certain complex of NO effects. The nitrogen monoxide produced by the endothelial isoform of NOS leads to vasodilation, inhibition of aggregation and adhesion of platelets and leukocytes, activation of endothelial progenitor cells, stimulation of angiogenesis; neuronal isoform – regulates synaptic transmission, acts as a neuroprotector and neurotransmitter; inducible isoform – to the production of a large number of free radicals and their mediated cytotoxicity.

In this regard, it can be argued that in order to obtain a holistic picture of NO-dependent processes, it is important to study the entire NOS isoform profile in the structures under study. All three NOS isoforms were found in NTS and DMN [6], but data about the features of their expression in brainstem regulatory centers in AH are insufficient.

## Aim

Therefore, the aim of this work was to characterize the NOS isoform profile in rats' NTS and DMN structures in arterial hypertension of various origins.

## Materials and methods

The study was performed on 20 mature male Wistar rats and 10 male rats of the SHR line (generally accepted model of essential AH (EAH) in humans [7], mean weight –  $249.9 \pm 12.0$  g). 10 male Wistar rats were in a control group (mean weight –  $187.2 \pm 6.3$  g), in other 10 we modeled endocrine-saline hypertension (ESAH), which is analogue of endocrine-associated AH in humans (mean weight –  $263.7 \pm 7.2$  g).

The rats used in the study were obtained from the nursery "Biomodelservice" Kyiv. The experimental part of the study was carried out in accordance with the "General Ethical Principles of Animal Experiments" (Ukraine, 2001), which are adjusted with the statement of Europe Parliament Council 2010/63EU and Council from 22 of September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ESAH was modeled by intraperitoneal injection of medication prednisolone (30 days, 2 times a day, 7.00 am – 2 mg/kg, 8.00 pm – 4 mg/kg, with forced intake of 5 ml of a 2.3 % solution of NaCl) [8]. To measure BP, the animal is housed in special immobilization boxes located on a platform, which is heated and constantly maintains a constant temperature of 37–39 °C. The peculiarity of the boxes is that they are light-tight. This minimizes the additional irritation and shaking of the animal. The blood pressure measurement procedure is carried out in absolute silence. The average time to register BP is 3–7 minutes. During this time it is possible to take 3–5 preliminary measurements and 3–5 control measurements. The unit automatically calculates systolic, diastolic pressures and heart rates [9]. BP indices in the control were  $110/75 \pm 5$  mmHg; in EAH –  $165/100 \pm 5$  mmHg, ESAH was  $155/90 \pm 5$  mmHg.

The object of the study was the brain stem of experimental animals. Decapitation was performed under thiopental anesthesia (40 mg/kg intraperitoneally). Topographic identification of the NTS and DMN structures was carried out with the help of stereotaxic rat brain atlas [10].

Histochemical processing for immunohistochemical examination of NTS and DMN structures was conducted in a next way. After decapitation immediately, within 2–3 minutes, the brain was removed and it was placed for 20 hours in a Buen solution which was prepared ex tempore from a saturated aqueous solution of picric acid (1.2 %), concentrated formal-

dehyde (35–40 %) and glacial acetic acid in a ratio of 15 : 5 : 1, respectively. After 20 hours of fixation, the brain was subjected to 2 hours of washing under cold running water to wash out picric acid. The procedure was followed by dehydration of the organ in ascending concentrations of ethanol, namely: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, 100 % -1, 100 % -2, then in solutions: ethanol 100 % + chloroform 2 : 1, ethanol 100 % + chloroform 1 : 1, ethanol 100 % + chloroform 1 : 2, chloroform, chloroform + paraplast (MkCormick, USA) 1 : 3 (T = +37 °C), placed in liquid for 1 hour paraplast (MkCormick, USA) (T = +56 °C) and then placed in paraplast blocks.

The expression of NOS isoforms was studied by an immunohistochemical method. All antibodies used were diluted 1 : 200 (Santa Cruz Biotechnology, USA). Serial 7  $\mu$ m brain stem sections after above described histochemical processing were incubated with rabbit IgG to nNOS, with rabbit IgG to eNOS, with mouse IgG to iNOS conjugated to FITC. Then, secondary murine anti-rabbit IgG antibodies conjugated with FITC were applied to glasses coated with primary IgG to nNOS and eNOS (after 3 times washing in phosphate buffer solution) and placed in a mixture of glycerol / phosphate buffer (9 : 1).

Specificity control was carried out by applying blocking peptides corresponding to primary antibodies. Further stages of immunohistochemical staining were carried out similarly to the method described above [11].

Immunofluorescence studies of brainstem sections prepared by the above-described method were performed in the ultraviolet spectrum using a 38 HE filter (Zeiss, Germany) on AxioImager-M2 microscope (Zeiss, Germany) through a sensitive camera AxioCam-5HRm (Zeiss, Germany). Images obtained in this way were processed interactively, with a determination of the zone corresponding to an NTS and DMN with statistically significant fluorescence. In the selected zone of interest, the content ( $U_{ir}$ ), relative area of the immunoreactive material (IRM) (%) and the concentration of the studied NOS isoform in 1  $\mu$ m<sup>2</sup> ( $U_{if}/\mu$ m<sup>2</sup>) were determined. The microphotographs of the NTS and DMN were processed using the image analysis program – Image J [12]. To determine the reliability of the differences in the samples studied, the Student's test and, if necessary, the Whitney-Mann criterion were used, respectively. Differences were considered significant for  $P < 0.05$  [13].

## Results

A comparative analysis of NOS isoforms expression indices in the DMN structure showed significant differences between the control and experimental groups. Thus, nNOS expression values showed that in EAH rats, the content, concentration and relative area of the IRM were higher than the control values by 34.4 %, 30.5 %, and 18.0 %, respectively. At the same time, in ESAH rats only the content and concentration of IRM to nNOS were significantly higher by 70.9 % and 13.0 %, respectively (Table 1).

A comparison of nNOS expression values in animals of experimental groups with AH showed their different directions. Thus, in ESAH rats, compared to EAH rats, a significantly higher IRM content was noted by 27.1 %, but significantly



**Table 1.** Parameters of NOS isoforms expression in the DMN structure of experimental animals (M ± m)

Experimental groups	Content of IRM (Unit <sub>ir</sub> )	Concentration of IRM (U <sub>ir</sub> /m <sup>2</sup> )	Relative area of the IRM (%)
nNOS			
Control	244.24 ± 10.65	59.88 ± 1.38	45.74 ± 1.30
EAH	328.41 ± 17.36*	78.19 ± 2.34*	54.00 ± 0.63*
ESAH	417.56 ± 14.03**	67.67 ± 1.06**	44.94 ± 0.56#
iNOS			
Control	266.43 ± 11.78	57.24 ± 1.21	44.64 ± 1.11
EAH	375.57 ± 12.69*	73.89 ± 1.08*	54.20 ± 0.75*
ESAH	447.28 ± 13.86**	64.38 ± 0.62**	48.42 ± 0.56**
eNOS			
Control	269.38 ± 10.92	57.45 ± 1.33	45.27 ± 1.02
EAH	517.99 ± 14.45*	75.66 ± 0.96*	54.99 ± 0.61*
ESAH	470.36 ± 14.09**	67.09 ± 0.99**	44.43 ± 0.73#

\*: significant difference in parameters (P < 0.05) of rats of the experimental groups in relation to the control; #: significant difference in parameters (P < 0.05) of rats between groups with experimental arterial hypertension.

**Table 2.** Parameters of NOS isoforms expression in the NTS structure of experimental animals (M ± m)

Experimental groups	Content of IRM (Unit <sub>ir</sub> )	Concentration of IRM (U <sub>ir</sub> /m <sup>2</sup> )	Relative area of the IRM (%)
nNOS			
Control	282.30 ± 10.47	64.17 ± 1.31	44.52 ± 1.08
EAH	399.76 ± 13.82*	77.55 ± 1.80*	53.47 ± 0.56*
ESAH	480.31 ± 13.74**	67.60 ± 0.60**	45.52 ± 0.47#
iNOS			
Control	308.95 ± 12.84	58.11 ± 1.23	45.03 ± 1.10
EAH	473.81 ± 11.25*	73.60 ± 0.90*	52.48 ± 0.58*
ESAH	467.31 ± 12.06*	63.97 ± 0.75**	50.25 ± 0.67**
eNOS			
Control	398.32 ± 10.75	61.82 ± 1.04	42.21 ± 1.07
EAH	486.00 ± 12.26*	79.13 ± 0.95*	51.93 ± 0.60*
ESAH	537.98 ± 14.27*	64.86 ± 0.85**	45.62 ± 0.61**

\*: significant difference in parameters (P < 0.05) of rats of the experimental groups in relation to the control; #: significant difference in parameters (P < 0.05) of rats between groups with experimental arterial hypertension.

lower concentration by 13.45 % and the relative area of the IRM by 16.7 %, respectively (Table 1).

In AH groups, the indices of iNOS expression significantly increased in comparison with normotensive control. So, in EAH animals, the IRM content to iNOS was higher by 40.9 %, the IRM concentration – by 29.0 %, and the relative area – by 21.4 %. The iNOS expression indices in ESAH group in comparison to the control were significantly higher: content by 67.8 %; concentration – 12.4 %, relative area – by 8.9 %. A comparative analysis of data between AH groups showed a similar change with nNOS values. At the same time, in the ESAH group in comparison with EAH, with significant predominance of the IRM content to iNOS by 19 %, lower concentrations were observed by 12.8 % and the relative area of the IRM by 10.6 % (Table 1).

The eNOS expression data in DMN structure of experimental animals showed that in EAH rats all studied parameters were significantly higher than the values of normotensive control. The content of IRM to eNOS was higher by 92.2 %, the concentration of IRM – by 31.7 %, the relative area of the IRM – by 11.9 %. In ESAH group, the content of IRM to eNOS in the DMN structure of was by 74.6 % higher, the concentration – by 16.7 % higher, and the relative area did not significantly differ from the control values. When comparing the parameters of the experimental groups with AH, it was found that absolutely all studied parameters of enzyme isoforms expression in animals with ESAH were significantly lower than the values of rats with EAH. The IRM content was

9.2 % lower, the concentration – 11.3 %, and the relative area – 19.2 % (Table 1).

The next stage was the study of the above-described parameters of the NOS isoforms expression in NTS structure. They are shown in Table 2.

Studied indices of nNOS expression in the EAH group of rats were significantly higher than the values of normotensive animals. Thus, the IRM content to nNOS exceeded by 41.6 %, the concentration – by 20.9 %, and the relative area of the IRM to isoform – by 20.1 %. At the same time, in ESAH rats, only the IRM content and concentration to nNOS were significantly higher by 70.1 % and 5.3 %, respectively. Differences between AH groups in nNOS expression indices in NTS structure were found to be interesting. ESAH animals in comparison with EAH showed significantly lower values of the IRM concentration and relative area to the studied enzyme by 12.8 % and 15.1 %, respectively. Moreover, the nNOS content in the NTS structure of ESAH rats was significantly higher by 20.1 % compared with EAH rats (Table 2).

In the NTS structure in both experimental AH groups in relation to the control group, the iNOS expression indices were significantly higher. So, in EAH rats, the content, concentration and relative area of the IRM to iNOS were higher by 53.3 %, 26.6 %, and 16.5 %, respectively. In ESAH animals, the prevalence of expression values relative to the control was 51.2 %, 10.1 %, 11.6 %, respectively. Comparison between AH groups showed, that in ESAH animals in relation to the EAH group, only the IRM concentration and area to iNOS were significantly lower by 13.1 % and 4.2 %, respectively (Table 2).

Indices of eNOS expression in EAH rats showed significantly higher digital values compared to the control. So, the content of eNOS in the NTS structure was 22 % higher, the concentration – 28 %, the relative area – 23 %. Similar parameters in ESAH rats showed differences from the control values by 35 % higher content, concentration – 4.9 %, and relative area – 8 %. Intergroup differences were also found during the analysis of eNOS expression data. It was found that the concentration and relative area of the IRM to eNOS in ESAH animals compared with EAH animals was significantly lower by 18 % and 12 %, respectively, and the content was 10.7 % higher (Table 2).

## Discussion

The data obtained in the study indicate that in the DMN and NTS structures in AH an increase in the expression of all 3 NOS isoforms is observed. And it has no dependence on the etiopathogenetic mechanisms of AH occurrence. At the same time, the increased content of NOS isoforms reflects the state of the nitrogen monoxide system as a whole and indicates its high activity in AH. The revealed high values of their indices in DMN and NTS in animals of both experimental AH models most likely indirectly indicate an increase in functional activity. It can be realized due to increased vascularization and neurotransmission. The result of the increased activity of DMN neurons will be an increase in the vagal effects. At the same time an increase of NTS functional activity leads to the implementation of a baroreflex response to a systemic

BP increase, which contributes to its decrease. Moreover, the increased expression of three NOS isoforms, which will result in a significant NO content increase, becomes one of the key factors in progressive neurodegeneration in AH [14].

The NO-dependent mechanism of a change in the functional activity of neurons has been described quite well in the studies. It was shown in them that under NO influence in sympathetic neurons, cGMP inhibits cAMP, increasing its hydrolysis by PDE2A phosphodiesterase. This causes a decrease in cAMP-dependent phosphorylation of calcium channels and inhibition of neurotransmission. Whereas in parasympathetic neurons, NO, indirectly through cGMP, inhibits PDE3 phosphodiesterase, as a result, cAMP hydrolysis, on the contrary, decreases. This leads to increased cAMP-dependent phosphorylation of calcium channels and promotes the release of acetylcholine [5,15]. The result of increased DMN neurons activity will be an increase in the vagal effect, while NTS is the implementation of a baroreflex response to a systemic BP increase, which contributes to its decrease.

Evidence of the dependence of the NO effect from structure functional activity was obtained by Ogawa et al. It was shown that in NTS NO potentiates the release of glutamate by neurons [16], thus enhancing the baroreflex response to increased BP.

No less interesting was the research of the relationship between the nNOS expression and the affinity of the imidazoline NTS receptors. Thus, it was experimentally found that inhibition of nNOS violates the central hypotensive effect of clonidine and relinidin. As a result of a decrease in the local formation of NO, the affinity of the imidazoline receptors decreases, resulting in an increase in the activity of the sympathetic nervous system and increased secretion of catecholamines [17]. While an increase in the NO content as a result of high expression of the enzymes that form it, it is necessary to consider it as one of the hypotensive mechanisms of the central regulation of blood pressure.

Another possible reason for the increased activity of the NO system may be the low bioavailability of nitrogen oxide, and together with its high values, it become one of the components of progressive neurodegeneration in AH. So, in a number of studies, it was shown that in AH, the bioavailability of NO decreases due to increased generation of superoxide radicals. Last ones' formation can be enhanced by an increased amount of angiotensin II, which contributes to the activation of NADPH-oxidase, and excessive iNOS activity with the formation of peroxynitrite [18,19]. This may explain the increased expression of iNOS established in the work in the DMN and NTS structures. iNOS, as a calcium-independent isoform of the NOS in ischemic condition, becomes the main source of NO for the full functioning of neurons in AH, but due to its low bioavailability and large amount, the implementation of its physiological effects is impaired, and its metabolites become damage factors.

Summarizing, we can say that the high activity of the NO system in DMN and NTS in AH should be considered as an important element of compensating for increased BP, which is realized through a set of mechanisms: reducing of the sympathetic tone and increasing parasympathetic tone

due to activating neuroregulatory programs for correcting vascular tone through a system of secondary messengers; improvement of neurotrophs due to the high activity of constitutive NOS isoforms; iNOS-mediated overproduction of NO, as a factor in compensating for its bioavailability in conditions of local ischemia in AH, but also the pathogenetic factor of progressive neurodegeneration in hypertension.

## Conclusions

Based on the study, the following conclusions can be made:

1. Regardless of the etiopathogenesis of arterial hypertension in both experimental groups the expression of all three NOS isoforms increases in the DMN and NTS structures

2. In EAH rats in the DMN and NTS structure, the expression indices of NOS isoforms have their own characteristics. So in the first structure, the largest changes in the indices of the IRM content and concentration are observed for eNOS, and the relative area for iNOS. At the same time, in the NTS structure, the largest changes in the IRM content are observed for iNOS, and the concentration and relative area for eNOS.

3. In ESAH rats in the DMN structure, the highest changes in the indices of IRM content and concentration are observed for the endothelial isoform of NOS, and the relative area for inducible. In the NTS structure, the IRM content changed the most for nNOS, and the concentration and relative area for iNOS.

## Funding

This study is a part of Zaporizhzhia State Medical University research work: "The role of hypothalamic and brain stem peptidergic structures in the pathogenesis of arterial hypertension" (State registration number 0117U002579).

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

Danukalo M. V., Assistant of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Данукало М. В., асистент каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Данукало М. В., ассистент каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ганчева О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Grassi, G., Mark, A., & Esler, M. (2015). The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 976-990. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303604>
- [2] Jamali, H. K., Waqar, F., & Gerson, M. C. (2017). Cardiac autonomic innervation. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(5), 1558-1570. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0725-7>
- [3] Wang, Y. T., & Golledge, J. (2013). Neuronal Nitric Oxide Synthase and Sympathetic Nerve Activity in Neurovascular and Metabolic Systems. *Current Neurovascular Research*, 10(1), 81-89. <https://doi.org/10.2174/156720213804805963>
- [4] Olivenza, R., Moro, M. A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Fernandez, A. P., Rodrigo, J., Bosca, L., & Leza, J. C. (2000). Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. *Journal of Neurochemistry*, 74(2), 785-791. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740785.x>
- [5] Forstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829-837. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- [6] Krowicki, Z. K., Sharkey, K. A., Serron, S. C., Nathan, N. A., & Hornby, P. J. (1997). Distribution of nitric oxide synthase in rat dorsal vagal complex and effects of microinjection of nitric oxide compounds upon gastric motor function. *Journal of Comparative Neurology*, 377(1), 49-69. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19970106\)377:1<49::aid-cne6>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19970106)377:1<49::aid-cne6>3.0.co;2-j)
- [7] Dornas, W. C., & Silva, M. E. (2011). Animal models for the study of arterial hypertension. *Journal of Biosciences*, 36(4), 731-737. <https://doi.org/10.1007/s12038-011-9097-y>
- [8] Kolesnyk, Y. M., Hancheva, O. V., Abramov, A. V., Ivanenko, T. V., Tyschenko, S. V., Kuzio, N. V. (2015). *Sposib modelivannia sympotamtychnoi arterialnoi hipertenzii u dribnykh hryzuniiv [Method for modeling symptomatic hypertension in rodents]*. Ukraine Patent UA 102234. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://base.uip.org/search-INV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=217097>
- [9] Kolesnyk, Y. M., Hancheva, O. V., Abramov, A. V., Kolesnyk, M. Y., Ivanenko, T. V., Tishchenko, S. V., Danukalo, M. V., & Fedotova, M. I. (2017). Sovremennye podkhody i novye metodicheskie vozmozhnosti v ocenke funktsional'nogo sostoyaniya melkikh laboratornykh zhivotnykh [Modern approaches and new methodological possibilities in the functional state of small laboratory animals assessing]. *Pathologia*, 14(3), 364-370. [in Russian] <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118770>
- [10] Paxinos, G. & Watson, C. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, New York.
- [11] Kumar, G., & Rudbeck, L. (2009). *Immunohistochemical staining methods*. Educational Guide. 5th ed. Carpinteria, California: Dako North America.
- [12] Ferreira, T. & Rasband, W. (2012). ImageJ User Guide-IJ1.46r. Retrieved from <http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide>
- [13] Zaitsev, V. M., Lifyandskii, V. G., & Marinkin, V. I. (2003). *Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied medical statistics]*. Sankt-Peterburg: Foliant. [in Russian].
- [14] Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., & Stella, A. M. G. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(10), 766-775. <https://doi.org/10.1038/nrn2214>
- [15] Herring, N., Zaman, J. A. B., & Paterson, D. J. (2001). Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal neurotransmission and bradycardia via a cGMP pathway. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 281(6), H2318-H2327.
- [16] Ogawa, H., Mizusawa, A., Kikuchi, Y., Hida, W., Miki, H., & Shirato, K. (1995). Nitric-oxide as a retrograde messenger in the nucleus-tractus-solitarii of rats during hypoxia. *Journal of Physiology-London*, 486(2), 495-504. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020828>
- [17] Sy, G. Y., Bruban, V., Bousquet, P., & Feldman, J. (2001). Nitric oxide and central antihypertensive drugs – One more difference between catecholamines and imidazolines. *Hypertension*, 37(2), 246-249. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.246>
- [18] Mollnau, H., Wendt, M., Szocs, K., Lassegue, B., Schulz, E., Oelze, M., Li, H. G., Bodenschatz, M., August, M., Kleschyov, A. L., Tsilimigias, N., Walter, U., Forstermann, U., Meinertz, T., Griendling, K., & Munzel, T. (2002). Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circulation Research*, 90(4), E58-E65. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000012569.55432.02>
- [19] Moreira, J. D., Pernomian, L., Gomes, M. S., Moreira, R. P., do Prado, A. F., da Silva, C., & de Oliveira, A. M. (2016). Enhanced nitric oxide generation from nitric oxide synthases as the cause of increased peroxynitrite formation during acute restraint stress: Effects on carotid responsiveness to angiotensinergic stimuli in type-1 diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 783, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.050>



# Prediction of biological activity of spiroquinazolone derivatives as protein kinase inhibitors FGFR1 and CK2

O. K. Farat<sup>ID C,D,E</sup>, S. A. Varenichenko<sup>\*A-E</sup>, V. I. Markov<sup>E,F</sup>

Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**The purpose.** The search for FGFR1 and CK2 protein kinase inhibitors were performed among spiroquinazolone derivatives using receptor-oriented virtual screening and *in vitro* biochemical testing using the human CK2 kinase domain.

**Materials and methods.** The docking was performed at ATP binding sites for protein kinases CK2 and FGFR1 using the Autodock4 program. The inhibitory activity of the studied compounds against the protein kinase CK2 was determined by the inclusion of a phosphate group-containing radioactive <sup>32</sup>P in the peptide substrate when it was phosphorylated by the kinase in the presence of  $\gamma$ -<sup>32</sup>P-ATP.

**Results.** Testing results for the selected compounds showed that when added to an IC<sub>50</sub> concentration of 10  $\mu$ M, the protein kinase residual activity was more than 45 %.

**Conclusions.** The results of the analysis of LogP and LogS indicated that the optimization of spiroquinazolone derivatives should be carried out in the direction of increasing the hydrophobicity of these compounds.

## Прогноз біологічної активності похідних спірохіназолонів як інгібіторів протеїнкіназ FGFR1 і CK2

О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. І. Марков

**Мета роботи** – пошук інгібіторів протеїнкіназ FGFR1 і CK2 серед похідних спірохіназолонів за допомогою рецепторно-орієнтованого віртуального скринінгу та біохімічного тестування *in vitro*, використовуючи кіназний домен CK2 людини.

**Матеріали та методи.** Докінг виконали в АТФ-зв'язувальні сайти протеїнкіназ CK2 та FGFR1 за допомогою програми Autodock4. Інгібувальну активність досліджуваних сполук щодо протеїнкінази CK2 визначали за включенням фосфатної групи, що містить радіоактивний <sup>32</sup>P, у пептидний субстрат при його фосфорилуванні кіназою за наявності  $\gamma$ -<sup>32</sup>P-АТФ.

**Результати.** Результати тестування серед обраних сполук показали, що при їх додаванні в концентрації IC<sub>50</sub> 10  $\mu$ M залишкова активність протеїнкінази становить понад 45 %.

**Висновки.** Результати аналізу показників LogP і LogS дають змогу зробити висновок, що оптимізацію похідних спірохіназолонів потрібно здійснювати в напрямі збільшення гідрофобності цих сполук.

**Ключові слова:** похідні спірохіназолонів, інгібітори протеїнкіназ, рецепторно-орієнтований віртуальний скринінг, біохімічні процеси, *in vitro* методи.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 84–90**

## Прогноз биологической активности производных спирохинозолонов в качестве ингибиторов протеинкиназ FGFR1 и CK2

О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. И. Марков

**Цель работы** – поиск ингибиторов протеинкиназ FGFR1 и CK2 среди производных спирохинозолонов с помощью рецепторно-ориентированного виртуального скрининга и биохимического тестирования *in vitro* с использованием киназного домена CK2 человека.

**Материалы и методы.** Докинг проводили в АТФ-связывающие сайты протеинкиназ CK2 и FGFR1 с помощью программы Autodock4. Ингибирующая активность исследованных соединений относительно протеинкиназы CK2 определена по включению фосфорной группы, содержащей радиоактивный <sup>32</sup>P, в пептидный субстрат при его фосфорилировании киназой в присутствии  $\gamma$ -<sup>32</sup>P-АТФ.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198175>

UDC 547.834.1:547.856.1  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198175

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 84–90**

**Key words:** spiroquinazolone derivatives, protein kinase inhibitors, receptor-oriented virtual screening, techniques *in vitro*, biochemical phenomena.

**\*E-mail:** svetlanavarenichenko@gmail.com

Received: 16.09.2019 // Revised: 12.11.2019 // Accepted: 29.11.2019

**Результаты.** Результаты тестирования среди выбранных соединений показали, что при добавлении в концентрации  $IC_{50}$  10  $\mu$ M остаточная активность протеинкиназы составляет 45 %.

**Выводы.** Результаты анализа показателей LogP и LogS позволяют сделать вывод: оптимизацию производных спирохиназолонов необходимо проводить в направлении увеличения гидрофобности этих соединений.

**Ключевые слова:** производные спирохиназолонов, ингибиторы протеинкиназ, рецепторно-ориентированный виртуальный скрининг, биохимические процессы, методы *in vitro*.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 84–90**

Among the important tasks of the modern science and pharmaceutical industry is the search and development of new biologically active compounds. The leading position is occupied by the search for highly effective drugs for cancer treatment [1,2].

An important target in the therapy of various cancers is the fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) [3] and the protein kinase CK2 [4]. FGFR1 plays a crucial role in the development of cancer by enhancing a point mutation or translocation. The increase or activation of FGFR1 has been reported in many cancers [5]. There is strong evidence that CK2 plays a role in the pathogenesis of cancer [6]. CK2 can regulate major cellular processes, many of which are deregulated in cancer cells. In particular, CK2 increases cell reproduction [7], cell growth [8] and cell survival [9], alters cell morphology [10], enhances cellular transformation, and promotes angiogenesis [11]. Given the role of FGFR1 and CK2 in the development and progression of cancer, these protein kinases have been selected for further receptor-oriented virtual screening as a molecular target.

Effective CK2 inhibitors have been found among various classes of chemical compounds [7,8], for example among coumarins [9], flavonoids [10], quinoline [11] and quinolone [12], pyrimidinones [13] and chromenone [14]. It is known that in the second stage of clinical studies, there is only one compound CXX4945 as an anticancer drug [15].

In this way, the search for effective inhibitors of the protein kinase FGFR1 and CK2 does not lose its relevance. Quinazalone derivatives are known for their biological activity in biomedical chemistry, in particular as one of the classes of receptor protein kinase inhibitors [16–20].

## Aim

To search for new low-molecular-weight inhibitors of protein kinase FGFR1 and CK2, virtual screening of a collection of compounds and biochemical testing of *in vitro* selected substances was performed among quinazalone derivatives.

## Materials and methods

**Molecular docking.** Receptor-based virtual screening was used to analyze the binding of the compound collection. Docking was performed at ATP-binding sites of protein kinases CK2 (database code RCSB 3NSZ – 1.30Å) та FGFR1 (database code RCSB 3GQI – 2.50Å), using Autodock4. The structures taken for docking were kinase domains in the active state.

Ligands were ranked by kinase domain binding energy. This was done using the Autodock4 scoring function. The Autodock4 scoring function estimated the free binding energy of the ligand with the receptor in kcal/mol, smaller values corresponded to more potent inhibitors. There was also information on the presence of hydrogen bonds between the ligand and the receptor, which were characteristic of known inhibitors of the protein kinases studied. The vast majority of inhibitors are characterized by the presence of hydrogen bonds with the hinge region of the kinase domain, which combines the N and C end domains and participates in the binding of the natural substrate – ATP. Hydrogen bonds with the conservative lysine, asparagine, and glutamine residues involved in the catalytic transfer of the phosphate group were also evaluated. It is also characteristic of many protein kinase inhibitors. A visual evaluation of the ligand at the binding site was performed to remove compounds having an unrealistic position on the ATP-binding site.

**Visual analysis.** A visual analysis of the results of molecular docking (interaction of compounds with the amino acid residues of CK2 and FGFR1 ATP-binding site) was carried out in the Discovery Studio Visualizer 4.0 (<http://accelrys.com/>).

**In vitro testing.** The total volume of the reaction mixture was 30  $\mu$ l. Initially, 0.5 ml of peptide substrate solution (RRRDDSDDDD (New England Biolabs), 135  $\mu$ M), 15.5 ml of water and 0.05  $\mu$ l of protein kinase solution (0.01 of relative protein kinase activity) were added to 3  $\mu$ l of reaction buffer (prepared by adding 200 mM of Tris-HCl (pH 7.5), 500 mM of KCl, 100 mM of  $MgCl_2$ ). Then, 1 ml of inhibitor was added at the desired concentration and after 3 minutes, the reaction was started by adding another 10 ml of 150  $\mu$ M of ATP solution, which also contained 1  $\mu$ Ci of  $\gamma$ -labeled  $^{32}P$  ATP, to 20 ml of the reaction mixture. The final concentration of ATP in the reaction mixture was 50 mCi/mmol. Incubation time was 30 min at 30 °C. The reaction was stopped by adding 8  $\mu$ l of 5 % phosphoric acid. The whole volume of the sample was transferred to *Whatman P81* phosphocellulose paper filters, which were washed with 0.75 % phosphoric acid three times for 5 min. The filters were dried and their radioactivity was measured on a PerkinElmerTri-Carb 2800-TR scintillation counter. A sample of 1  $\mu$ l of dimethyl sulfoxide (DMSO) was used as a negative control instead of the inhibitor. The degree of inhibition of protein kinase was determined by the ratio of  $^{32}P$  inclusion with the inhibitor and in its absence.

## Results

14 compounds were isolated for the protein kinase CK2 and FGFR1 with the least free binding energy according to the scoring function (Tables 1, 2) and the presence of hydrogen bonds with the corresponding amino acid residues,

which are characteristic of kinase inhibitors (Fig. 1, 2). These compounds were highly likely to be inhibitors of their respective receptors.

Compounds **1** and **8** were synthesized following a published method [21]. Authors have studied in detail the Mannich aminoalkylation reaction of 5',6',7',8'-tetra-

**Table 1.** The least free binding energy of compounds for the protein kinase FGFR1

№	Structure	Score	№	Structure	Score
1 <sup>21</sup>		-7.39	8 <sup>21</sup>		-6.73
2 <sup>22</sup>		-7.04	9 <sup>22</sup>		-6.63
3 <sup>23</sup>		-6.92	10 <sup>24</sup>		-6.54
4 <sup>24</sup>		-6.87	11 <sup>22</sup>		-6.5
5 <sup>25</sup>		-6.81	12 <sup>22</sup>		-6
6 <sup>26</sup>		-6.79	13 <sup>22</sup>		-5.84
7 <sup>22</sup>		-6.77	14 <sup>26</sup>		-5.74

hydro-1'H,3'H-spiro-[cyclohexane-1,2-quinazolin]-4'-one with primary amines containing different aliphatic and heterocyclic substituents. The structure of the aminoalkylation products **2** and **7** were proved by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and by elemental analysis. Heating the aminoalkylation products with a 10 % solution of hydrochloric acid gave the carboxamides **9**, **11–13** [22]. Compounds **3**, **5** and **10** were synthesized by the method described in literature [23–25].

The spectroscopic parameters agreed with those in the literature. Refluxing cyclohexanone-2-carboxamide with ammonium acetate and cyclopentanone in toluene with azeotropic distillation of water gives the spiran **6** and refluxing cyclohexanone-2-carboxamide with ammonium acetate – compound **14**. The structures of compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, mass spectra and elemental analysis [26].

The formation of two hydrogen bonds was due to the interaction of the oxygen atoms and the hydrogen atoms of the amide group of compound **3** (Fig. 1, Table 1) and

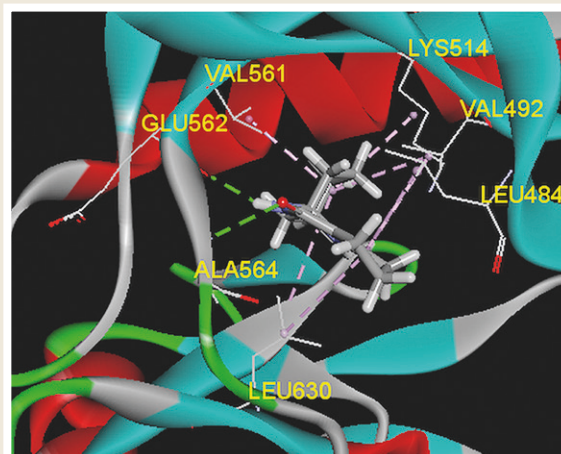


Fig. 1. Ligand complex of compound **3** (Table 1) at the ATP-binding site of receptor FGFR1 (model of the complex obtained by molecular docking, hydrogen bonds are shown in green dashed line).

Table 2. The least free binding energy of compounds for the protein kinase CK2

№	Structure	Score	№	Structure	Score
1		-7.52	8		-7.27
2		-7.2	9		-7.24
3		-9.09	10		-7.64
4		-6.86	11		-5.85
5		-7.08	12		-6.58

Cont. table 2

№	Structure	Score	№	Structure	Score
6		-7.1	13		-8.12
7		-7.3	14		-7.92

the amino acid residues GLU562 and ALA564. Compound **3** formed hydrophobic contacts with the amino acid residues LEU630, VAL561, LYS514.

Hydrogen atoms of the NH<sub>2</sub>-group of ligand **3** (Fig. 2, Table 2) and the amino acid residue GLU114 were involved in the formation of the hydrogen bond. Ligand **3** formed hydrophobic contacts with the amino acid residues ILE174, VAL66, LYS68.

The selected 14 compounds were tested *in vitro* using the human CK2 kinase domain. All potential inhibitors met Lipinski's rules [27].

The inhibitory activity of the studied compounds against the protein kinase CK2 was determined by the inclusion of a phosphate group containing incorporation of radiolabeled phosphate <sup>32</sup>P into a peptide substrate with its phosphorylation with the kinase in the presence of [γ-<sup>32</sup>P]ATP.

No more detailed studies were conducted for this sample because the residual protein kinase activity was more than 45 % when added to the selected compounds.

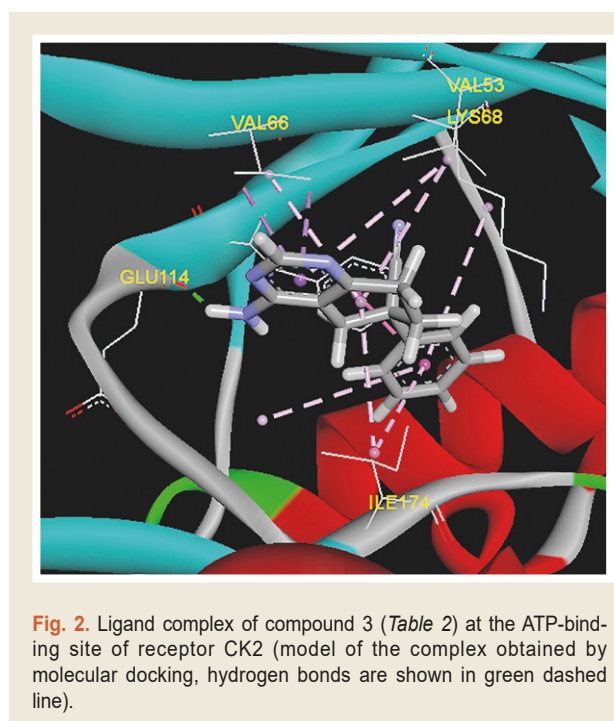
The materials added indicated the structures of the compounds and the residual activity of the protein kinase CK2 when added at a concentration (IC<sub>50</sub>, μM) of 10 μM (Table 3).

## Discussion

Biochemical tests showed that compound **1** was the most active. At a concentration of 10 μM **1**, it inhibited the activity of protein kinase by 21 %. This is not enough though, more than 50 % is required.

The average calculated LogP for the compounds tested was 1.74 and did not exceed 3 (compound **3**). The average value of LogS was -2.84, and its maximum value -4.2 was in compound **3**.

According to the analysis of the calculated indicators LogP and LogS, we can conclude that the optimization of spiroquinazolone derivatives should be carried out in the direction of increasing the hydrophobicity of these compounds. This, in turn, should improve the inhibitory activity of the compounds.

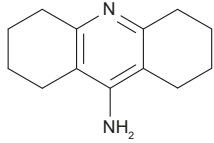
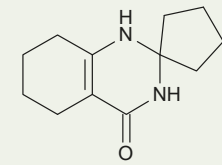
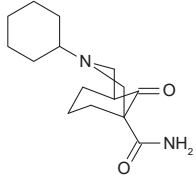
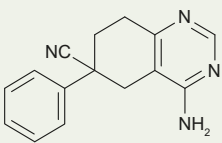
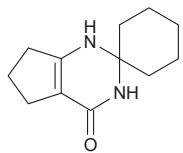
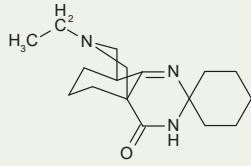
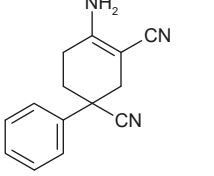
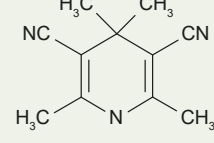
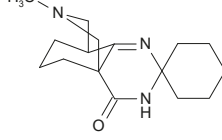


**Table 3.** The residual activity of the protein kinase CK2 for the structures of the compounds

id	MOLSTRUCTURE	MW	CLogP	CLogS	act, %
1		164.21	0.8	-1.5	79.31
2		272.35	1.6	-2.7	83.75



Cont. table 3

id	MOLSTRUCTURE	MW	CLogP	CLogS	act, %
3		202.3	3	-4.2	84.18
4		206.29	1.4	-2.1	86.31
5		264.37	1.9	-2.4	86.86
6		250.31	2.2	-4.1	91.78
7		206.29	1.4	-2.1	92.84
8		289.42	2.2	-3.2	93.17
9		223.28	1.7	-3.6	96.5
10		187.25	1.1	-2.4	98.73
11		275.4	1.8	-2.9	93.79

## Conclusions

As a result of receptor-oriented virtual screening of spiroquinazolone derivatives, 14 compounds have been selected for protein kinases CK2 and FGFR1. *In vitro* biochemical tests have shown that the residual protein kinase activity, when added to selected compounds, is more than 45 %. The results of the analysis of LogP and LogS have indicated that the optimization of spiroquinazolone derivatives should be carried out in the direction of increasing the hydrophobicity of these compounds.

## Acknowledgements

The authors thank Prof. Serhii Yarmoliuk from the Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine for the help in organization of virtual screening and biochemical testing.

**Conflicts of interest:** authors have no conflicts of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

Farat O. K., PhD, Researcher, Department of Technology of Organic Substances and Pharmaceuticals, Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3603-2720

Varenichenko S. A., PhD, Associate Professor, Department of Technology of Organic Substances and Pharmaceuticals, Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine.

Markov V. I., DSc, Professor, Department of Technology of Organic Substances and Pharmaceuticals, Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Фарат О. К., канд. хім. наук, науковий співробітник каф. технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна.

Варениченко С. А., канд. хім. наук, доцент каф. технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна.

Марков В. І., д-р хім. наук, професор каф. технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна.

## Сведения об авторах:

Фарат О. К., канд. хим. наук, научный сотрудник каф. технологии органических веществ и фармацевтических препаратов, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днипро, Украина.

Варениченко С. А., канд. хим. наук, доцент каф. технологии органических веществ и фармацевтических препаратов, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днипро, Украина.

Марков В. И., д-р хим. наук, профессор каф. технологии органических веществ и фармацевтических препаратов, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днипро, Украина.

## References

- [1] Hernandez, D. C., & Vyas, P. (2019). Oncogenic Drivers and Development. *Cancer Discovery*, 9(12), 1653-1655. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-1082>
- [2] Obeng, E. A., Stewart, C., & Abdel-Wahab, O. (2019). Altered RNA Processing in Cancer Pathogenesis and Therapy. *Cancer Discovery*, 9(11), 1493-1510. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0399>

- [3] Xu, C. C., Li, W. L., Qiu, P. H., Xia, Y. Q., Du, X. J., Wang, F., ... Li, X. K. (2015). The therapeutic potential of a novel non-ATP-competitive fibroblast growth factor receptor 1 inhibitor on gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 26(4), 379-387. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000195>
- [4] Chua, M. M. J., Ortega, C. E., Sheikh, A., Lee, M., Abdul-Rassoul, H., Hartshorn, K. L., & Dominguez, I. (2017). CK2 in Cancer: Cellular and Biochemical Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Pharmaceuticals*, 10(1), Article Unsp 18. <https://doi.org/10.3390/ph10010018>
- [5] Andre, F., Arnedos, M., Baras, A. S., Baselga, J., Bedard, P. L., Berger, M. F., ... Consortium, A. P. G. (2017). AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discovery*, 7(8), 818-831. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0151>
- [6] Trembley, J. H., Wu, J. J., Unger, G. M., Kren, B. T., & Ahmed, K. (2013). CK2 suppression of apoptosis and its implication in cancer biology and therapy. *Protein kinase CK2* (pp. 319-343). <https://doi.org/10.1002/9781118482490.ch12>
- [7] Ahmed, K., Davis, A. T., Wang, H. M., Faust, R. A., Yu, S. H., & Tawfic, S. (2000). Significance of protein kinase CK2 nuclear signaling in neoplasia. *Journal of Cellular Biochemistry*, 130-135.
- [8] Litchfield, D. W. (2003). Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *Biochemical Journal*, 369, 1-15. <https://doi.org/10.1042/bj20021469>
- [9] Ahmad, K. A., Wang, G. X., Unger, G., Slaton, J., & Ahmed, K. (2008). Protein kinase CK2-A key suppressor of apoptosis. *Advances in Enzyme Regulation*, Vol 48, 48, 179-187. <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2008.04.002>
- [10] Filhol, O., Deshiere, A., & Cochet, C. (2013). Role of CK2 in the control of cell plasticity in breast carcinoma progression. *Protein kinase CK2* (pp. 363-382) <https://doi.org/10.1002/9781118482490.ch14>
- [11] Montenarh, M. (2014). Protein Kinase CK2 and Angiogenesis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 23(2), 153-158. <https://doi.org/10.17219/acem/37040>
- [12] Sarno, S., Papinutto, E., Franchin, C., Bain, J., Elliott, M., Meggio, F., ... Pinna, L. A. (2011). ATP Site-Directed Inhibitors of Protein Kinase CK2: An Update. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(11), 1340-1351. <https://doi.org/10.2174/156802611795589638>
- [13] Prykhod'ko, A. O., Dubinina, G. G., Golovach, S. M., Yarmoluk, S. M. (2004). Inhibitory proteinkinazy SK2 [Inhibitors of protein kinase CK2] *Ukrainica Bioorganica Acta*, (1-2), 39-48. [in Ukrainian].
- [14] Chilin, A., Battistutta, R., Bortolato, A., Cozza, G., Zanatta, S., Poletto, G., ... Moro, S. (2008). Coumarin as attractive casein kinase 2 (CK2) inhibitor scaffold: An integrate approach to elucidate the putative binding motif and explain structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(4), 752-759. <https://doi.org/10.1021/jm070909t>
- [15] Lolli, G., Cozza, G., Mazzorana, M., Tibaldi, E., Cesaro, L., Donella-Deana, A., ... Pinna, L. A. (2012). Inhibition of Protein Kinase CK2 by Flavonoids and Tyrphostins. A Structural Insight. *Biochemistry*, 51(31), 6097-6107. <https://doi.org/10.1021/bi300531c>
- [16] Syniugin, A. R., Ostrynska, O. V., Chekanov, M. O., Volynets, G. P., Starosyla, S. A., Bdzholia, V. G., & Yarmoluk, S. M. (2016). Design, synthesis and evaluation of 3-quinoline carboxylic acids as new inhibitors of protein kinase CK2. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 160-169. <https://doi.org/10.1080/14756366.6.2016.1222584>
- [17] Golub, A. G., Yakovenko, O. Y., Bdzholia, V. G., Sapelkin, V. M., Zien, P., & Yarmoluk, S. M. (2006). Evaluation of 3-carboxy-4(1H)-quinolones as inhibitors of human protein kinase CK2. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(22), 6443-6450. <https://doi.org/10.1021/jm050048t>
- [18] Chekanov, M. O., Ostrynska, O. V., Tarnavskiy, S. S., Synyugin, A. R., Briukhovetska, N. V., Bdzholia, V. G., ... Yarmoluk, S. M. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of 2-aminopyrimidinones and their 6-aza-analogs as a new class of CK2 inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(5), 639-646. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.837898>
- [19] Prykhod'ko, A. O., Yakovenko, O. Y., Golub, A. G., Bdzholia, V. G., & Yarmoluk, S. M. (2005). Evaluation of 4H-4-chromenone derivatives as inhibitors of protein kinase CK2. *Biopolymers and Cell*, 21(3), 287-292. <https://doi.org/10.7124/bc.0006F4>
- [20] Chon, H. J., Bae, K. J., Lee, Y., & Kim, J. (2015). The casein kinase 2 inhibitor, CX-4945, as an anti-cancer drug in treatment of human hematological malignancies. *Frontiers in Pharmacology*, 6, Article 70. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00070>
- [21] Varenichenko, S. A., Farat, O. K., Markov, V. I. (2013). Sintez novykh proizvodnykh 2-spirokinazolonom [Synthesis of New Derivatives of 2-Spiroquinazolones]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, (6), 28-31. [in Russian].
- [22] Markov, V. I., & Farat, O. K. (2012). 5',6',7',8'-Tetrahydro-1'H,3'H-spiro cyclohexane-1,2'-quinazolin -4'-one in Mannich reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48(6), 925-930. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1078-z>
- [23] Shi, D. X., Qian, D. F., Zhang, Q., & Li, J. R. (2009). Cyclohexanespiro-2'-2',3',6',7'-tetrahydro-1'H-cyclopenta d pyrimidin-4'(5'H)-one. *Acta Crystallographica Section E-Crystallographic Communications*, 65, O615-U2652. <https://doi.org/10.1107/s1600536809005388>
- [24] Upadysheva, A. V., Grigor'eva, N. D., Ryabokobylko, Yu. S., Znamenskaya, A. P. (1983). Recyclization of 2,2-disubstituted 4(3H)-oxo- and 4-chloro-1,2-dihydropyrimidines to 4-aminopyridine derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 19(1), 95-100. <https://doi.org/10.1007/BF00512825>
- [25] Paleček, J., & Kuthan, J. (1974). Zur N-Alkylierung von 1,4-Dihydropyridinderivaten. *Zeitschrift Für Chemie*, 14(8), 308-309. <https://doi.org/10.1002/zfch.19740140807>
- [26] Markov, V. I., Farat, O. K., Varenichenko, S. A., Velikaya, E. V., Zubatyuk, R. I., & Shishkin, O. V. (2013). Synthesis and Formylation of Substituted 2-Spiropyrimidin-4-ones and Related Compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49(8), 1158-1165. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1358-2>
- [27] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings (Reprinted from *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol 23, pg 3-25, 1997). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)



## Дослідження впливу фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» на ультраструктуру хряща щурів із системним стероїдним артрозом

Ю. М. Набока<sup>1,A-E</sup>, Н. П. Зубицька<sup>2,A,F</sup>, І. А. Зупанець<sup>ID 1,A,E,F</sup>, С. К. Шебеко<sup>ID 1,A,E,F</sup>, І. А. Отрішко<sup>ID \*1,A,E</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, <sup>2</sup>ТОВ «Зелена планета Земної», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Останнім часом відзначають тенденцію до ширшого застосування лікарських засобів рослинного походження, що пов'язано з їхньою фармакодинамічною політропністю, доволі високим рівнем безпеки та економічною доступністю.

**Мета роботи** – вивчення хондропротекторних властивостей фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» для оцінювання ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом.

**Матеріали та методи.** Дослідження хондропротекторних властивостей фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» здійснили за умов моделювання системного стероїдного артрозу в щурів. Тварини отримували фітокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг. Ефективність фітокомпозиції оцінювали за результатами дослідження ультраструктури суглобового хряща щурів.

**Результати.** Результати дослідження ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом під впливом фітокомпозиції свідчать, що цей препарат має позитивний вплив на перебіг системного стероїдного артрозу в щурів. За ступенем впливу на біосинтетичні процеси в хондроцитах і структуру хрящового матриксу він не поступається активності референс-препарату «Артрон Флекс». Фітокомпозиція викликає позитивні зміни, що проявляються посиленням біосинтетичних процесів у клітинах. Насамперед, про це свідчить збільшення вмісту мембранних структур (довгих профілів гранулярної ендоплазматичної сітки і пластинчастих комплексів Гольджі) та зникнення в мікропрепаратах хондроцитів, що перебувають на різних етапах клітинної загибелі.

**Висновки.** На моделі системного стероїдного артрозу в щурів встановлено позитивний лікувальний вплив досліджуваної фітокомпозиції на рівні з відомим хондропротектором «Артрон Флекс», що підтверджено поліпшенням ультраструктури суглобових тканин.

### Study of the effect of phyto composition based on the drug “Arthritan” on the ultrastructure of cartilage in rats with systemic steroid arthritis

Yu. M. Naboka, N. P. Zubytska, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko

Recently, there has been a trend towards wider use of herbal medicines, which is associated with their pharmacodynamic polytropy, a fairly high level of safety and economic affordability.

**The aim of the work** is the study chondroprotective properties of phyto composition based on the drug “Arthritan” under the conditions of evaluation of the ultrastructure of the cartilage tissue of rats with experimental arthritis.

**Materials and methods.** The study of chondroprotective properties of the investigated phyto composition based on the drug “Arthritan” was conducted under the conditions of systemic steroid arthritis modeling in rats. Animals received phyto composition at a conditional therapeutic dose of 0.1 ml/kg. The effectiveness of the phyto composition was evaluated by the results of the rats’ articular cartilage ultrastructure study.

**Results.** The results of the cartilage tissue ultrastructure study in rats with experimental arthritis under the influence of phyto composition indicate that this drug has a positive effect on the course of systemic steroid arthritis in rats. Moreover, in terms of the degree of influence on the biosynthetic processes in chondrocytes and the structure of the cartilage matrix, it is not inferior to the activity of the reference drug “Arthron Flex”. Phyto composition causes positive changes, which are manifested by increased biosynthetic processes in the cells. First of all, this is evidenced by the increase in the content of membrane structures in the form of long profiles of granular endoplasmic reticulum and Golgi plate complexes and the disappearance of chondrocytes at different stages of cell death in micropreparations.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198176>

УДК [615.276:615.322]:57.084.1  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198176

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 91–97

**Ключові слова:** «Артритан», хондропротекторна активність, ультраструктура хряща, системний стероїдний артроз.

\*E-mail: innaotrishko@gmail.com

Надійшла до редакції: 18.11.2019 // Після доопрацювання: 05.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019

**Conclusions.** On the model of systemic steroid arthritis in rats, a positive therapeutic effect of the studied phytocomposition was established along with the well-known chondroprotector "Arthron Flex", which was confirmed by the improvement of the ultrastructure of the articular tissue.

**Key words:** "Arthritan", chondroprotective activity, cartilage, arthritis.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 91–97**

### Исследование влияния фитокомпозиции на основе препарата «Артритан» на ультраструктуру хряща крыс с системным стероидным артрозом

Ю. М. Набока, Н. П. Зубицкая, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко

В последнее время отмечается тенденция к более широкому применению лекарственных средств растительного происхождения, что связано с их фармакодинамической политропностью, достаточно высоким уровнем безопасности и экономической доступностью.

**Цель работы** – изучение хондропротекторных свойств фитокомпозиции на основе препарата «Артритан» в условиях оценки ультраструктуры хрящевой ткани крыс с экспериментальным артрозом.

**Материалы и методы.** Исследование хондропротекторных свойств исследуемой фитокомпозиции на основе препарата «Артритан» проведено в условиях моделирования системного стероидного артроза у крыс. Животные получали фитокомпозицию в условно-терапевтической дозе 0,1 мл/кг. Эффективность фитокомпозиции оценивали по результатам исследования ультраструктуры суставного хряща крыс.

**Результаты.** Результаты исследования ультраструктуры хрящевой ткани крыс с экспериментальным артрозом под влиянием фитокомпозиции свидетельствуют, что этот препарат оказывает положительное влияние на течение системного стероидного артроза у крыс. По степени влияния на биосинтетические процессы в хондроцитах и структуру хрящевого матрикса он не уступает активности референс-препарата «Артрон Флекс». Фитокомпозиция вызывает положительные изменения, которые проявляются усилением биосинтетических процессов в клетках. Прежде всего, об этом говорит рост содержания мембранных структур в виде длинных профилей гранулярной эндоплазматической сети и пластинчатых комплексов Гольджи и исчезновение в микропрепаратах хондроцитов, находящихся на разных этапах клеточной гибели.

**Выводы.** На модели системного стероидного артроза у крыс установлено положительное лечебное воздействие исследуемой фитокомпозиции наравне с известным хондропротектором «Артрон Флекс», что подтверждено улучшением ультраструктуры суставных тканей.

**Ключевые слова:** «Артритан», хондропротекторная активность, ультраструктура хряща, системный стероидный артроз.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 91–97**

Спостерігають суттєве підвищення попиту на лікарські засоби, що виготовлені на основі фітосубстанцій. Позитивними ознаками фітотерапевтичного лікування є полівекторність фармакологічної дії, системність, ефективність і фізіологічність, відносна нешкідливість тривалої терапії, доступність та економічна привабливість тощо [1–5].

Багатогранність дії лікарських рослинних препаратів зумовлює можливість їх використання в різних галузях клінічної медицини [6]. Наприклад, у ревматологічній практиці, де більшість захворювань мають прогресуючий перебіг і потребують тривалого або постійного використання протизапальних та анагетичних засобів. Тому питання безпеки лікарської терапії постають на першому плані та потребують пошуку альтернативних підходів до корекції ускладнень терапії, насамперед гастроінтестинальних подій [7].

У зв'язку з цим, у межах пошуку «нетрадиційних» хондропротекторів спеціалісти ТОВ «Зелена планета Земної» розробили фитокомпозицію «Артритан» у формі розчину для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарських рослин із кори верби, квітів ехінацеї, листя берези, квітів бузини, та потенційно має протизапальну, анагетичну, хондропротекторну дію та

є перспективним засобом для лікування ревматичних захворювань.

### Мета роботи

Вивчення хондропротекторних властивостей фитокомпозиції на основі препарату «Артритан» для оцінювання ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом.

### Матеріали і методи дослідження

Хондропротекторні властивості досліджуваної фитокомпозиції на основі препарату «Артритан» вивчили на моделі системного стероидного артрозу (ССА) у щурів. У дослідження включені 50 білих нелінійних щурів обох статей вагою 250–300 г, яких поділили на 4 дослідні групи: 1 – інтактний контроль (n = 10); 2 – контрольна патологія (n = 20); 3 – тварини з патологією, які отримували фитокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг, що розрахована за константами біологічної активності за Ю. Р. Риболовлевим, виходячи з того, що у клінічній практиці ці засоби використовують у дозах по 5 крапель 4 рази на добу (n = 10); 4 група – тварини з патологією, які отримували референс-препарат «Артрон Флекс» у

дозі 50 мг/кг, що відповідає  $ED_{50}$  за протизапальною активністю ( $n = 10$ ) [7].

Дослідна фітокомпозиція є екстемпоральною сумішшю фітозасобів «Артритан», «Неврин» і «Нефролік» у співвідношенні (1,0 : 1,0 : 0,5). Препарат «Неврин» – розчин для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарської рослинної сировини: трави вербени, листя кропиви, трави фіалки трилистої, листя м'яти перцевої, трави підмаренника. Препарат «Нефролік» – розчин для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарської рослинної сировини: квітів бузини чорної, бруньок берези, кукурудзяних рилець, листя мучниці.

Дослідження виконали відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС із питань захисту тварин, яких використовують із науковими цілями, та дотримуючись біоетичних принципів здійснення експериментальних досліджень (експертний висновок комісії з біоетики НФаУ № 10 від 18.10.2017 р.).

Піддослідних тварин утримували у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, яка сертифікована ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база досліджень з експериментальної фармакології, відповідно до стандартних санітарних норм на необхідному харчовому раціоні [8,9].

Модель ССА відтворювали шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону (розчин для ін'єкцій 4 мг/мл в ампулах по 1 мл, KRKA, Словенія) у дозі 7 мг/кг з інтервалом в 1 тиждень [10,11] у нашій модифікації, що полягала у підвищенні дози глюкокортикостероїду [12]. Починаючи з 28 дня дослідження і протягом 4 тижнів, здійснювали внутрішньошлункове введення досліджуваних об'єктів 1 раз на добу. Після завершення введення препаратів (на 56 добу експерименту) тварин виводили з експерименту та брали біоматеріал для морфологічних досліджень.

Ультраструктуру суглобового хряща досліджували за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії [13,14]. Колінні суглоби щурів обережно відсепарували та негайно фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,2–7,4). Потім без попередньої промивки суглоби поміщали для декальцинації в 10 % розчину ЕДТА натрію, який готували на забуференому нейтральному формаліні й доводили його рН до значення 7,2–7,4 додаванням 40 % розчину NaOH. Тривалість декальцинації в середньому становила 3 тижні за умови щоденної зміни розчину, остаточно визначали за допомогою голкового тесту. Після декальцинації матеріал піддавали дегідратації у спиртах концентрації, що зростає, і далі заливали в парафін за стандартною методикою. З блоків виготовляли зрізи завтовшки 6–8 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікроскопічне дослідження виконали під мікроскопом «БІМАМ Р-12» (ВО «ЛОМО», РФ) і мікроскопом із системою цифрового виведення зображень мікропрепаратів «ВХ-41» «Olympus», Японія).

## Результати

Електронно-мікроскопічне дослідження мікропрепаратів суглобового хряща інтактних тварин показало відмінне збереження хрящової тканини, ультраструктурна організація якої відповідала сучасним уявленням (рис. 1А, 1Б).

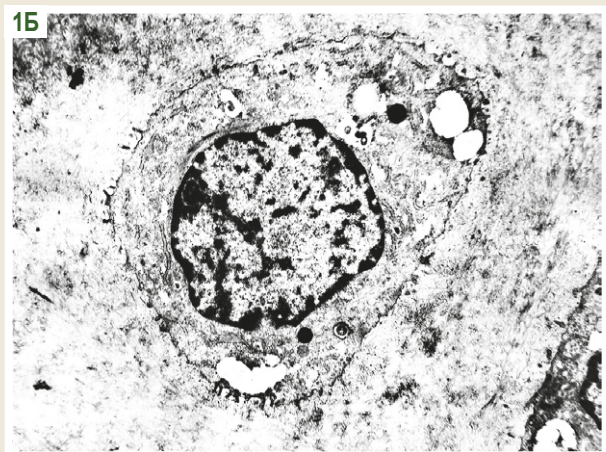
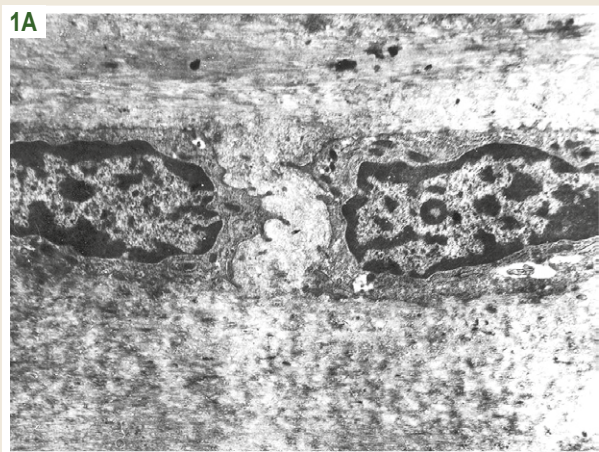
Досліджуючи ультраструктуру суглобового хряща щурів групи контрольної патології, в мікропрепаратах спостерігали виражені дегенеративно-дистрофічні зміни суглобової тканини, що відповідають сучасним уявленням про ультраструктурні особливості формування остеоартрозу (рис. 2А, 2Б). У більшості мікропрепаратів у поверхневому шарі хряща ідентифікували молоді хондроцити з деформованим, надлишково гетерохроматизованим ядром, порушеною структурою цитоплазматичних ніжок, темною цитоплазмою нерівномірної електронної щільності, що містить велику кількість різних електроннощільних включень (рис. 2А). Загалом це свідчить про виражені порушення біосинтетичних процесів. Хрящовий матрикс поверхневої зони зберігав свою електронну щільність, але в ньому спостерігали як ділянки волокнистої будови, що містять щільні пучки колагенових волокон, так і ділянки аморфної структури з помірною кількістю зон просвітлення (рис. 2А).

У проміжній зоні суглобового хряща найбільш виражені зміни спостерігали у хрящовому матриксі. Так, електронна щільність матриксу порівняно з інтактним хрящем була суттєво знижена, з більшою кількістю нерівномірно забарвлених зон. Структура колагенових волокон на більшості ділянок порушена, з вираженими ознаками деструкції (рис. 2Б). Крім того, в матриксі встановили наявність темних включень різної електронної щільності (рис. 2Б).

Під час електронно-мікроскопічного дослідження хрящової тканини тварин під впливом досліджуваної фітокомпозиції в дозі 0,1 мл/кг спостерігали ультраструктурну картину з наявністю помірного ступеня ознак дегенеративно-дистрофічного ураження хряща (рис. 3А, 3Б).

Привертає на себе увагу наявність у мікропрепаратах хрящового матриксу з помірною електронною щільністю, рівномірно забарвленого, що свідчить про вміст достатньої кількості колагенових волокон і протеогліканів із добре впорядкованою структурою (рис. 3А, 3Б). Тільки в деяких мікропрепаратах структура матриксу порушена, з переважанням аморфної будови та наявністю зон низької електронної щільності або темних щільних включень.

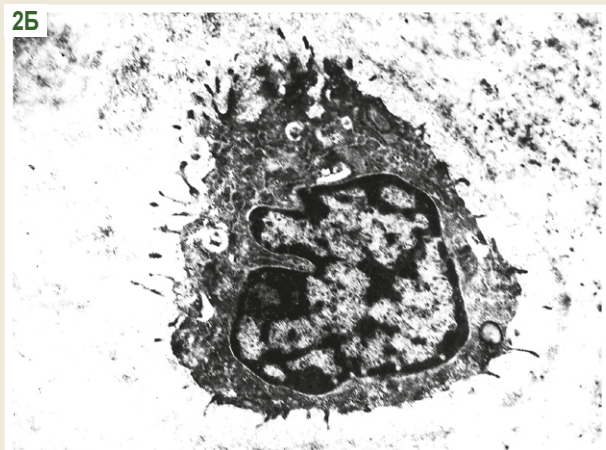
У проміжній зоні хряща також визначили добре збережений матрикс, висока та рівномірна електронна щільність якого свідчить про наявність фібрил колагену та протеогліканів із добре впорядкованою структурою (рис. 3А, 3Б). Основною особливістю більшості хрящових клітин у цій групі є наявність у цитоплазмі яскраво виражених мембранних структур гранулярної ЕПС, що формують довгі профілі, усаджені рибосомами, а також вакуолізовані пластинчасті комплекси Гольджі (рис. 3А, 3Б). Поверхня клітин покрита добре вираженими цитоплазматичними виростами. Крім цього, в



**Рис. 1.** Ультраструктура суглобового хряща інтактних щурів.

**А.** Поверхнева зона. Типовий хондроцит. Ядро витягнутої форми з темною облямівкою гетерохроматину. Добре розвинені цитоплазматичні ніжки. У цитоплазмі багато рибосом, короткі профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (ЕПС). Упорядкована волокниста структура хрящового матриксу. Зб. х8000.

**Б.** Середня зона. Типовий хондроцит. Ядро округлої форми з темною смужкою гетерохроматину. Наявність виростів і мікрворсинок на поверхні. У цитоплазмі розширені профілі гранулярної ЕПС із білковим вмістом, багато рибосом, везикул, секреторних пухирців. Зб. х12000.



**Рис. 2.** Ультраструктура суглобового хряща щурів із ССА.

**А.** Хондроцити поверхневої зони. Ядра з високим вмістом гетерохроматину. В цитоплазмі багато електроннощільних включень, коротких профілів ЕПС, скупчень глікогену. Цитоплазматичні ніжки деформовані. Зб. х8000.

**Б.** Деструкція хондроциту середньої зони. У цитоплазмі включення ліпідів, багато лізосом, короткі профілі гранулярної ЕПС, скупчення глікогену. Деструкція хрящового матриксу. Зб. х12000.

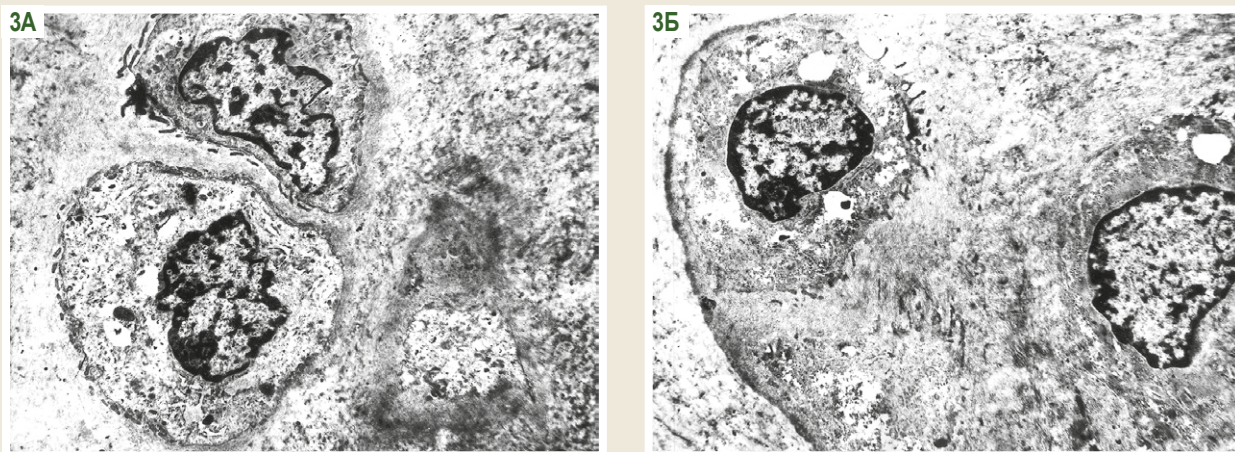
цитоплазмі спостерігали багато секреторних пухирців із тропоколагеном, вакуолі; майже відсутні включення ліпідів, скупчення глікогенових зерен, темні волокна, а також різні електроннощільні включення. У багатьох клітинах виявили скупчення невеликих вакуолей, які можуть набувати надлишкового характеру, що є ознакою дистрофії (рис. 3Б). У клітинних ядрах виявили низький вміст конденсованого хроматину, високий – диспергованого. Така ультраструктурна картина свідчить про високу біосинтетичну активність хрящових клітин, що намагаються компенсувати негативний вплив дегенеративно-дистрофічних процесів.

Під час вивчення впливу референтного препарату «Артрон Флекс» у дозі 50 мг/кг на ультраструктуру хряща щурів із ССА спостерігали нормалізацію ультра-

структурної картини хрящової тканини з формуванням помірних дегенеративно-дистрофічних проявів у хондроцитах.

Ультраструктурна організація хрящового матриксу була в доброму стані в усіх зонах хряща, які вивчили. У ньому спостерігали волокнисту будову рівномірної електронної щільності, в якій ідентифікували колагенові фібрили різної величини і нитки протеогліканів (рис. 4А, 4Б).

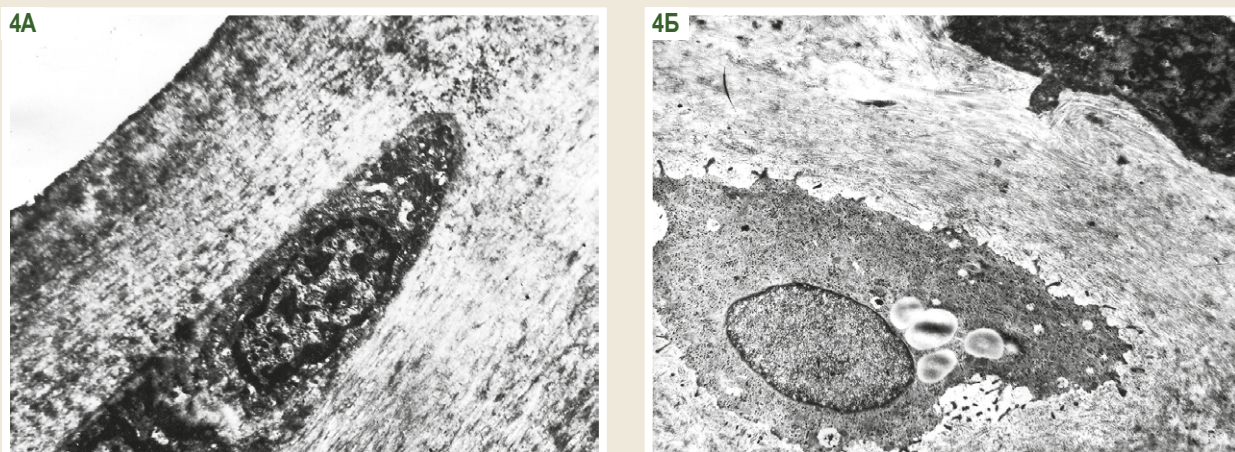
У зовнішній зоні спостерігали гладеньку поверхню, утворену безклітинною колагеновою пластинкою, що відповідала хрящу інтактної групи. У товщі матриксу виявили сплюснені хондроцити з затемненою цитоплазмою нерівномірної щільності, в якій визначили велику кількість дрібних вакуолей, ліпідних включень і коротких профілів гладкої ЕПС (рис. 4А).



**Рис. 3.** Ультраструктура суглобового хряща щурів із ССА під впливом фітокомпозиції.

**А.** Типові хондроцити проміжної зони. Цитоплазматичні вирости на поверхні клітин. У цитоплазмі багато вакуолей, лізосом, коротких профілів гранулярної ЕПС. Добра збереженість хрящового матриксу. Зб. х8000.

**Б.** Проміжна зона, типова ділянка. Надлишкова вакуолізація цитоплазми хондроцитів. Зб. х8000.



**Рис. 4.** Ультраструктура суглобового хряща щурів із ССА під впливом препарату «Артрон Флекс».

**А.** Типова ділянка поверхні хряща. Матрикс високої електронної щільності з потужними пучками колагену. Зб. х8000.

**Б.** Хондроцит проміжної зони. У цитоплазмі багато вільних рибосом і мітохондрій, великі включення ліпідів, короткі профілі гранулярної ЕПС. Упорядкована волокниста структура хрящового матриксу. Зб. х8000.

У частини хондроцитів у цитоплазмі виявили чималі скупчення глікогену й ліпідних включень. Колагенові волокна навколо клітин зібрані в щільні пучки і розташовувалися в різних напрямках (рис. 4Б).

Деякі хондроцити проміжної зони відрізнялися підвищеною секреторною і синтетичною активністю, що визначали за наявністю в цитоплазмі великої кількості секреторних пухирців (рис. 4Б).

Отже, в ультраструктурній організації хрящової тканини щурів під впливом трикратного введення дексаметазону виникають усі морфологічні прояви ранніх стадій остеоартрозу, що полягають переважно в порушенні біосинтетичної активності хондроцитів, розвитку в ній дегенеративно-дистрофічних змін, посиленні клітинної загибелі шляхом апоптозу (хондроптозу), а також деструкції хрящового матриксу.

Введення тваринам як хондропротекторного препарату фітокомпозиції викликає позитивні зміни, які

виявляються посиленням біосинтетичних процесів у клітинах. Передусім про це свідчить збільшення вмісту мембранних структур (довгих профілів гранулярної ЕПС і пластинчастих комплексів Гольджі) та зникнення в мікропрепаратах хондроцитів, що перебувають на різних етапах клітинної загибелі.

У деяких клітинах спостерігали яскраво виражені мембрани гранулярної ЕПС, засіяні рибосомами, що свідчить про пік біосинтетичної активності, і це стосується саме синтезу експортних білків. Це підтверджується доброю ультраструктурною організацією хрящового матриксу як упорядкованих колагенових фібрил.

Отже, результати дослідження ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом під впливом фітокомпозиції свідчать, що цей препарат впливає на перебіг системного стероїдного артрозу в щурів. За ступенем впливу на біосинтетичні процеси

в хондроцитах і структуру хрящового матриксу він не поступається активності референс-препарату «Артрон Флекс».

Експериментальні дані дають змогу зробити висновок, що лікувально-профілактичне застосування досліджуваної фітокомпозиції сприяє зниженню дегенеративно-дистрофічних процесів у щурів із системним стероїдним артрозом, що підтверджено результатами вивчення структурної організації суглобового хряща.

## Висновки

1. На моделі системного стероїдного артрозу в щурів встановлено позитивний лікувальний вплив досліджуваної фітокомпозиції на рівні з відомим хондропротектором «Артрон Флекс», що підтверджено покращенням ультраструктури суглобових тканин.

2. Результати досліджень дають змогу рекомендувати вивчення надалі комбінованого препарату, що містить «Артритан», «Неврин» і «Нефролік» у співвідношенні 1,0 : 1,0 : 0,5 як засобу хондропротекторної, протизапальної та анагетичної дії у хворих ревматологічного профілю.

## Фінансування

Дослідження виконали в межах НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин і лікарських засобів» (№ 0114U000956, термін виконання – 2014–2023 рр.).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Набока Ю. М., аспірант каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Зубицька Н. П., генеральний директор, ТОВ «Зелена планета Земної», м. Київ, Україна.

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1253-9217

Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9350-7588

Отришко І. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9089-8576

## Information about authors:

Naboka Yu. M., Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Zubyttska N. P., General Director, LLC "Zemna's Green Planet", Kyiv, Ukraine.

Zupanets I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shebeko S. K., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Otrishko I. A., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Набока Ю. М., аспирант каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Зубицкая Н. П., генеральный директор, ООО «Зеленая планета Земной», г. Киев, Украина.

Зупанец И. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Отришко И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

## Список літератури

- [1] Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
- [2] Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / В. А. Туманов, В. В. Поканевич, Т. П. Гарник та ін. *Фітотерапія*. 2012. № 1. С. 4-11.
- [3] Bone K., Mills S. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. 2012. 1056 p. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-48725-7>
- [4] Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy /M. Heinrich, J. Barnes, S. Gibbons, E. M. Williamson. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2012. 336 p.
- [5] Kunle O. F., Egharevba H. O., Ahmadu P. O. Standardization of herbal medicines: A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*. 2012. Vol. 4, Iss. 3. P. 101-112. <https://doi.org/10.5897/IJBC11.163>
- [6] Бачурин Г. В. Фитотерапія – составная часть в комплексном лечении патологии нижних мочевых путей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 2. С. 84-87. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45155>
- [7] Корж Н. А., Дедух Н. В., Зупанець І. А. Остеоартроз: консервативная терапия. Харьков : Золотые страницы, 2007. 424 с.
- [8] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. L276. P. 33-79.
- [9] Guide for the care and use of laboratory animals / National Research Council. 8th ed. Washington : The National Academies Press, 2011. 246 p.
- [10] Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / И. А. Зупанец, Н. А. Корж, Н. В. Дедух и др. Киев, 1999. 56 с.
- [11] Носивец Д. С. Экспериментальные модели патологии хрящевой ткани. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 21, № 4. С. 554-560. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173362>
- [12] Зупанець К. О., Шебеко С. К., Отришко І. А. Дослідження впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на процеси апоптозу хондроцитів в умовах розвитку експериментального остеоартрозу. *Ліки України плюс*. 2010. № 3. С. 47-50.
- [13] Кузнецов С. Л., Мушамбаров Н. Н. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для медицинских вузов. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 600 с.
- [14] Саркисова Д. С., Перова Ю. Л. Микроскопическая техника. Москва: Медицина, 1996. 544 с.

## References

- [1] Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Heorhijants, V. A., Kottov, A. H., Prokopenko, T. S., ... Bondarieva, L. V. (2016). *Suchasna fitoterapia [Modern phytotherapy]*. Kharkiv: Madrid Printing House. [in Ukrainian].
- [2] Tumanov, V. A., Pokanevich, V. V., Garnik, T. P., Frolov, V. M., & Peresadin, M. O. (2012). *Fitoterapiia: suchasni tendentsii do vykorys-*



- tannia v likarskii praktytsi ta perspektyvy podalshoho rozvytku (ohliad literatury ta rezultaty vlasnykh doslidzhen) [Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development]. *Fitoterapiia*, 1, 4-11. [in Ukrainian].
- [3] Bone, K., & Mills, S. (2012). Principles and practice of phytotherapy: Modern herbal medicine. *Principles and practice of phytotherapy: Second edition* (pp. 1-1051) <https://doi.org/10.1016/C2009-0-48725-7>
- [4] Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2012). *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy* (2<sup>nd</sup> ed.). London: Churchill Livingstone Elsevier.
- [5] Kunle, O. F., Egharevba, H. O., & Ahmadu, P. O. (2012). Standardization of herbal medicines: A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3), 101-112. <https://doi.org/10.5897/IJBC11.163>
- [6] Bachurin G. V. (2015). Fitoterapiya – sostavnaya chast' v kompleksnom lechenii patologii nizhnikh mochevykh putei [Phytotherapy as the part of the complex treatment of lower urinary tract diseases]. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, (2), 84-87. [in Russian]. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45155>
- [7] Korzh, N. A., Dedukh, N. V., & Zupanets, I. A. (2007). *Osteoartroz: konservativnaya terapiya* [Osteoarthritis: conservative therapy]. Khar'kov: Zolotyie stranitsy. [in Russian].
- [8] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. (2010). *Official Journal of the European Union*, L276, 33-79.
- [9] National Research Council. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). Washington, DC: The National Academies Press.
- [10] Zupanets, I. A., Korzh, N. A., Dedukh, N. V., Kovalenko, V. N., Mal'tsev, V. I., Efimtseva, T. K., ... Khvisyuk, A. N. (1999). *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu issledovaniyu i klinicheskomu izucheniyu protivoartroznykh (khondromoduliruyushchikh) lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for the experimental investigation and clinical study of anti-arthritis (chondromodulative) drugs]. Kiev. [in Russian].
- [11] Nosivets, D. S. (2018). Eksperimental'nye modeli patologii khryashchevoi tkani. [Experimental models of cartilage tissue pathology]. *Zaporozhye medical journal*, 21(4), 554-560. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173362>
- [12] Zupanets, K. O., Shebeko, S. K., & Otrishko, I. A. (2010). Doslidzhennia vplyvu kompozytsii na osnovi kvvertsetynu ta pokhidnykh hliukozaminu na protsesy apoptozu khondrotsytiv v umovakh rozvytku eksperymentalnoho osteoartrozu [Research of Influence of Composition Containing Quercetine and the Derivates of Glucosamine on Chondrocyte Apoptosis Processes at the Conditions of Experiment-Tal Osteoarthritis Development]. *Liky Ukrainy plus*, 3, 47-50. [in Ukrainian].
- [13] Kuznetsov, S. L., & Mushkambarov, N. N. (2007). *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya* [Histology, cytology and embryology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionoe agentstvo. [in Russian].
- [14] Sarkisova, D. S., & Perova, Yu. L. (1996). *Mikroskopicheskaya tehnika* [Microscopic technology]. Moscow: Meditsina. [in Russian].



# Вибір допоміжних речовин для отримання сублінгвальних таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування

## Повідомлення 1. Вивчення впливу допоміжних речовин на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном

Л. І. Кучеренко <sup>1,2</sup>, О. В. Хромильова <sup>\*1</sup>, Г. Р. Німенко <sup>1</sup>, З. Б. Моряк <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Інсульт залишається в Україні другою та найчастішою причиною передчасної смертності й інвалідності. Щороку в Україні трапляється понад 111 тисяч нових випадків інсульту. Це дуже актуальна медико-соціальна проблема всього світу. Перспективним напрямом первинної нейропротекції при церебральній ішемії є корекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації природних гальмівних процесів. Нашу увагу привернув природний гальмівний нейротрансмітер гліцин та його роль у механізмах гострої церебральної ішемії. Є дані про здатність антиоксиданту тіотріазоліну потенціювати терапевтичну дію нейрометаболических церебропротекторів. Виходячи з цього, створили новий комбінований лікарський препарат на основі гліцину з тіотріазоліном. Для нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки.

**Мета роботи** – вибір допоміжних речовин для отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування, вивчення їхнього впливу на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укосу.

**Матеріали та методи.** У дослідженнях використовували гліцин (виробник – КНР), тіотріазолін (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), сертифіковані допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози, гранульованих цукрів, гранульованих неорганічних солей, змащувальні речовини вітчизняного та закордонного виробництва. Передусім здійснили морфометричні дослідження порошоків гліцину, тіотріазоліну та суміші гліцину з тіотріазоліном. У процесі роботи вивчили 4 групи допоміжних речовин, фактори та їхні рівні. Для вивчення чотирьох якісних чинників використовували греко-латинський квадрат 4 × 4. Вивчали насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном.

**Результати.** За результатами експериментальних досліджень здійснювали дисперсійний аналіз експериментальних даних і робили висновки про вплив факторів, які вивчили, на показники якості порошкових мас гліцину з тіотріазоліном.

**Висновки.** Протягом дослідження вивчили вплив чотирьох груп допоміжних речовин на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість, кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном. За результатами дисперсійного аналізу обрали оптимальні допоміжні речовини, що забезпечують якість за вивченими показниками.

### The choice of auxiliary substances to obtain sublingual glycine tablets with thiotriazoline with direct compaction method

#### Reporting 1. Study of the influence of excipients on the bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity and the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, H. R. Nimenko, Z. B. Moriak

Today in Ukraine, stroke remains the second and most common cause of premature mortality and disability. More than 111.000 new cases of stroke occur every year in Ukraine. This is a very topical medical and social problem worldwide. Today, a promising area of primary neuroprotection in cerebral ischemia is to correct the imbalance of excitatory and inhibitory neurotransmitter systems through the activation of natural inhibitory processes. Our attention was drawn to the natural inhibitory neurotransmitter glycine and its role in the mechanisms of acute cerebral ischemia. There is evidence of the ability of the thiotriazoline antioxidant to potentiate the therapeutic

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198182>

УДК 615.453.6.012/014:615.032.313:[615.31:547.792]+[615.31:577.112.382]  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198182

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 98–104

**Ключові слова:** гліцин, тіотріазолін, таблетки, допоміжні речовини.

\*E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.11.2019 // Після доопрацювання: 04.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019

effect of neurometabolic cerebroprotectors. Based on this, we have created a new combination drug based on glycine with thiotriazoline. For the new combination drug, a rational dosage form of the tablet was selected.

**The purpose** of this work is to select excipients for producing glycine tablets with thiotriazoline by direct compression, to study their effect on bulk density, bulk density after shrinkage, fluidity, and angle of natural inclination.

**Materials and methods.** The studies were used: glycine (manufacturer: China); Thiotriazoline (manufacturer: State Enterprise Chemical Reagents Plant of the Institute of monocrystals of the NAS of Ukraine), certified excipients based on microcrystalline cellulose, granulated sugars, granulated inorganic salts, lubricating as well as domestic. At first, morphometric studies of glycine powders, thiotriazoline, and mixtures of glycine with thiotriazoline were conducted. In the course of the work, four groups of excipients, factors, and their levels were studied. To study the four qualitative factors, we used the Greek-Latin square  $4 \times 4$ . The bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity, and the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline were studied.

**Results.** According to the results of the experimental studies, the variance analysis of the experimental data was carried out and conclusions were drawn about the influence of the studied factors on the quality parameters of the glycine powder masses with thiotriazoline

**Conclusions.** In the course of the researches, the influence of four groups of excipients on the bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity, the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline were studied. According to the results of the analysis of variance, optimum auxiliaries were selected which provide quality according to the studied parameters.

**Key words:** glycine, thiotriazoline, tablets, excipients.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 98–104**

## Выбор вспомогательных веществ с целью получения сублингвальных таблеток глицина с тиотриазолином методом прямого пресования

### Сообщение 1. Изучение влияния вспомогательных веществ на насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть и угол естественного откоса порошковых масс глицина с тиотриазолином

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылёва, А. Р. Нищенко, З. Б. Морьяк

В Украине инсульт остается второй и частой причиной преждевременной смертности и инвалидности. Ежегодно в Украине происходит более 111 000 новых случаев инсульта. Это очень актуальная медико-социальная проблема во всем мире. Перспективное направление первичной нейропротекции при церебральной ишемии – коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем с помощью активации естественных тормозных процессов. Наше внимание привлек природный тормозной нейротрансмиттер глицин и его роль в механизмах острой церебральной ишемии. Есть данные о способности антиоксиданта тиотриазолина усиливать терапевтическое действие нейрометаболического церебропротектора. Исходя из этого, создан новый комбинированный лекарственный препарат на основе глицина с тиотриазолином. Для нового комбинированного лекарственного препарата выбрана рациональная лекарственная форма – таблетки.

**Цель работы** – выбор вспомогательных веществ для получения таблеток глицина с тиотриазолином методом прямого пресования, изучение их влияния на насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть и угол естественного укоса.

**Материалы и методы.** В исследованиях использовали глицин (производитель – Китай), тиотриазолин (производитель – ГП «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), сертифицированные вспомогательные вещества на основе микрокристаллической целлюлозы, гранулированных сахаров, гранулированных неорганических солей, смазывающие вещества отечественного и зарубежного производства. Прежде всего проведены морфометрические исследования порошков глицина, тиотриазолина и смеси глицина с тиотриазолином. В процессе работы изучены 4 группы вспомогательных веществ, факторы и их уровни. Для изучения четырех качественных факторов использовали греко-латинский квадрат  $4 \times 4$ . Изучали насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть и угол естественного укоса порошковых масс глицина с тиотриазолином.

**Результаты.** По результатам экспериментальных исследований проводили дисперсионный анализ экспериментальных данных и делали выводы о влиянии изученных факторов на показатели качества порошковых масс глицина с тиотриазолином.

**Выводы.** Изучили влияние четырех групп вспомогательных веществ на насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть, угол естественного укоса порошковых масс глицина с тиотриазолином. По результатам дисперсионного анализа выбрали оптимальные вспомогательные вещества, которые обеспечивают качество по изученным показателям.

**Ключевые слова:** глицин, тиотриазолин, таблетки, вспомогательные вещества.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 98–104**

Інсульт залишається в Україні другою та найчастішою причиною передчасної смертності й інвалідності. Щороку в Україні трапляється понад 111 000 нових випадків інсульту. Це дуже актуальна світова медико-соціальна проблема. Тому надзвичайно важливим є запобігання загибелі нервових клітин, захист їх від пошкодження в умовах ішемії, відновлення порушеного кровопостачання

при патологічних змінах кровообігу [1]. Перспективний напрям первинної нейропротекції при церебральній ішемії – корекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації природних гальмівних процесів. Нашу увагу привернув природний гальмівний нейротрансмітер глицин і його роль у механізмах гострої церебральної ішемії. Гліцин є

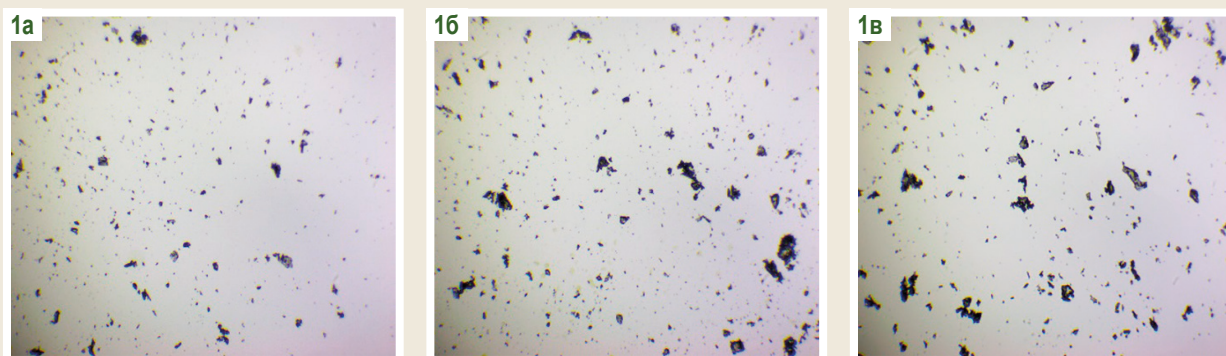


Рис. 1. Мікроснімки порошків: а) гліцину в масштабі 1:100, б) тіотріазоліну в масштабі 1:100, в) суміші гліцину з тіотріазоліном у масштабі 1:100.

рівноцінним нейротрансмітером, що забезпечує захисне гальмування у ЦНС [2]. Є дані про здатність антиоксиданту тіотріазоліну потенціювати терапевтичну дію нейрометаболічних церебропротекторів [3,4]. Виходячи з цього, створили новий комбінований лікарський препарат на основі гліцину з тіотріазоліном [5–7]. Для нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки.

### Мета роботи

Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування, вивчення їхнього впливу на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укусу.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували гліцин (виробник – КНР), тіотріазолін (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), сертифіковані допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози, гранульованих цукрів, гранульованих неорганічних солей, змащувальні речовини вітчизняного і закордонного виробництва.

Передусім здійснили морфометричні дослідження порошків гліцину, тіотріазоліну та суміші гліцину з тіотріазоліном. У процесі роботи вивчили 4 групи допоміжних речовин, фактори та їх рівні, які наведені в таблиці 1. Для вивчення чотирьох якісних чинників використовували греко-латинський квадрат  $4 \times 4$ . Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеткових мас наведені в таблиці 2. Вивчали насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укусу порошків гліцину з тіотріазоліном.

За результатами експериментальних досліджень здійснили дисперсійний аналіз експериментальних даних і зробили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості порошків гліцину з тіотріазоліном

### Результати

Здійснили морфометричні дослідження порошків гліцину, тіотріазоліну та суміші гліцину з тіотріазоліном. Вивчили розміри кристалів гліцину та тіотріазоліну, їхні технологічні властивості. Для отримання комбінованих таблеток запропоновано метод прямого пресування.

На рис. 1 наведені мікроснімки порошків гліцину, тіотріазоліну та їхньої суміші.

Для отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном серед допоміжних речовин вибрали речовини, які, за даними фахової літератури, найчастіше використовують для отримання таблеток методом прямого пресування [8]. Допоміжні речовини за технологічними ознаками згрупували в 4 групи. Фактори та їхні рівні наведені в таблиці 1.

Для вивчення якісних факторів використали один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [9]. У таблиці 2 наведено матрицю планування експерименту та результати дослідження порошків гліцину з тіотріазоліном.

У лабораторних умовах виготовили 16 серій порошків мас. Надалі порошкові суміші досліджували на

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при розробленні таблеток

Фактори	Рівні факторів
A – допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози	$a_1$ – МКЦ 102 $a_2$ – Просолв 90 $a_3$ – МКЦ 302 $a_4$ – МКЦ 200
B – допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів	$b_1$ – Манітол 300 $b_2$ – Лікотаб PGS $b_3$ – Лудіпрес $b_4$ – Цукор компрі О
C – допоміжні речовини на основі гранульованих неорганічних солей	$c_1$ – Кальцій фосфат 2-основний безводний $c_2$ – Маггран магній оксид гранульований $c_3$ – Екомпрес $c_4$ – Неусілін УС 2
D – змащувальні речовини	$d_1$ – Магнію стеарат $d_2$ – Кислота стеаринова $d_3$ – Кальцію стеарат $d_4$ – ПЕГ 4000

**Таблиця 2.** Чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас гліцину з тіотріазоліном

№ з/п	A	B	C	D	$y_1$	$y_1'$	$y_2$	$y_2'$	$y_3$	$y_3'$	$y_4$	$y_4'$
1	$a_1$	$b_1$	$c_1$	$d_1$	0,68	0,69	0,81	0,82	1,8	1,65	31	32
2	$a_1$	$b_2$	$c_2$	$d_4$	0,72	0,71	0,80	0,81	2,3	1,97	26	27
3	$a_1$	$b_3$	$c_3$	$d_2$	0,53	0,51	0,55	0,54	2,3	2,6	42	41
4	$a_1$	$b_4$	$c_4$	$d_3$	0,65	0,66	0,76	0,78	8,97	7,01	40	39
5	$a_2$	$b_1$	$c_2$	$d_3$	0,72	0,71	0,82	0,84	2,17	2,19	35	34
6	$a_2$	$b_2$	$c_1$	$d_2$	0,65	0,64	0,76	0,78	2,36	2,38	38	37
7	$a_2$	$b_3$	$c_4$	$d_4$	0,61	0,63	0,72	0,73	1,8	1,65	39	40
8	$a_2$	$b_4$	$c_3$	$d_1$	0,8	0,79	0,85	0,87	4,84	5,01	31	30
9	$a_3$	$b_1$	$c_3$	$d_4$	0,63	0,65	0,80	0,79	11,98	12,02	43	42
10	$a_3$	$b_2$	$c_4$	$d_1$	0,65	0,67	0,80	0,82	12,29	12,3	31	30
11	$a_3$	$b_3$	$c_1$	$d_3$	0,72	0,73	0,85	0,87	1,76	1,8	33	32
12	$a_3$	$b_4$	$c_2$	$d_2$	0,72	0,71	0,85	0,84	2,35	2,37	27	26
13	$a_4$	$b_1$	$c_4$	$d_2$	0,72	0,73	0,8	0,82	4,84	5,01	31	30
14	$a_4$	$b_2$	$c_3$	$d_3$	0,72	0,74	0,8	0,82	1,18	1,2	29	28
15	$a_4$	$b_3$	$c_2$	$d_1$	0,72	0,71	0,85	0,84	1,45	1,47	29	30
16	$a_4$	$b_4$	$c_1$	$d_4$	0,69	0,7	0,85	0,84	1,38	1,36	27	26

$y_1$  і  $y_1'$ : вільна насипна густина першої та другої серії відповідно, г/см<sup>3</sup>;  $y_2$  і  $y_2'$ : насипна густина порошоків після ущільнення першої та другої серії відповідно, г/см<sup>3</sup>;  $y_3$  і  $y_3'$ : текучість порошкових мас першої та другої серії відповідно, 100 г/с;  $y_4$  і  $y_4'$ : кут природного укусу порошкових мас першої та другої серії відповідно, град.

насипну густина, насипну густина після усадки, текучість і кут природного укусу [10].

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що всі вивчені фактори статистично невірні для впливу на вільну насипну масу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном. Це означає, що при використанні будь-якої з 16 вивчених допоміжних речовин буде близький за значенням результат вільної насипної маси.

Далі порошоків маси піддавали ущільненню. За впливом на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном якісні фактори можна розмістити в такій послідовності:  $A > D = res > B > C$ .

Вплив допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 2.

За даними, що наведені на рис. 2 найкращою допоміжною речовиною виявилась МКЦ 200.

Вплив змащувальних речовин на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 3.

Аналіз рисунку показав, що найбільше значення насипної густини після усадки отримали під час використання магнію стеарату.

Вплив допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів на насипну густина після усадки наведено на рис. 4.

За даними, що наведені на рис. 4, лідером серед допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів є цукор

компрі О, найгірші результати отримали при використанні лудіпресу.

Вплив фактора С на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 5.

Ранжований ряд переваг рівнів фактора С на насипну густина після усадки досліджуваних порошоків має такий вигляд:  $c_2 > c_1 > c_4 > c_3$ .

Надалі порошоків суміші досліджували на текучість. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що найбільш суттєвий вплив на цей показник має природа змащувальних речовин.

Вплив фактора D на текучість порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 6.

За даними, що наведені на рис. 6, ефективність змащувальних речовин ілюструє ряд: кислота стеаринова > кальцію стеарат > ПЕГ 4000 > магнію стеарат.

Допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів, які вивчали, за впливом на текучість досліджуваних порошоків можна розмістити в такий ряд переваг: лудіпрес > цукор компрі О > лікотаб PGS > манітол 300.

Допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози за впливом на текучість порошкових мас гліцину з тіотріазоліном можна розмістити в такій послідовності: МКЦ 200 > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 302.

Серед допоміжних речовин на основі гранульованих неорганічних солей за впливом на текучість порошкових мас гліцину з тіотріазоліном лідером виявився кальцію фосфат 2-основний безводний.

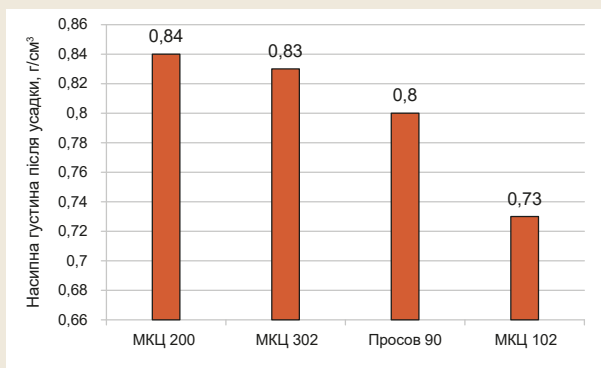


Рис. 2. Вплив фактора А на насипну густину після усадки порошків гліцерину з титриазоліном.

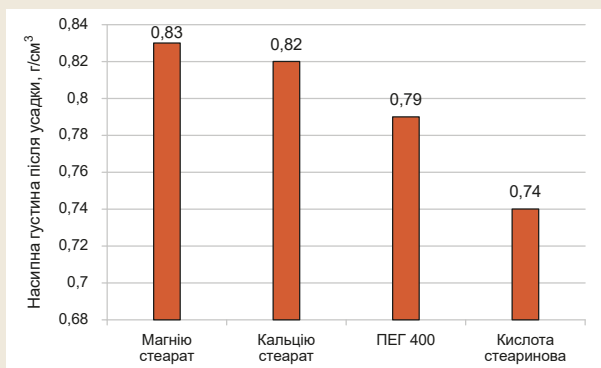


Рис. 3. Вплив фактора D на насипну густину після усадки порошків гліцерину з титриазоліном.

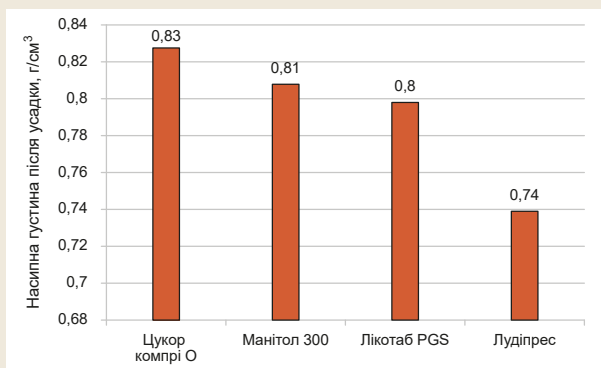


Рис. 4. Вплив фактора В на насипну густину після усадки порошків гліцерину з титриазоліном.

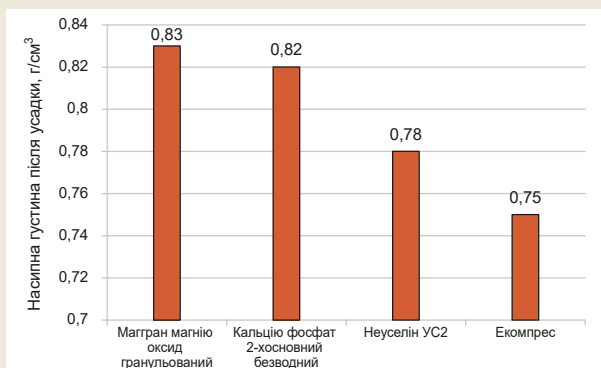


Рис. 5. Вплив фактора С на насипну густину після усадки порошків гліцерину з титриазоліном.

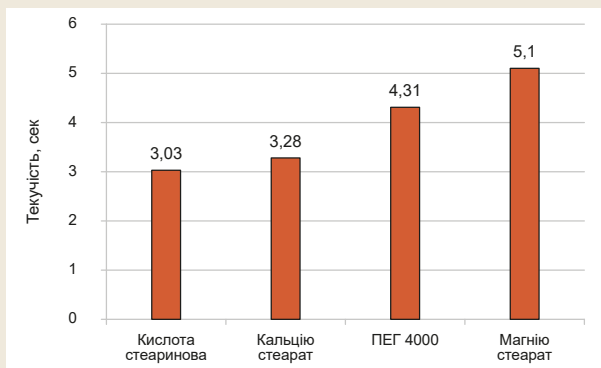


Рис. 6. Вплив фактора D на текучість порошків гліцерину з титриазоліном.

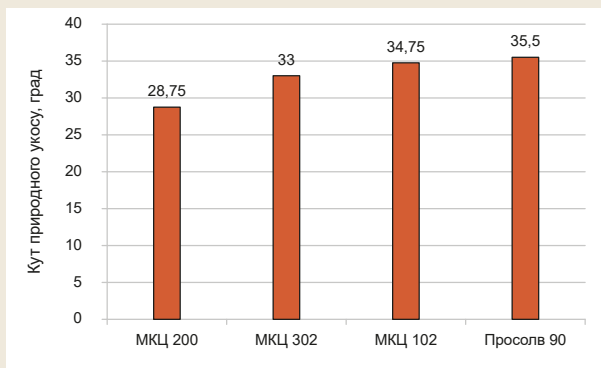


Рис. 7. Вплив природи допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на кут природного укосу.

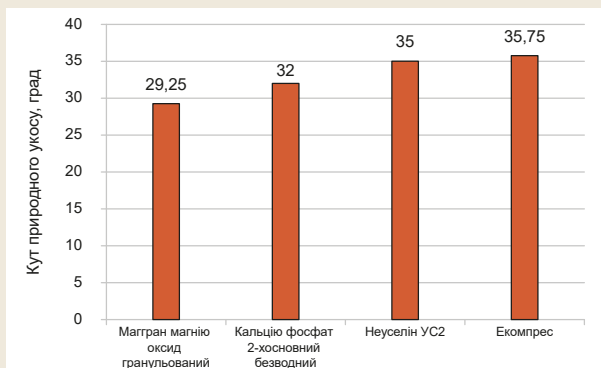


Рис. 8. Вплив природи фактора С на кут природного укосу.

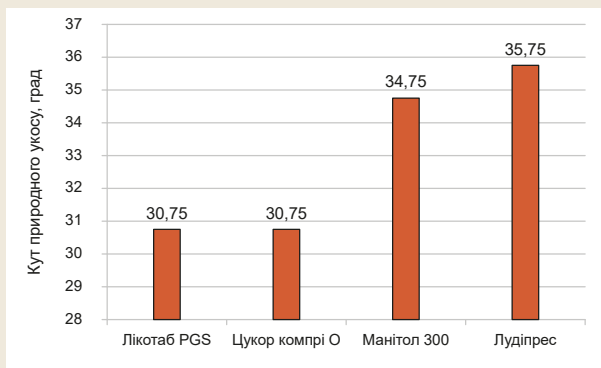


Рис. 9. Вплив допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів на кут природного укосу.

Надалі розглянули вплив допоміжних речовин на кут природного укусу.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на цей показник впливають 3 вивчені фактори:  $A \geq C > B$ .

Вплив природи допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на кут природного укусу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном наведено на *рис. 7*.

За даними, що наведені на *рис. 7*, найкращий результат отримали під час використання МКЦ 200.

Вплив природи фактора С на кут природного укусу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном наведено на *рис. 8*.

Аналіз *рис. 8* показав, що найменше значення кута природного укусу отримали при використанні магтран магнію оксиду гранульованого, якому дещо поступають інші допоміжні речовини.

Вплив допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів на кут природного укусу наведено на *рис. 9*.

За даними, що наведені на *рис. 9*, найкращий результат отримали при використанні лікотаб PGS і цукру компрі О, найгірший – при використанні лудіпресу.

## Обговорення

Вивчили фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій гліцину, тіотріазоліну та їхньої суміші для вибору способу отримання таблеток. За допомогою електронно-мікроскопічних методів, використовуючи комп'ютерну програму Inter Video WinDVR, здійснили дослідження форми та розміру часток. У результаті виявили, що субстанції гліцину та тіотріазоліну є полідисперсними кристалічними порошками у вигляді пластинчастих багатогранників та їхніх уламків. Фракція, яка домінує, представлена ізодіаметричними частинками неправильної форми. Отже, дослідження фармако-технологічних показників субстанцій гліцину та тіотріазоліну дали змогу прогнозувати, а надалі й підтвердити можливість отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування.

Протягом дослідження вивчили вплив основних груп допоміжних речовин, котрі найчастіше використовують під час створення таблеток методом прямого пресування. За дослідженими фармако-технологічними показниками отримали позитивні результати щодо більшості з допоміжних речовин, які вивчали. Обираючи кращі допоміжні речовини для створення оптимального складу таблеток гліцину з тіотріазоліном, брали до уваги всі досліджені відгуки.

## Висновки

1. Протягом дослідження вивчили вплив 4 груп допоміжних речовин на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість, кут природного укусу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном.

2. За результатами дисперсійного аналізу обрали оптимальні допоміжні речовини, що забезпечують якість за показниками, які вивчили.

## Фінансування

Робота є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та НВО «Фарматрон».

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віцепрезидент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5274-9676

Німенко Г. Р., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6486-5113

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9416-9517

## Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nimenko H. R., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Moriak Z. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Хромилёва О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Нименко А. Р., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Мазур І. А., Чекман І. С., Беленичев І. Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007. 309 с.
- [2] Кучеренко Л., Хромилёва О., Левых А. Применение нейротрансмиттерных аминокислот в современной медицине. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 5. С. 616-620.
- [3] Механізм протишемічної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І. Ф. Беленичев, І. А. Мазур, М. А. Волошин та ін. *Новости медицины и фармации*. 2007. № 2. С. 8-9.
- [4] Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. Запорожье: ЗГМУ; Львов: Наутілус, 2005. 156 с.
- [5] Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 5. С. 199-200.
- [6] Патент 114270 Україна, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61К 31/41(2006.01)А61Р 9/10(2006.01). Комбінований лікарський засіб

для первинної нейропротекції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова І. А. Мазур та ін. № а201612503 ; заявл. 08.12.2016 ; опубл. 10.05.2017, бюл. № 9.

- [7] Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazoline on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia / L. Kucherenko, I. Belenichev, I. Mazur et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [8] Кучеренко Л. І., Хромильова О. В. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 80-84.
- [9] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Groshoviy, В. П. Marchenyuk, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- [10] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.

#### References

- [1] Mazur, I. A., Chekman, I. S., & Belenichev, I. F. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolithotropic Drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].
- [2] Kucherenko, L., Khomylova, O., & Levykh, A. (2016). Primenenie neurotransmitternykh aminokislot v sovremennoi meditsine [Use of neurotransmitter aminoacids in modern medicine]. *Retsept*, 19(5), 616-620. [in Russian].
- [3] Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Voloshyn, M. A., Horchakova, N. O., & Chekman, I. S. (2007). Mekhanizm protyishemichnoi ta antyoksydantnoi dii tiotriazolinu [The mechanism of antioxidant and anti-ischemic action of thiotriazolin]. *Novosti meditsyny i farmatsii*, 2, 8-9. [in Ukrainian].
- [4] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskii, B. S., & Stets, V. R. (2005). *Tiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klini-*

*cheskoe primenenie [Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage]*. Zaporozhye; Lvov: Nautilus.

- [5] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinatsii s antioksidantami – perspektivnoe napravlenie sovremennoi farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5, 199-200. [in Russian].
- [6] Kucherenko, L. I., Khomylova, O. V., Mazur, I. A., Belenichev, I. F., & Horbacheva, S. V. (2017). Ukrainian Patent No. 114270. *Kombinovanyi likarskyi zasib dia pervynnoi neiroproteksii [Combination drug for primary neuroprotection]*. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=235074>
- [7] Kucherenko, L., Belenichev, I., Mazur, I., Khromylova, O., & Parniuk, N. (2018). Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazoline on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [8] Kucherenko, L. I., & Khromylova, O. V. (2014). Vybir dopomizhnykh rechovyv z metoiu otrymannia tabletok izoniazidu z tiotriazolinom metodom priamoho presuvannia [Choice of adjuvants for the preparation of the tablets with isoniazid and thiotriazolin by direct compression method]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 80-84. [in Ukrainian].
- [9] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P., & Hureieva, S. M. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidshen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [10] (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2nd ed.). Vol. 1. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].





## Дослідження впливу поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Б. С. Бурлака<sup>\*A-D</sup>, І. Ф. Беленічев<sup>E,F</sup>, В. В. Гладисhev<sup>E,F</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;

F – остаточне затвердження статті

Назальний шлях приймання ліків, як відомо, характеризується рядом переваг: швидкість всмоктування та досягнення терапевтичного ефекту, можливість доставлення активних речовин, минаючи пресистемний метаболізм у печінці, зручність і простота введення препарату. Попередньо розроблено лікарський препарат для назального застосування з ноопептом – малотоксичною речовиною пептидної природи, що не виявляє побічні ефекти і характеризується високою активністю.

Після попередніх досліджень як основу-носії обрали розчин натрій карбоксиметилцелюлози, який забезпечував найвищі показники вивільнення ноопепту. За даними фахової літератури, до складу назальних лікарських форм для підвищення біодоступності можливе додавання речовин – енхансерів абсорбції. Це речовини, що збільшують проникність мембран для лікарських речовин, які вводяться разом із ними. Серед них інтерес викликає група поверхнево-активних речовин, а саме твін-80, який добре розчиняється у воді та широко застосовується у складі лікарських засобів.

**Мета роботи** – вивчити вплив поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

**Матеріали та методи.** Для дослідження готували композиції з вмістом твіну-80 від 0 % до 3 %. Поверхнево-активну речовину додавали до складу назальної лікарської форми, що містить 1 % ноопепту, по 5 % гліцерину та бішофіту полтавського та розчин натрій карбоксиметилцелюлози. Визначали вивільнення ноопепту методом рівноважного діалізу за Кривчинським крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан» через 30 хвилин. Концентрацію ноопепту визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 258 нм.

**Результати.** Додавання твіну-80 до назальної лікарської форми з ноопептом забезпечує кращий рівень вивільнення діючої речовини. Збільшення концентрації понад 1 % не має значущого впливу на вивільнення ноопепту.

**Висновки.** Визначили, що вміст твіну-80 чинить значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми. Оптимальне вивільнення ноопепту забезпечує 1 % концентрація твіну-80.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 105–108**

### Study of surfactants influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

B. S. Burlaka, I. F. Bielenichev, V. V. Hladyshev

The nasal route of drug administration, as is well known, is characterized by some advantages: absorption rate and rapid onset of therapeutic effect, availability of drug delivery without hepatic first-pass elimination, it is suitable and easily accessible. Earlier a medication for nasal administration with noopept – a low toxic substance with peptide nature without any side effects and high activity has been developed.

After advance investigations, a solution of sodium carboxymethylcellulose providing the highest rate of noopept releasing was chosen as a delivery base.

**The aim of this work** is the study of surfactants' influence on the noopept releasing from the nasal dosage form.

**Materials and methods.** For the investigation, the compositions containing twin-80 from 0 % to 3 % were prepared. Surfactant was added to the nasal dosage form containing noopept 1 %, glycerol, and bishofit poltavsky equally by 5 % and solution of sodium carboxymethylcellulose. Noopept releasing was studied using the method of equilibrium dialysis by Krivchinsky through the semipermeable membrane – cellophane film "Kuprofan" after 30 minutes. Noopept concentration was determined by the UV-spectrophotometry at 258 nm.

**Results.** Results of investigation have verified that the addition of twin-80 to nasal dosage form with noopept provides with a better level of releasing of the active substance. At the same time, increasing of concentration more than 1 % hasn't a significant influence on the noopept releasing.

#### ЕВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198183>

УДК 615.45.032.21:615.214.3].074  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198183

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 105–108**

**Ключові слова:** поверхнево-активні речовини, ноопепт, вивільнення, назальна лікарська форма.

\*E-mail: [burlakabogdan@gmail.com](mailto:burlakabogdan@gmail.com)

Надійшла до редакції: 24.09.2019 // Після доопрацювання: 02.10.2019 // Прийнято до друку: 07.10.2019

**Conclusions.** It was determined that the content of twin-80 has a significant influence on a noopept releasing from the nasal dosage forms. The concentration of twin-80 1 % provides optimal releasing.

**Key words:** surfactants, noopept, releasing, nasal dosage form.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 105–108**

### Исследование влияния поверхностно-активных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленичев, В. В. Гладышев

После предварительных исследований в качестве основы-носителя выбран раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы, обеспечивающий наивысшие показатели высвобождения ноопепта. По данным научной литературы, в состав назальных лекарственных форм для повышения биодоступности могут вводиться вещества – энхансеры абсорбции. Это вещества, увеличивающие проницаемость мембран для лекарственных веществ, которые вводятся вместе с ними. Среди них интерес представляет группа поверхностно-активных веществ, а именно твин-80, который хорошо растворяется в воде и широко применяется в составе лекарственных средств.

**Цель работы** – изучить влияние поверхностно-активных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы.

**Материалы и методы.** Для исследования готовили композиции с содержанием твина-80 от 0 % до 3%. Поверхностно-активное вещество добавляли в состав назальной лекарственной формы, содержащей 1 % ноопепта, по 5 % глицерина и бишофита полтавского и раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы. Определяли высвобождение ноопепта методом равновесного диализа по Кривчиньскому через полупроницаемую мембрану – целлофановую пленку «Купрофан» через 30 минут. Концентрацию ноопепта определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 258 нм.

**Результаты.** Результаты исследования подтверждают, что добавление твина-80 в назальной лекарственной форме с ноопептом обеспечивает лучший уровень высвобождения действующего вещества. Увеличение концентрации более 1 % существенно не влияет на высвобождение ноопепта.

**Выводы.** Установлено, что содержание твина-80 значимо влияет на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы. Оптимальное высвобождение обеспечивает 1 % концентрация твина-80.

**Ключевые слова:** поверхностно-активные вещества, ноопепт, высвобождение, назальная лекарственная форма.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 105–108**

Назальні лікарські засоби, що створюють альтернативу парентеральному прийманню як найбільш поширеному для макромолекул, характеризуються низкою переваг: швидкістю всмоктування та досягнення терапевтичного ефекту, зручністю і простотою введення препарату, можливістю доставлення активних речовин, минаючи пресистемний метаболізм у печінці [1,2]. Враховуючи це, для створення нового лікарського засобу з ноотропною та нейропротективною активністю розроблено лікарський препарат для назального застосування з ноопептом – малотоксичною речовиною пептидної природи, що не виявляє побічні ефекти і характеризується високою активністю [3,4].

Попередні дослідження дали можливість визначити вид основи-носія та зволожувача. За даними фахової літератури, до складу назальних лікарських форм для підвищення біодоступності можливе додавання речовин – енхансерів абсорбції. Це речовини, що збільшують проникність мембран для лікарських речовин, які вводяться разом із ними. Особливо це стосується великих гідрофільних макромолекул, як-от пептиди, протеїни, деякі антибіотики, інсулін тощо. Для поліпшення проникності мембран для речовин пептидної природи в назальних лікарських формах застосовують такі групи речовин: солі жовчних кислот (натрію глікохолат, натрію деоксіхолат тощо), жирні кислоти та їхні похідні (натрію мірилат, пальмітоїл карнітин тощо), гліцериди

(наприклад, фосфоліпіді), саліцилати, хелати (етилендіамінтетраацетат), полімери (хітозан, натрій карбоксиметилцеллюлоза та похідні), поверхнево-активні речовини (ПАР) і деякі інші [5,6].

Після попередніх досліджень як основу-носії обрали розчин натрій карбоксиметилцеллюлози, який забезпечував найвищі показники вивільнення ноопепту. Серед інших енхансерів більшість має недоліки, що пов'язані з можливим подразнювальним ефектом, недостатньою розчинністю в гідрофільних рідинах або доступністю допоміжних речовин. Тому інтерес викликає група поверхнево-активних речовин, серед них оптимальним є твін-80, що добре розчиняється у воді та широко застосовується у складі лікарських форм.

### Мета роботи

Вивчити вплив поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

### Матеріали і методи дослідження

Як поверхнево-активну речовину обрали твін-80, що широко застосовується в технології лікарських форм, доступний та описаний у фаховій літературі [5–7].

Кількість введення ПАР визначали, враховуючи вимоги ДФУ 2 вид., іншої нормативної документації та даними наукової літератури з розробки назальних лікарських

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та значення концентрації ноопепту в діалізаті (%)

№ композиції	Вміст твіну-80 (%)	Номер дослідження			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0	0,013	0,013	0,013	0,039	0,013
2	0,5	0,016	0,017	0,016	0,049	0,016
3	1	0,017	0,018	0,018	0,053	0,018
4	2	0,018	0,018	0,019	0,055	0,018
5	3	0,018	0,018	0,020	0,056	0,019

Таблиця 2. Результати дисперсійного аналізу експерименту

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	F <sub>експерим.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вміст твіну-80	0,00006	4	0,000015	15	3,5
Помилка	0,00001	10	0,000001	–	–
Загальна сума	0,00423	14	–	–	–

форм для доставлення речовин пептидної природи. Твін-80 додавали до складу назальної лікарської форми, що містить 1 % ноопепту, по 5 % гліцерину та бішофіту полтавського, розчин натрій карбоксиметилцелюлози. Твін-80 у різних концентраціях додавали до готового препарату, ретельно перемішували й контролювали відсутність помутніння, інших ознак несумісності компонентів. Усі композиції пройшли органолептичний контроль.

Дослідження виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [8]. У кожній чарунці експерименту по 3 повтори. Досліджуваний фактор (вміст твіну-80): 1 – без твіну-80, 2 – 0,5 %, 3 – 1 %, 4 – 2 %, 5 – 3 %. Для всіх композицій визначали вивільнення активної речовини.

Вивільнення ноопепту визначали методом рівноважно-го діалізу за Кривчинським кризь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз проводили в дифузійних чарунках Франца на дев'ятипозиційній станції (PermeGear, Inc., США), як діалізне середовище, враховуючи розчинність ноопепту, використовували 5 % розчин гліцерину. Температура здійснення дослідження –  $37,0 \pm 0,5$  °C. Концентрацію ноопепту після 30 хвилин визначали УФ-спектрофотометрично при довжині хвилі 258 нм на спектрофотометрі UV-2600, (Shimadzu Corporation, Японія) [9].

## Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та значення концентрації ноопепту в діалізаті (%) наведені в таблиці 1.

Результати дисперсійного аналізу наведені в таблиці 2. За наведеними результатами дисперсійного аналізу,  $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ . Отже, концентрація твіну-80 має значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

Після перевірки розходження середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудували такий ряд переваг за відсотком

концентрації твіну-80: 1 % (2 %, 3 %) > 0,5 % > 0 %.

Враховуючи дані, що отримали, можна стверджувати: додавання твіну-80 до назальної лікарської форми з ноопептом забезпечує кращий рівень вивільнення діючої речовини. Збільшення концентрації ПАР понад 1 % не має значущого впливу на вивільнення ноопепту. Тому для наступних досліджень обрали композицію, що містить 1 % твіну-80.

## Висновки

1. Визначили, що вміст твіну-80 має значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

2. Оптимальне вивільнення ноопепту забезпечує 1 % концентрація твіну-80.

**Перспективи подальших досліджень.** Назальну лікарську форму з ноопептом на основі натрій карбоксиметилцелюлози з гліцерином та 1 % твіну-80 обрали для наступних досліджень з визначення необхідності додавання консервантів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor, Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Belienichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Сведения об авторах:**

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Список літератури**

[1] Bioavailability of nasal dosage forms / S. B. Bhise, A. V. Yadav, A. M. Avachat, R. Malayandi. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2008. Vol. 2, Iss. 4. P. 201-215. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.45032>

[2] Kushwaha S. K. S., Keshari R., Rai A. K. Advances in nasal transmucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. Vol. 1, Iss. 7. P. 21-28.

[3] Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт / Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. Т. 65, № 5. С. 66-72. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72>

[4] Амелин А. В., Илюхина А. Ю., Шмони́на А. А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011. Т. 111, № 10. С. 44-46.

[5] Sharma S., Kulkarni J., Pawar A. P. Permeation enhancers in the transmucosal delivery of macromolecules. *Pharmazie*. 2006. Vol. 61, Iss. 6. P. 495-504.

[6] Thorat S. Formulation and Product Development of Nasal Spray: An Overview. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2016. Vol. 4, Iss. 8D. P. 2976-2985. <https://doi.org/10.21276/sjams.2016.4.8.48>

[7] Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London : Pharmaceutical Press, 2009. 900 p.

[8] *Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації* / Т. А. Трошовий, В. П. Марценюк, Л. І.

Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.

[9] Antypenko L., Burlaka B., Belenichev I. Noopept: development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of (S)-N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester in bulk drug substance. *Pharmakeftiki*. 2016. Vol. 28, Iss. 4. P. 161-169.

**References**

[1] Bhise, S. B., Yadav, A. V., Avachat, A. M., & Malayandi, R. (2008). Bio-availability of intranasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2(4), 201-215. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.45032>

[2] Kushwaha, S. K. S., Keshari, R. K., & Rai, A. K. (2011). Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 21-28.

[3] Ostrovskaya, R. U., Gudasheva, T. A., Voronina, T. A., & Seredenin, S. B. (2002). Original'nyi nootropnyi i neuroprotektivnyi preparat noopept [The novel nootropic and neuroprotector drug noopept (GVS-111)]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 65(5), 66-72. [in Russian]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72>

[4] Amelin, A. V., Iliukhina, A. Iu., & Shmonin, A. A. (2011). Noopept v lechenii umerennykh kognitivnykh narushenii u patsientov s ishemicheskim insultom [Noopept in the treatment of mild cognitive impairment in patients with stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*, 111(10), 44-46. [in Russian].

[5] Sharma, S., Kulkarni, J., & Pawar, A. P. (2006). Permeation enhancers in the transmucosal delivery of macromolecules. *Pharmazie*, 61(6), 495-504.

[6] Thorat, S. (2016). Formulation and Product Development of Nasal Spray: An Overview. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 4(8D), 2976-2985. <https://doi.org/10.21276/sjams.2016.4.8.48>

[7] Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (6th ed.). London: Pharmaceutical Press.

[8] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P., & Hureieva, S. M. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidshen v farmatsii* [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].

[9] Antypenko, L., Burlaka, B., & Belenichev, I. (2016). Noopept: development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of (S)-N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester in bulk drug substance. *Pharmakeftiki*, 28(4), 161-169.



## Research on the motivation of pharmaceutical workers in pharmacies

T. P. Zarichna<sup>A,D</sup>, T. S. Brytanova<sup>\*C,D</sup>, T. S. Raikova<sup>E,F</sup>, Ye. H. Knysh<sup>B</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**The purpose of work** was to study the motivating and demotivating factors of the activity of pharmaceutical staff and the conditions of increasing their work activity.

**Materials and methods.** The material for our research was statistically processed information that was obtained during the survey of pharmaceutical specialists of pharmacies that differ in the degree of market coverage (national-pharmaceutical organization 1 (PhO # 1), local-pharmaceutical organization 2, 3 (PhO # 2, # 3)) and types (ready pharmacy drugs – PhO №1, pharmacy with manufacturing of drugs – PhO # 2, # 3). In the course of the study, methods of analysis, synthesis, grouping, questioning and the method of F. Herzberg were used.

**Results.** The factors of motivation, of activity, of pharmaceutical personnel were investigated as material stimulation, moral stimulation, measures of administrative influence, labor mood of the collective, desire to achieve respect in the collective, fear of losing work. As a result of comparing the estimates of motivation factors in pharmacies of both types, it was found that PhO # 1 the leading factor of motivation was the working mood of the team ( $W_{ij} = 1$ ), and in PhO # 2, # 3 were the material stimulation ( $W_{ij} = 1$ ). It was studied the factors of employee demotivation using the F. Herzberg method as direct management and control, working conditions, interpersonal relationships, wages and stability of work, internal organization policy towards the staff.

The results' calculations were showed that the most significant demotivating factors for the employees of the PhO # 1 were the system of interpersonal relationships ( $W_{ij} = 1$ ) and direct control ( $W_{ij} = 0.97$ ). It has been studied the opinions of pharmaceutical workers on the creation of certain conditions in order to enhance their work. It was determined that the most significant conditions for increasing motivation in the PhO # 1, in terms of its employees, was to get high wages ( $W_{ij} = 0.98$ ), stability ( $W_{ij} = 0.95$ ), rational management requirements ( $W_{ij} = 0.94$ ), harmonious relationships in the team ( $W_{ij} = 0.93$ ), bonuses for quality of work ( $W_{ij} = 0.93$ ), career growth ( $W_{ij} = 0.92$ ) and comfortable working conditions ( $W_{ij} = 0.92$ ).

**Conclusion.** Comparative analysis of motivation factors in pharmacies showed that in pharmacies of the first type the leading factor of motivation was the working mood of the team, and of the second type pharmacies – material stimulation. Also important for employees of pharmacies of general type. The study of demotivating factors showed that in pharmacies of both types, unstable interpersonal relationships had a negative effect on motivation. The analysis of conditions of increase of motivation showed that in PhO # 1 it was important to receive high wages and its stability, and for PhO # 2, # 3 – harmonious relationships in the team, bonus system.

### Дослідження мотивації фармацевтичних працівників аптечних закладів

Т. П. Зарічна, Т. С. Британова, Т. С. Райкова, Є. Г. Книш

**Мета роботи** – вивчення факторів мотивації та демотивації в діяльності фармацевтичного персоналу та дослідження умов підвищення його трудової активності.

**Матеріали та методи.** Матеріал для досліджень – статистично опрацьована інформація, котру отримали під час анкетування фармацевтичних фахівців аптечних закладів, що різняться за ступенем охоплення ринку (національні – фармацевтична організація 1 (ФО № 1), місцеві – фармацевтичні організації № 2, 3 (ФО № 2, № 3)) та за типом (аптека готових ліків – ФО № 1, аптека з виготовленням – ФО № 2, № 3). Протягом дослідження використовували методи аналізу, синтезу, групування, анкетування та метод Ф. Герцберґа.

**Результати.** Дослідили фактори мотивації діяльності фармацевтичного персоналу: матеріальне, моральне стимулювання, заходи адміністративного впливу, трудовий настрій колективу, бажання досягти поваги в колективі, страх втратити роботу. У результаті порівняння факторів мотивації в аптеках обох типів встановили: в ФО № 1 провідним фактором мотивації є трудовий настрій колективу ( $W_{ij} = 1$ ), а в ФО № 2 і № 3 – матеріальне стимулювання ( $W_{ij} = 1$ ). Вивчили фактори демотивації працівників за мето-

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198184>

UDC 615.12:005.32]-047.37

DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198184

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 109–114

Key words: motivation, pharmacy, pharmacist.

\*E-mail: goculyats@gmail.com

Received: 28.11.2019// Revised: 12.02.2019 // Accepted: 19.12.2019

дом Ф. Герцберга: пряме управління та контроль, умови праці, міжособистісні стосунки, заробітна платня і стабільність роботи, внутрішня політика організації щодо персоналу.

Результати показали, що найбільш значущими демотиваційними факторами для працівників ФО № 1 є система міжособистісних взаємовідносин ( $W_{ij} = 1$ ) і безпосередній контроль ( $W_{ij} = 0,97$ ). Вивчили думки фармацевтичних працівників про створення певних умов для поліпшення їхньої трудової діяльності. Визначили, що найбільш значущими умовами підвищення мотивації в ФО № 1, на думку її співробітників, є отримання високої заробітної плати ( $W_{ij} = 0,98$ ), стабільність ( $W_{ij} = 0,95$ ), раціональні вимоги керівництва ( $W_{ij} = 0,94$ ), гармонічні стосунки в колективі ( $W_{ij} = 0,93$ ), преміювання за якість праці ( $W_{ij} = 0,93$ ), кар'єрне зростання ( $W_{ij} = 0,92$ ) та комфортні умови праці ( $W_{ij} = 0,92$ ).

**Висновки.** Порівняльний аналіз факторів мотивації показав, що у ФО № 1 провідним фактором мотивації є трудовий настрій колективу, а у ФО № 2 та № 3 – матеріальне стимулювання. Дослідження демотиваційних факторів показало, що в аптеках обох типів на мотивацію негативно впливають нестабільні міжособистісні стосунки. Аналіз умов підвищення мотивації показав, що в аптеках обох типів для працівників важливе отримання високої заробітної плати та її стабільність, а у ФО № 2 та № 3 – гармонічні стосунки в колективі, система преміювання.

**Ключові слова:** мотивація, аптека, фармацевтичні працівники.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 109–114**

### Исследование мотивации фармацевтических работников аптечных учреждений

Т. П. Заричная, Т. С. Британова, Т. С. Райкова, Е. Г. Кныш

**Цель работы** – изучение мотивирующих и демотивирующих факторов деятельности фармацевтического персонала и исследование условий повышения его трудовой активности.

**Материалы и методы.** Материал для исследований – статистически обработанная информация, которую получили в ходе анкетирования фармацевтических специалистов аптечных учреждений, которые отличаются по степени охвата рынка (национальные – фармацевтическая организация 1 (ФО № 1), местные – фармацевтические организации № 2, №3 (ФО № 2, № 3)) и типу (аптека готовых лекарств – ФО № 1, аптека с изготовлением – ФО № 2, № 3). В ходе исследования использовали методы анализа, синтеза, группировки, анкетирование и метод Ф. Герцберга.

**Результаты.** Исследованы факторы мотивации деятельности фармацевтического персонала: материальное стимулирование, моральное стимулирование, меры административного воздействия, трудовой настрой коллектива, желание достичь уважения в коллективе, страх потерять работу. В результате сравнения оценок факторов мотивации в аптеках обоих типов установлено: в аптеках первого типа ведущим фактором мотивации является рабочее настроение команды ( $W_{ij} = 1$ ), а в аптеках второго типа – материальное стимулирование. ( $W_{ij} = 1$ ). Изучены факторы демотивации работников по методу Ф. Герцберга: прямое управление и контроль, условия труда, межличностные отношения, заработная плата и стабильность работы, внутренняя политика организации в отношении персонала.

Результаты расчетов показали, что наиболее значимые демотивационные факторы для работников ФО №1 – система межличностных взаимоотношений ( $W_{ij} = 1$ ) и непосредственный контроль ( $W_{ij} = 0,97$ ). Изучены мнения фармацевтических работников о создании определенных условий для улучшения их трудовой деятельности. Определено, что наиболее значимыми условиями повышения мотивации в ФО № 1, с точки зрения ее сотрудников, являются получение высокой заработной платы ( $W_{ij} = 0,98$ ), стабильность ( $W_{ij} = 0,95$ ), рациональные требования руководства ( $W_{ij} = 0,94$ ), гармоничные взаимоотношения в коллективе ( $W_{ij} = 0,93$ ), премирование за качество труда ( $W_{ij} = 0,93$ ), карьерный рост ( $W_{ij} = 0,92$ ) и комфортные условия труда ( $W_{ij} = 0,92$ ).

**Выводы.** Сравнительный анализ факторов мотивации в аптеках показал, что в ФО № 1 ведущий фактор мотивации – трудовой настрой коллектива, а в ФО № 2 и № 3 – материальное стимулирование. Исследование демотивационных факторов показало, что в аптеках обоих типов на мотивацию негативно влияют нестабильные межличностные взаимоотношения. Анализ условий повышения мотивации показал, что для сотрудников ФО № 1 важно получение высокой заработной платы и ее стабильность, а для ФО № 2 и № 3 – гармоничные взаимоотношения в коллективе, система премирования. Для реализации мотивационной политики в аптечных учреждениях необходимо разработать модель системы мотивации персонала, которая обеспечит единство интересов учреждений и их персонала.

**Ключевые слова:** мотивация, аптека, фармацевтические работники.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 109–114**

Motivation is closely linked to the effective work of the staff, their ability to be persistent and to overcome obstacles, to work with full dedication and enthusiasm. Undoubtedly, staff motivation is one of the most important management functions and a paramount task in the daily activities of the head of a pharmaceutical organization. It is known that the direction and nature of the employee's work behavior are based on certain motives, internal directions and personal values. In turn, the motives and interests of the individual

are based on unmet needs. Thus, the better the manager understands the needs of the staff, the greater the likelihood of influencing his behavior and the ability to change it [1–7].

#### Aim

The purpose of the research was to study the motivating and demotivating factors of the activity of pharmaceutical staff and to study the conditions of increasing their work activity.

## Materials and methods

The material for research was statistically processed information that was obtained during the survey of pharmaceutical specialists of pharmacies that differ in the degree of market coverage (national-pharmaceutical organization 1 (PhO # 1), local-pharmaceutical organization 2, 3 (PhO # 2, # 3)) and types (ready pharmacy medicines – PhO # 1, pharmacy with manufacturing of medicines – PhO # 2, # 3). In the course of the study, methods of analysis, synthesis, grouping, questioning and the method of F. Herzberg were used.

## Results

At the first stage, the motivation factors of pharmaceutical personnel activity were investigated: material stimulation,

moral stimulation, measures of administrative influence, labor mood of the collective, desire to achieve respect in the collective, fear of losing work. These motives were proposed for evaluation by the 5-point system for pharmaceutical workers in the tested pharmacies.

The comparative characteristic of PhO is shown in *Table 1*.

To determine the relevance of individual motives to the work of the staff, the results of the motive assessment questionnaire are recalculated to the corresponding unit weight ( $W_{ij}$ ). For this purpose, the answers for each motive were summarized. The motive that has the highest rating is accepted as 1. The significance of the remaining motives was calculated as the ratio of the sum of the responses to the parameter that received the maximum score (*Tables 2, 3*).

**Table 1.** The comparative characteristic of pharmaceutical organization

Criteria	PhO # 1	PhO # 2	PhO # 3
Market coverage	national	local	local
Number of pharmacists and pharmaceutists	15	12	14
Type of service	Sale of medicines to the population	Sales of medicines to the population and hospital departments	Sales of medicines to the population and hospital departments

**Table 2.** Evaluation of motives for work of pharmaceutical staff PhO # 1

Motives for work	Rank	The specific weight of the component ( $W_{ij}$ )
The working mood of the team	1	1.00
Material incentives	2	0.97
Moral stimulation	3	0.87
The desire to achieve respect in the team	4	0.85
Measures of administrative impact	5	0.77
Fear of losing your job	6	0.68

**Table 3.** Evaluation of motives for the work of pharmaceutical staff PhO # 2, PhO # 3

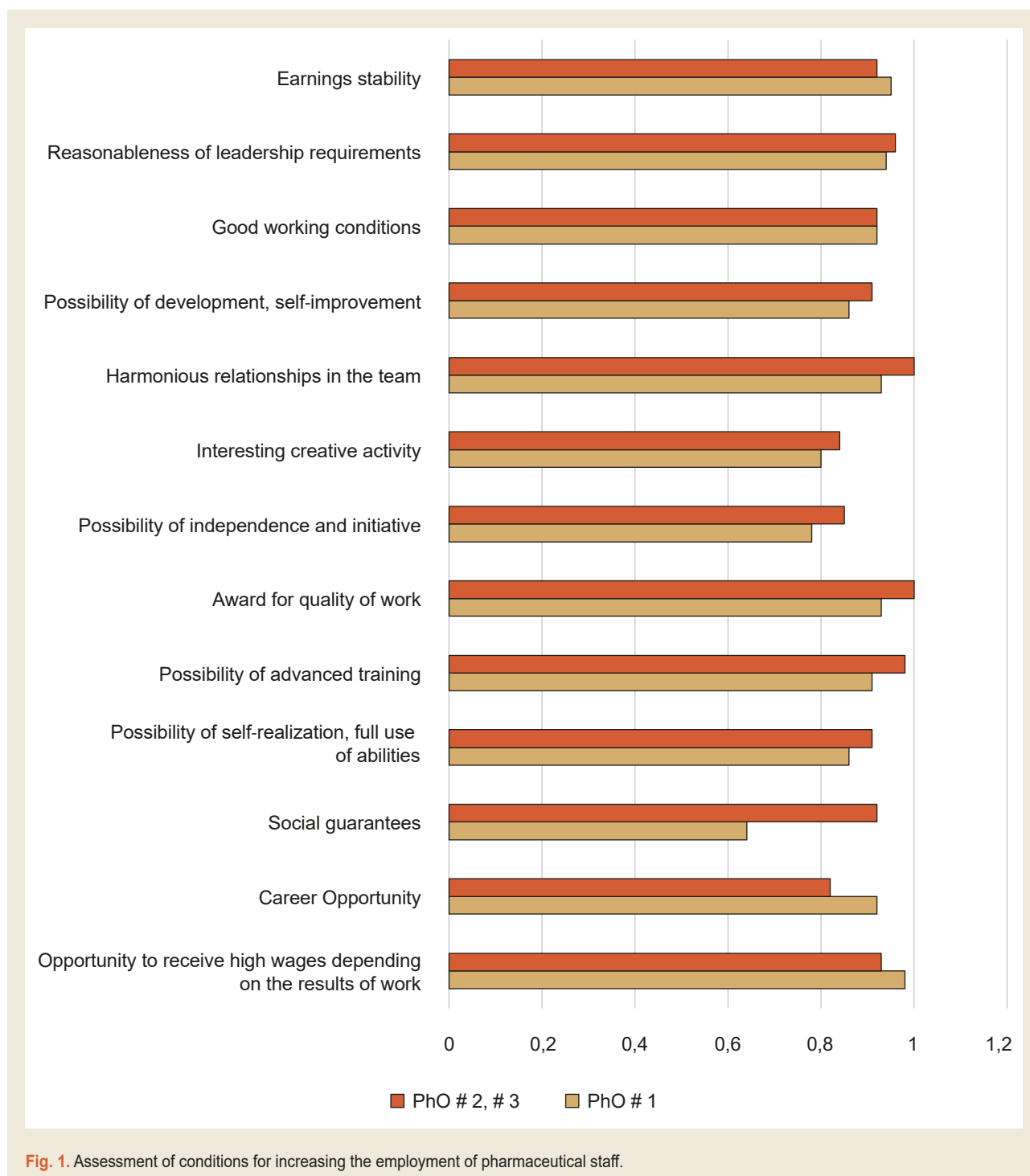
Motives for work	Rank	The specific weight of the component ( $W_{ij}$ )
Material incentives	1	1.00
Moral stimulation	2	0.98
The working mood of the team	2	0.98
Measures of administrative impact	3	0.92
The desire to achieve respect in the team	4	0.88
Fear of losing your job	5	0.60

**Table 4.** Estimation of factors of demotivation PhO # 1

Demotivation factors	Rank	The specific weight of the component ( $W_{ij}$ )
Interpersonal relationships	1	1.00
Direct management / control	2	0.97
Internal policy of the organization towards to the staff	3	0.96
Working conditions	4	0.93
Salary and reliability	4	0.93

**Table 5.** Assessment of factors demotivation PhO # 2, # 3

Demotivation factors	Rank	The specific weight of the component (Wij)
Interpersonal relationships	1	1.00
Salary and reliability	1	1.00
Working conditions	2	0.89
Direct management / control	3	0.87
Internal policy of the organization towards to the staff	4	0.77



**Fig. 1.** Assessment of conditions for increasing the employment of pharmaceutical staff.



At the next stage, the factors of employee motivation were studied using the F. Herzberg method: direct management and control, working conditions, interpersonal relationships, wages and stability of work, internal organization policy towards the staff (Tables 4, 5).

Important role on the system of personnel motivation is played by conditions of increasing the labor activity of pharmaceutical personnel: high and stable salary, career opportunities, social guarantees, self-realization, possibility of advanced training, optimal bonus system, possibility of displaying independence and initiative, creative activity, conflict-free conflicts in the team, the possibility of self-development and professional improvement, satisfactory working conditions, reasonable administration requirements.

The next step in our work was to study the opinions of pharmaceutical workers on the creation of certain conditions in order to enhance their work. The interview method was used for this purpose.

The results of this study are shown in Fig. 1.

## Discussion

As a result of comparing the estimates of motivation factors in pharmacies of both types, it was found that in the first type pharmacies the leading factor of motivation is the working mood of the team ( $W_{ij} = 1$ ), and in hospital pharmacies the material stimulation ( $W_{ij} = 1$ ). At the same time, material incentives are also important for employees of pharmacies of general type ( $W_{ij} = 0.97$ ). A significant factor for pharmacies of both types is moral incentive ( $W_{ij}$  ranges from 0.87 to 0.98).

Administrative impact measures were more important for PhO # 2, # 3 staff ( $W_{ij} = 0.92$ ) than for pharmacy staff PhO # 1 ( $W_{ij} = 0.77$ ).

It should be noted that factors such as the desire to achieve respect in the team and the fear of losing work slightly affect the work activity in both types of pharmacies ( $W_{ij}$  from 0.85 to 0.87 in the first case and, accordingly,  $W_{ij}$  from 0.60 to 0.68 in the second).

The results calculations (Tables 4) showed that the most significant demotivating factors for the employees of the PhO # 1 were the system of interpersonal relationships ( $W_{ij} = 1$ ) and direct control ( $W_{ij} = 0.97$ ). That is, if the team had a bad psychological climate and the administration brutally controls the staff, then the motivation to work in the latter was significantly reduced.

Also, the internal staffing policy of the organization was important for pharmaceutical personnel ( $W_{ij} = 0.96$ ). Employees of the PhO # 1 would like to feel the attention, involvement, understanding and care of the administration.

The least important factors in demotivation were working conditions ( $W_{ij} = 0.93$ ), wages and stability ( $W_{ij} = 0.93$ ).

In PhO # 2, # 3 (Table 5), from the perspective of pharmaceutical workers, the most demotivating factors were adverse interpersonal relationships ( $W_{ij} = 1$ ) and wages and reliability ( $W_{ij} = 1$ ). Unfavorable working conditions ( $W_{ij} = 0.89$ ),

direct management and control ( $W_{ij} = 0.87$ ) also reduce the motivation of pharmaceutical workers.

A comparative analysis of the demotivating factors in pharmacies of both types showed that interpersonal relationships were important for their employees. If they were unfavorable, the motivation of pharmaceutical workers is reduced.

It should be noted that in pharmacy pharmacies an important disincentive was the size of wages and its stability, while in general type pharmacies this factor did not play an important role.

The difference in the assessment of disincentives in pharmacies of various types also relates to the internal policy of the organization in relation to staff and working conditions.

In the course of work (Fig. 1), it was determined that the most significant conditions for increasing motivation PhO №1, in terms of its employees, was to get high wages ( $W_{ij} = 0.98$ ), stability ( $W_{ij} = 0.95$ ), rational management requirements ( $W_{ij} = 0.94$ ), harmonious relationships in the team ( $W_{ij} = 0.93$ ), bonuses for quality of work ( $W_{ij} = 0.93$ ), career growth ( $W_{ij} = 0.92$ ) and comfortable working conditions ( $W_{ij} = 0.92$ ).

Less important are self-realization ( $W_{ij} = 0.86$ ), the possibility of development and self-improvement ( $W_{ij} = 0.86$ ), interesting creative activity ( $W_{ij} = 0.80$ ), the possibility of independence and initiative ( $W_{ij} = 0.78$ ), social guarantees ( $W_{ij} = 0.64$ ).

Pharmaceutical employees of pharmacy pharmacies consider the most effective conditions for increasing motivation: harmonious relationships in the team ( $W_{ij} = 1.0$ ), bonus system ( $W_{ij} = 1.0$ ), advanced training ( $W_{ij} = 0.98$ ), rational requirements of administration ( $W_{ij} = 0.96$ ), receiving high wages ( $W_{ij} = 0.93$ ), social guarantees ( $W_{ij} = 0.92$ ), comfortable working conditions ( $W_{ij} = 0.92$ ), and wage stability ( $W_{ij} = 0.92$ ).

Less important for these employees were the possibility of independence and initiative ( $W_{ij} = 0.85$ ), interesting creative activities ( $W_{ij} = 0.84$ ) and career growth ( $W_{ij} = 0.82$ ).

It should be noted that the opinions of pharmaceutical workers of these types of pharmacies regarding the conditions of increasing motivation have some differences. So, if in general type pharmacies the most important are employees' salaries and their stability, rational requirements of management, harmonious relationships in the collective, then in pharmacies at the hospital in the first place: harmonious relationships in the collective, bonuses, the possibility of advanced training.

## Conclusions

1. Comparative analysis of motivation factors in pharmacies showed that in pharmacies PhO # 1 the leading factor of motivation was the working mood of the team ( $W_{ij} = 1$ ), and PhO # 2, # 3 – material stimulation ( $W_{ij} = 1$ ). Also important for employees PhO # 1 ( $W_{ij} = 0.97$ ).

2. The study of demotivating factors showed that in pharmacies of both types, unstable interpersonal relationships ( $W_{ij} = 1$ ) have a negative effect on motivation.

3. The analysis of conditions of increase of motivation showed that PhO # 1 it was important to receive high wages

( $W_{ij} = 0.98$ ) and it was stability ( $W_{ij} = 0.95$ ), and PhO # 2, # 3 – harmonious relationships in the team ( $W_{ij} = 1.0$ ), bonus system ( $W_{ij} = 1.0$ ).

**Prospects for further research:** analysis of the interaction of factors of motivation and demotivation to improve the microclimate in pharmacies.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Information about authors:

Zarichna T. P., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Brytanova T. S. PhD, Teaching Assistant of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Raikova T. S., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Відомості про авторів:

Зарічна Т. П., канд. фарм. наук, доц. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доц. каф. клінічної фармації, фармакоterapiї і УЕФ, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного і фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Заричная Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского та фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, медицинского та фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакоterapiи и УЭФ, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Tolochko, V. M., & Halii L. V. (2008). Motyvatsiia personalu farmatsevtichnykh orhanizatsii [Motivation of the staff of pharmaceutical organizations]. *Provizor*, (19), 16-19. [in Ukrainian].
- [2] Olijnik, S. (2008). *Teoriia ta praktyka menedzhmentu personalu* [Theory and practice of management of staff]. Kharkiv: NUA. [in Ukrainian].
- [3] Lukashev, S. V., & Yandola, K. O. (2015). Motyvatsiia pratsivnykiv farmatsevtichnoi haluzi [Motivation of employees in the pharmaceutical industry]. *Upravlinnia rozvytkom*, (2), 19-25. [in Ukrainian].
- [4] Lebed, T. V. (2015). Udoskonalennia motyvatsiinykh mekhanizmiv v systemi menedzhmentu orhanizatsii. [Perfection of motivational mechanisms in system of management of organizationS]. *Molodyi vchenyi – Young Scientist*, (11), 65-68. [in Ukrainian].
- [5] Tkachenko, N. O. (2014). Vyvchennia informatsiinoho profesiinoho polia spetsialistiv farmatsii [The study of informational professional field of pharmacy specialists]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 106-108. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.2.26184>
- [6] Gubarev, R. V. (2014). Analiz sovremennykh teorii motivatsii i stimulirovannii truda [Analysis of modern theories of motivation and incentives]. *Vestnik UGUES. Nauka. Obrazovanie. Ekonomika. Seriya: ekonomika*, (1), 239-246. [in Russian].
- [7] Kvasniy, L. H., Soltysik, O. O., & Fedysyn, V. V. (2017). Rol motyvatsii i stymuliuвання personalu v systemi zabezpechennia rozvytku pidpriemstva [The role of motivation and stimulation of personnel in the system of providing enterprise development]. *Ekonomika ta upravlinnia pidpriemstvamy*, (11), 233-237. [in Ukrainian].



# Фармацевтичний сектор України: сучасний стан правового регулювання

О. Г. Алексєєв 

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – аналіз стану законодавчого забезпечення фармацевтичного сектора (ФС) України, дослідження проблемних питань правової охорони галузевих правовідносин для формулювання пропозицій щодо вдосконалення нормативно-правового захисту прав суб'єктів ФС України.

**Матеріали та методи.** Матеріал дослідження – сучасна нормативно-правова база фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я, а також міжнародні нормативно-правові акти, що регулюють обіг лікарських засобів у країнах ЄС. Протягом роботи використовували методи аналізу та синтезу, систематизації та узагальнення.

**Результати.** Національна галузева нормативно-правова база фармації здебільшого спрямована на забезпечення прав громадян і впорядкування суспільних відносин, що виникають під час обігу лікарських засобів, але водночас потребує постійного вдосконалення, що викликано динамікою розвитку суспільних відносин у галузі обігу лікарських засобів. Незважаючи на певний динамізм розвитку фармацевтичного законодавства, слід відзначити декілька проблемних питань, що пов'язані з правовим регулюванням галузі. На багатьох професійних заходах, форумах, конференціях, тематикою яких є державне регулювання фармацевтичної сфери, представники фармацевтичної науки та практики обґрунтовано доводять необхідність реформування сучасного фармацевтичного законодавства, зокрема таких законів, як «Про фармацевтичну діяльність», «Про фармацевтичне самоврядування», нових редакцій або внесення змін до чинної редакції закону України «Про лікарські засоби» тощо. На державному рівні також визнається недосконалість стану сучасного правового регулювання фармацевтичного сектора. Так, Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року прямо відзначає, що чинна система державного регулювання у сфері обігу лікарських засобів не цілком відповідає сучасним вимогам, адже виконання законодавства України здійснюється не за всіма напрямками, а моніторинг не має системного характеру.

**Висновки.** Правове регулювання фармацевтичного сектора України – це здійснюване державою за допомогою права та сукупності правових засобів упорядкування суспільних відносин, які виникають під час обігу лікарських засобів і спільних із ними груп відносин, для їхнього юридичного закріплення, охорони та розвитку.

## Ukraine pharmaceutical sector: current state of legal regulation

O. H. Aleksieiev

**The purpose of the work.** Analysis of the legislative support of the Ukraine pharmaceutical sector, the study of problematic issues of the legal protection of sectoral legal relations in order to formulate proposals for improving the legal protection of the rights of subjects of the Federal Security Service of Ukraine.

**Materials and methods.** The study is based on the current regulatory framework of the pharmaceutical sector in the healthcare sector, as well as international regulatory acts regulating the circulation of medicines in EU countries. During the work, the methods of analysis of ATS synthesis, systematization and generalization were used.

**Results.** The national sectoral regulatory framework of pharmacy is mostly aimed at securing the rights of citizens and streamlining public relations arising from the circulation of medicines, but at the same time requires constant improvement, which is caused by the dynamics of the development of public relations in the field of medicines circulation. The state strategy of implementation of the state policy of providing the population with medicines for the period up to 2025, directly notes that the current system of state regulation in the sphere of drug treatment does not fully meet the modern requirements, because the implementation of the legislation of Ukraine is not performed in all directions, and monitoring has no systemic.

**Conclusions.** Legal regulation of Ukraine pharmaceutical sector is a state exercised by the law and the totality of legal means of ordering public relations that arise during the treatment of medicinal products and joint groups of relations with the purpose of their legal consolidation, protection, and development.

**Key words:** pharmacy legislation, implementation, directive.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 115–121**

### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198185>

УДК 346.54:615.1 (477)  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198185

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 115–121

Ключові питання: фармацевтичне законодавство, імплементація, директива.

\*E-mail: agagroup@ukr.net

Надійшла до редакції: 03.12.2019 // Після доопрацювання: 17.12.2019 // Прийнято до друку: 24.12.2019

## Фармацевтический сектор Украины: современное состояние правового регулирования

А. Г. Алексеев

**Цель работы** – анализ законодательного обеспечения фармацевтического сектора (ФС) Украины, исследование проблемных вопросов правовой охраны отраслевых правоотношений для формулирования предложений по совершенствованию нормативно-правовой защиты прав субъектов ФС Украины.

**Материалы и методы.** Материал исследования – современная нормативно-правовая база фармацевтического сектора отрасли здравоохранения, а также международные нормативно-правовые акты, регулирующие оборот лекарственных средств в странах ЕС. В ходе работы использовали методы анализа и синтеза, систематизации и обобщения.

**Результаты.** Национальная отраслевая нормативно-правовая база фармации направлена в основном на обеспечение прав граждан и упорядочение общественных отношений, возникающих при обращении лекарственных средств, но в то же время требует постоянного совершенствования, что вызвано динамикой развития общественных отношений в области обращения лекарственных средств.

Несмотря на определенный динамизм развития фармацевтического законодательства, следует отметить несколько проблемных вопросов, связанных с правовым регулированием отрасли. На многих профессиональных мероприятиях, форумах, конференциях, тематикой которых является государственное регулирование фармацевтической сферы, представители фармацевтической науки и практики обоснованно доказывают необходимость реформирования современного фармацевтического законодательства, в частности таких законов, как «О фармацевтической деятельности», «О фармацевтическое самоуправления», новых редакций или внесения изменений в действующую редакцию закона Украины «О лекарственных средствах» и другие.

На государственном уровне также признается несовершенство состояния современного правового регулирования фармацевтического сектора. Государственная стратегия реализации государственной политики обеспечения населения лекарственными средствами на период до 2025 года прямо отмечает, что действующая система государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств не в полной мере отвечает современным требованиям, ведь выполнение законодательства Украины осуществляется не по всем направлениям, а мониторинг не имеет системного характера.

**Выводы.** Правовое регулирование фармацевтического сектора Украины представляет собой осуществляемое государством с помощью права и совокупности правовых средств упорядочение общественных отношений, которые возникают во время обращения лекарственных средств и совместных с ними групп отношений, для их юридического закрепления, охраны и развития.

**Ключевые слова:** аптечное законодательство, имплементация, директива.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 115–121**

Нині задекларовані як необхідні усіма минулими урядами зміни в галузі охорони здоров'я отримали своє втілення у практичній законодавчій площині. Так, 19 жовтня 2017 р. Верховною Радою ухвалений Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення». Цей законодавчий акт, на думку керівництва держави, стане стартом для медичної реформи, поштовхом для докорінних змін у національній сфері охорони здоров'я. Цей закон має багато і прихильників, і опонентів, однак те, що концептуальні перетворення у сфері охорони здоров'я були необхідні, не заперечує жодна зі сторін.

Метою цього закону автори визначали створення ефективного механізму фінансування надання медичних послуг і лікарських засобів бюджетними коштами для забезпечення збереження та відновлення здоров'я населення України. Звертаємо увагу, що в первісному вигляді (до другого читання) цей документ мав дещо іншу назву – «Про державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів», а тому законодавець зайвий раз наголошує на важливості фармацевтичного сектора та окреслює його як відносно автономну складову сфери охорони здоров'я. Зміна попередньої назви закону на чинну стала наслідком політичних баталій. Отже, на законодавчому рівні ще раз доведено, що ефективно застосування механізмів надання медичної допомоги та медичних послуг населенню можливе тільки в разі

вдалого комплексного використання потенціалу фармацевтичної галузі, що потребує чіткої та зрозумілої законодавчої бази.

Як зазначено в рішенні VIII Національного з'їзду фармацевтів України (2016), одним із головних завдань фармацевтичного сектора (ФС) галузі охорони здоров'я України є забезпечення населення якісними, ефективними та доступними ліками, надання фармацевтичної допомоги, збереження потенціалу здоров'я, працездатності українського народу [1]. Відповідно, таке завдання закріплює фармацевтичну галузь як один із найважливіших сегментів як економічної, так і соціальної сфери нашої держави. Розуміє це і законодавець, наприклад, за результатами чергових парламентських слухань наголошується, що розвиток фармацевтичної індустрії – один із важливих чинників забезпечення національної безпеки держави та одна з основних заporук успішного реформування системи медичного обслуговування населення [2].

Українська фармацевтична галузь – це комплексне явище, система взаємопов'язаних елементів: потужного фармацевтичного виробництва, розгалуженої мережі аптечних закладів різних організаційно-правових форм і форм власності, чіткої системи підготовки та перепідготовки фармацевтичних кадрів тощо. Безумовно, економічний аспект правовідносин між суб'єктами фармацевтичного ринку є дуже важливим, але водночас

головною філософією функціонування фармацевтичної галузі є благополуччя пацієнтів. Враховуючи таке найважливіше для держави соціальне завдання, вважаємо, що визначення проблеми правового регулювання як головного інструмента управління усіма соціальними процесами, є дуже важливим та актуальним, адже, за визначенням одного з дослідників питань фармацевтичного права, результати такого дослідження дають можливість суттєво вплинути на захист публічного здоров'я, розвиток фармацевтичного ринку, створення гарантій захисту прав національних виробників тощо [3].

Проблеми правового регулювання фармацевтичного сектора України розглядають у своїх працях Б. П. Громовик [4], А. А. Котвицька [5], А. С. Немченко [6], В. М. Пашков [7], М. С. Пономаренко [8], О. В. Посилкіна [9], В. М. Толочко [10], В. С. Шаповалова [11] та інші.

Водночас аналіз показує: не визначено основні методологічні підходи до з'ясування проблеми правового захисту суспільних відносин, що виникають між суб'єктами фармацевтичної галузі, зокрема тільки фрагментарно приділена увага такій важливій складовій механізму забезпечення прав і свобод, як юридична відповідальність. На нашу думку, з'ясування питання концептуальної ролі юридичної відповідальності в механізмі державного регулювання фармацевтичної галузі – необхідний крок на шляху вдосконалення національної політики щодо забезпечення населення лікарськими засобами.

## Мета роботи

Аналіз стану законодавчого забезпечення фармацевтичного сектора України, дослідження проблемних питань правової охорони галузевих правовідносин для формулювання пропозицій щодо вдосконалення нормативно-правового захисту прав суб'єктів ФС України.

## Матеріали і методи дослідження

Матеріалом дослідження є сучасна нормативно-правова база фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я, а також міжнародні нормативно-правові акти, що регулюють обіг лікарських засобів у країнах ЄС. Протягом роботи використовували методи аналізу та синтезу, систематизації та узагальнення.

## Результати

Як відзначено в роботі С. С. Алексеєва, правове регулювання – це юридичний вплив на суспільні відносини, що здійснюється за допомогою права та всієї сукупності правових засобів [12]. Ручкін Є. Б. і Ткаченко В. Д. визначають правове регулювання як здійснюваний за допомогою юридичних засобів процес упорядкування суспільних відносин для забезпечення певної сукупності соціальних інтересів, що вимагають правового гарантування [13]. За визначенням О. В. Петришина, правовим регулюванням є процес дії за допомогою правових норм та інших юридичних засобів на поведінку людей для

впорядкування, охорони та розвитку суспільних відносин [14]. Рабінович П. М. обґрунтовує думку, що сутність правового регулювання полягає у здійснюваному державою за допомогою всіх юридичних засобів владному впливі на суспільні відносини для їхнього упорядкування, закріплення, охорони та розвитку [15].

Отже, основними рисами правового регулювання є те, що воно здійснюється державою, має нормативний характер, спрямоване на конкретні цілі, як-от на забезпечення конкретних прав і свобод громадян, упорядкування суспільних відносин у відповідних соціально-економічних сферах тощо.

Для ґрунтовного аналізу сутності та змісту правого регулювання фармацевтичного сектора вважаємо за необхідне детальніше зупинитися на кожній із цих рис.

*Здійснення правового регулювання фармацевтичного сектора державою.* Відповідно до Основ законодавства України про охорону здоров'я, основу державної політики охорони здоров'я формує Верховна Рада України шляхом закріплення конституційних і законодавчих засад охорони здоров'я, визначення її мети, головних завдань, напрямів, принципів і пріоритетів, встановлення нормативів та обсягів бюджетного фінансування, створення системи відповідних кредитно-фінансових, податкових, митних та інших регуляторів, затвердження загальнодержавних програм охорони здоров'я [16]. Реалізація державної політики у фармацевтичному секторі як складової сфери охорони здоров'я покладається на органи виконавчої влади. Зокрема, йдеться про Кабінет Міністрів України, Міністерство охорони здоров'я України, Держлікслужбу тощо. Усі ці державні органи мають повноваження ухвалювати в межах своєї компетенції правові норми, тобто ті спеціальні юридичні норми, за допомогою яких і здійснюється вплив держави на суспільні відносини, що виникають у сфері обігу лікарських засобів.

*Нормативний характер правового регулювання фармацевтичного сектора* полягає в закріпленні правил поведінки суб'єктів правовідносин, що виникають у сфері обігу лікарських засобів за допомогою певної системи правових норм, та яке має на меті забезпечення стабільності у фармацевтичній сфері.

Нормативне регулювання також має свою класифікацію. Так, О. Ф. Скакун розрізняє законодавче регулювання (повне, яке виключає будь-яке підзаконне регулювання) та підзаконне нормативне регулювання, що здійснюється правовими нормами, котрі закріплені в підзаконних нормативно-правових актах держави й актах об'єднань громадян [17].

Нормативно-правова база фармацевтичної галузі нині є дуже великим масивом юридичних актів, які відрізняються за юридичною силою, датою ухвалення, сферою дії, характером волевиявлення тощо. Здійснений аналіз двох основних офіційних нормативно-правових баз: Верховної Ради України (офіційний сайт Верховної Ради України, посилання «Законодавство України» режим доступу zakon2.rada.gov.ua) та Міністерства охорони здоров'я України (сайт «Нормативно-директивні доку-

**Таблиця 1.** Результати контекстного пошуку чинних нормативних документів, що регулюють правовідносини у фармацевтичному секторі

Ключове слово для пошуку	Належність нормативно-правової бази	Кількість документів	Належність нормативно-правової бази	Кількість документів
фармацевт	zakon2.rada.gov.ua	112	http://mozdocs.kiev.ua	275
«лікарськ.»	zakon2.rada.gov.ua	736	http://mozdocs.kiev.ua	3325
провізор	zakon2.rada.gov.ua	11	http://mozdocs.kiev.ua	53
«аптечн.»	zakon2.rada.gov.ua	35	http://mozdocs.kiev.ua	40
аптека	zakon2.rada.gov.ua	9	http://mozdocs.kiev.ua	7
«фармак.»	zakon2.rada.gov.ua	22	http://mozdocs.kiev.ua	41

Аналіз здійснювали за правилами контекстного пошуку, що встановлені відповідними сайтами, тому закінчення слів у деяких випадках не використовували для ширшого охоплення пошукової інформації; контекстний пошук здійснювали за ключовим словом у назві документа; в таблиці наведені дані щодо чинних документів і відсутні документи, в назві яких немає ключових слів, наприклад, документів щодо внесення змін в окремі акти.

менти МОЗ України», режим доступу <http://mozdocs.kiev.ua>) – дав можливість отримати результати, що наведені в таблиці 1.

Наведені в таблиці 1 дані, безперечно, не претендують на абсолютну повноту та винятковість, до того ж між двома проаналізованими базами також є функціональна відмінність – сайт <http://mozdocs.kiev.ua> орієнтований саме на директивні документи (наприклад, у пошуковій формі цієї бази взагалі немає такого типу нормативного документа, як закон). Крім того, зазначена інформація характеризує другий тип нормативного регулювання – підзаконне регулювання.

Щодо саме законодавчого регулювання, то основними законами, норми яких регулюють правовідносини у фармацевтичній сфері, є Конституція України, закони України: Основи законодавства України про охорону здоров'я; «Про лікарські засоби»; «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»; «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними»; «Про ліцензування видів господарської діяльності» та низка інших.

*Забезпечення конкретних прав і свобод громадян, упорядкування суспільних відносин.* Конституційним є право громадян на життя (ст. 27), медичну допомогу та охорону здоров'я (ст. 49). Враховуючи, що принцип верховенства конституційних норм поширюється на всі сфери державної діяльності, зокрема на законотворчий процес, Верховна Рада повинна ухвалювати закони, які базуються на основі Конституції та відповідати їй (частина друга ст. 8). Аналізуючи зміст законодавчих актів, які формують нормативно-правову базу фармацевтичної галузі, доходимо висновку, що принцип верховенства конституційних норм загалом дотримано під час розроблення та ухвалення основних законодавчих актів галузі.

Так, ЗУ «Про лікарські засоби» закріплено обов'язок держави на забезпечення доступності найнеобхідніших лікарських засобів, захист громадян у разі заповідання шкоди їхньому здоров'ю внаслідок застосування лікарських засобів за медичним призначенням, а також встановлення пільг і гарантій окремим групам населення та категоріям громадян щодо забезпечення їх лікарськими засобами у випадку захворювання [18].

В Основах законодавства про охорону здоров'я конкретизовано зміст права на охорону здоров'я (ст. 6), зафіксовано гарантії з боку держави на фінансування громадянам гарантованого обсягу медичних послуг і лікарських засобів (ст. 7), визначено особливості застосування лікарських засобів (Розділ VI).

Закон «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» спрямований на впорядкування суспільних відносин, що виникають під час обігу названих підконтрольних речовин.

Концепція розвитку фармацевтичного сектора в Україні (2011–2022 рр.) визначає перспективні напрями та завдання фармацевтичної галузі та спрямована на створення відповідної нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність. Серед основних завдань передбачено конкретні заходи щодо забезпечення доступності, ефективності, безпечності та якості лікарських засобів [19].

Незважаючи на певний динамізм розвитку фармацевтичного законодавства, слід відзначити декілька проблемних питань, що пов'язані з правовим регулюванням галузі. На багатьох професійних заходах, форумах, конференціях тематикою яких є державне регулювання фармацевтичної сфери, представники фармацевтичної науки та практики обґрунтовано доводять необхідність реформування сучасного фармацевтичного законодавства, зокрема таких законів, як «Про фармацевтичну діяльність» [20], «Про фармацевтичне самоврядування» [21], нових редакцій, або внесення змін до чинної редакції закону України «Про лікарські засоби» [22,23] тощо.

На державному рівні також визначено недосконалість стану сучасного правового регулювання фармацевтичного сектора. Так, Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 р. визначає, що чинна система державного регулювання у сфері обігу лікарських засобів не повністю відповідає сучасним вимогам, адже виконання законодавства України здійснюється не за всіма напрямами, а моніторинг не має системного характеру. Отже, така система потребує удосконалення шляхом гармонізації законодавства України з законодавством ЄС, поліпшення

фінансового та технічного забезпечення такого процесу, а також забезпечення людськими ресурсами [24].

Національна галузева нормативно-правова база фармації здебільшого спрямована на забезпечення прав громадян, впорядкування суспільних відносин, що виникають під час обігу лікарських засобів, але водночас потребує постійного вдосконалення, що викликано динамікою розвитку суспільних відносин у галузі обігу лікарських засобів.

Враховуючи європейський вектор розвитку держави, вважаємо за необхідне дослідити основні законодавчі акти ЄС, що регулюють суспільні відносини у фармацевтичній сфері. Як відомо, відносини між ЄС і Україною регулюються Угодою про асоціацію [25], а однією з ключових вимог цього документа є імплементація норм відповідних європейських правових норм до національного українського законодавства. Безумовно, це стосується галузі охорони здоров'я та фармацевтичного сектора як її складової. Адже, як зрозуміло зі змісту Угоди, законодавства про обіг лікарських засобів ЄС, національні законодавства країн-членів та українське фармацевтичне законодавство мають бути узгоджені. Це стосується як уніфікованої професійної термінології, так і нормативно-правової бази галузі.

Законодавство ЄС – унікальна правова система, норми якої домінують (є пріоритетними) над нормами національних законодавств держав-членів співтовариства. Основним законодавчим актом ЄС, що регулює обіг лікарських засобів, є Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту і Ради ЄС від 6 листопада 2001 р. «Про кодекс Спільноти щодо медичних препаратів для людини»). Директива 2001/83 закріплює базові принципи функціонування фармацевтичної сфери. Зокрема, в документі визначено: основною метою будь-яких норм, що керують виробництвом, розповсюдженням лікарських препаратів і користуванням ними, має бути гарантування суспільного здоров'я [26].

Аналізуючи загальноправові аспекти форм і джерел європейського права, слід наголосити, що основними видами нормативних актів ЄС є директиви та постанови (регламенти). Особливістю регламенту є його зобов'язальний характер та імперативний вплив на відповідне національне законодавство. Регламент не потребує імплементації у відповідну національну правову систему. Директива є правовим актом, норми якої також є зобов'язальними, але тільки для конкретної країни і тільки для досягнення загальної мети. Форми реалізації положень директиви визначаються безпосередньо країнами, яким вони адресовані.

Нині Україна не є членом ЄС, відповідно, не може бути автоматичного застосування нормативних ЕС на території країни, зокрема й положень Директив 2001/83. Тому законодавець здійснює певні кроки щодо адаптації українського та європейського законодавств відповідно до положень Угоди про асоціацію. На жаль, цей шлях складний і повільний. Так, у 2016 р. у Верховній Раді група депутатів розробила проект закону «Про особливості імплементації окремих положень законодавства Євро-

пейського Союзу щодо обігу лікарських засобів» (реєстр. № 4465 від 18.04.2016 р.). Як відзначали автори документа, «... необхідність прийняття запропонованого проекту зумовлюється також переглядом засад регулювання у сфері обігу лікарських засобів, зміщенням основних акцентів в напрямі належного забезпечення прав пацієнтів у цій сфері, підвищення рівня якості, ефективності та безпеки лікарських засобів, а також їх доступності» [27]. На нашу думку, ухвалення цього закону дійсно виявилось б значущим поштовхом і визначальним кроком для імплементації норм законодавства ЄС до українського фармацевтичного законодавства. Як стверджує один із фундаторів національного фармацевтичного права В. М. Пашков, законопроект № 4465 враховує досвід країн Європейського Союзу та покликаний імплемтувати норми «м'якого права», зокрема Директиви ЄС щодо обігу лікарських засобів [28]. Особливо позитивним моментом у цьому законопроекті вважаємо коло суспільних відносин, які покликаний цей закон урегулювати, адже його норми регулюють не тільки питання обігу лікарських засобів, але й інші складові фармацевтичної сфери: інформаційну, зокрема рекламну політику, питання взаємодії медичних представників, питання дистанційного продажу лікарських засобів тощо. Позитивним кроком вважаємо 13 розділ законопроекту, а саме статтю 150, в якій деталізовано адміністративно-господарські санкції за порушення законодавства про лікарські засоби. На жаль, 29 серпня 2019 р. цей законопроект відкликано, тому питання уніфікації фармацевтичного законодавства ЄС та України, на жаль, залишаються невизначеними, а спроби вирішення – хаотичними.

## Висновки

Правове регулювання фармацевтичного сектора України здійснюється державою за допомогою права та сукупності правових засобів упорядкування суспільних відносин, що виникають під час обігу лікарських засобів і спільних із ними груп відносин для їхнього юридичного закріплення, охорони та розвитку. Сучасний етап розвитку характеризується активними кроками, що спрямовані на імплементацію міжнародно правових стандартів у національне фармацевтичне законодавство.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження роботи з аналізу сучасного стану нормативно-правового забезпечення національного фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Алексеев О. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-4947-4998

**Information about author:**

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Сведения об авторе:**

Алексеев А. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Список літератури**

- [1] Рішення VIII Національного з'їзду фармацевтів України / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2016. URL : <http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/10/rishennya-VIII-zyzdu.pdf>
- [2] Про Рекомендації парламентських слухань на тему: «Про сучасний стан та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України»: Постанова Верховної Ради України від 06.10.2011 № 3901-VI. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3901-17>
- [3] Ширшова В. М. Приоритетні напрямки реформування законодавства в сфері фармацевтичної діяльності в Україні. *Право і суспільство*. 2017. № 1, ч. 2. С. 184-188.
- [4] Нормативне забезпечення фармацевтичних і біотехнологічних виробництв: навч. посіб. для студ. напрямів підгот. «Фармація» та «Біотехнологія» / Б. П. Громолик, М. В. Стасевич, Д. Б. Баранович та ін. Львів: Триада плюс, 2010. 306 с.
- [5] Котвіцька А. А., Тарасенко Д. Ю., Кубарева І. В. Аналіз сучасного стану нормативно-правового регулювання трудових відносин працівників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2, № 2. С. 25-31.
- [6] Немченко А. С., Сімонян Л. С., Немченко О. А. Аналіз нормативно-правового регулювання сучасного стану фармацевтичного забезпечення хворих на епілепсію. *Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2015 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2015. С. 128-129.
- [7] Пашков В. М. Механізм правового забезпечення правового господарського порядку на фармацевтичному ринку. *Журнал східноєвропейського права*. 2016. № 27. С. 40-47.
- [8] Предмет та метод фармацевтичного права / М. С. Пономаренко, І. М. Алексеева, О. С. Соловйов та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 87-95.
- [9] Посилкіна О. В., Тіманюк В. М. Економіко-правові аспекти в області комерціалізації об'єктів інтелектуальної власності у фармації. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 29-31.
- [10] Аналіз законодавчо-нормативного регулювання системи соціального захисту працівників аптечних закладів України / В. М. Толочко, Т. Ф. Музика, М. В. Зарічкова, О. М. Должнікова. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1, № 1. С. 12-17.
- [11] Фармацевтичне законодавство: навчальний посібник / В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, М. М. Халін та ін. 2-ге вид. Харків: НФаУ, 2010. 142 с.
- [12] Алексеев С. С. Механизм правового регулирования в социалистическом государстве. Москва: Юридическая литература, 1966. 187 с.
- [13] Загальна теорія держави і права: підручник для студентів юридичних вищих навчальних закладів / М. В. Цвік, О. В. Петришин, Л. В. Авраменко та ін.; за ред. М. В. Цвіка, О. В. Петришина. Харків: Право, 2009. 584 с.
- [14] Загальна теорія держави і права / М. В. Цвік, В. Д. Ткаченко, Л. Л. Богачова та ін.; за ред. М. В. Цвіка, В. Д. Ткаченка, О. В. Петришина. Харків: Право, 2002. 427 с.
- [15] Рабінович П. М. Основи загальної теорії держави і права. Київ, 1995. 171 с.
- [16] Основи законодавства України про охорону здоров'я: закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- [17] Скакун О. Ф. Теорія права і держави: підручник. Вид. 4-те. Київ: Правова єдність, 2017. 524 с.
- [18] Про лікарські засоби: закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
- [19] Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр.: наказ МОЗ України 13.09.2010 № 769 (у редакції наказу МОЗ України 27.03.2013 № 242). URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0242282-13#n13>
- [20] Обговорюємо проект закону України «Про фармацевтичну діяльність» / В. П. Черних, І. А. Зупанець, О. І. Тихонов, В. М. Толочко, В. А. Георгіянц, А. С. Немченко, І. М. Перцев. *Фармацевтичний журнал*. 2001. № 4. С. 3-8.
- [21] Проект Закону України «Про фармацевтичне самоврядування» від 09.09.2015 № 3054. URL : [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_2?pf3516=3054&skl=9](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_2?pf3516=3054&skl=9)
- [22] Доопрацьований законопроект «Про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо забезпечення економічної конкуренції та захисту прав пацієнтів при здійсненні роздрібно торгівлі лікарськими засобами» *Аптека online.ua*. 2019. 28 лютого. URL : <https://www.apteka.ua/article/492380>
- [23] Проект Закону про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо підвищення доступності лікарських засобів для громадян від 06.09.2019 р. № 2089. URL : [https://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=66741](https://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=66741)
- [24] Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року: Постанова Кабінету Міністрів України від 05.12.2018 № 1022. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF>
- [25] Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони від 27.06.2014. URL : [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984\\_011](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011)
- [26] Директива 2001/83/ЄС європейського парламенту та ради від 6 листопада 2001 року про Кодекс спільноти відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. ОВ № L. 311. 28.11.2001. С. 67. URL : <http://avlu.org.ua/standart/122.htm>
- [27] Про особливості імплементації окремих положень законодавства Європейського Союзу щодо обігу лікарських засобів: проект Закону від 18.04.2016. № 4465. URL : [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=58784](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=58784)
- [28] Пашков В. М. Про обіг лікарських засобів та можливу деімплементацію законодавства України. *Ежендельник Аптека*. 2019. № 43. С. 8-9.

**References**

- [1] (2016). *Rishennia VIII Natsionalnoho zizdu farmatsetviv Ukrainy [The decision of the VIII National Congress of Pharmacists of Ukraine]*. Kharkiv. Retrieved from <http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/10/rishennya-VIII-zizdu.pdf> [in Ukrainian].
- [2] *Pro Rekomendatsii parlamentskykh slukhan na temu: "Pro suchasnyi stan ta perspektyvy rozvytku farmatsetvychnoi haluzi Ukrainy"*. Postanova Verkhovnoi rady Ukrainy vid 06.10.2011 No 3901-VI [On the Recommendations of the Parliamentary Hearings on the topic: "On the current state and prospects of development of the pharmaceutical industry of Ukraine". Resolution of the Verkhovna Rada of Ukraine (2011, October 6 No. 3901-VI)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3901-17> [in Ukrainian].
- [3] Shyrshova, V. M. (2017). Pryorytetni napriamky reformuvannya zakonodavstva v sferi farmatsetvychnoi diialnosti v Ukraini [Priority directions of reforming legislation on pharmaceutical activities in Ukraine]. *Pravo i suspiilstvo*, (1, part 2), 184-188. [in Ukrainian].
- [4] Hromovyk, B. P., Stasevych, M. V., Baranovych, D. B., Krychkovska, A. M., Korniienko, O. M., & Novikov, V. P. (2010). *Normatyvne zabezpechennia farmatsetvychnykh i biotekhnolohichnykh vyrobnytstv [Regulatory support of pharmaceutical and biotechnological industries]*. Lviv: Triada plus. [in Ukrainian].
- [5] Kotvitska, A. A., Kubareva, I. V., & Tarasenko, D. Yu. (2016). Analiz suchasnoho stanu normatyvno-pravovoho rehuliuвання трудовykh vidnosyn pratsivnykiv farmatsetvychnoho sektora haluzi okhorony zdorovia [Analysis of the current state of legal and regulatory adjustment of labour relationship in pharmaceutical sector of health care field]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 2(2), 25-31. [in Ukrainian].
- [6] Nemchenko, A. S., Simonyan, L. S., & Nemchenko, O. A. (2015). Analiz normatyvno-pravovoho rehuliuвання suchasnoho stanu farmatsetvychnoho zabezpechennia khvorykh na epilepsiiu [Analysis of regulatory regulation of the current state of pharmaceutical provision for patients with epilepsy]. *Farmakoeconomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku*. Proceedings of the 8th Conference (2015, November 26-27) (pp. 128-129). Kharkiv: NFAU [in Ukrainian].
- [7] Pashkov, V. M. (2016). Mekhanizm pravovoho zabezpechennia pravovoho hospodarskoho poriadku na farmatsetvychnomu rynku [Mechanism for Legal Ensuring of Commercial Order at the Pharmacy Market]. *Zhurnal skhidnoevropeiskoho prava*, 27, 40-47. [in Ukrainian].



- [8] Ponomarenko, M. S., Alekseeva, I. N., Solovyev, A. S., Alekseev, A. G., & Grygoruk Y. M. (2015). Predmet ta metod farmatsevychnoho prava [The object and method of pharmaceutical law]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (2), 87-95. [in Ukrainian].
- [9] Posylkina, O. V., & Timanyuk, V. M. (2007). Ekonomiko-pravovi aspekty v oblasti komertsializatsiyi ob'ektiv intelektualnoi vlasnosti u farmatsii [Economic and legal aspects in the field of commercialization of intellectual property objects in pharmacy]. *Farmatsevychnyi chasopys*, (1), 29-31. [in Ukrainian].
- [10] Tolochko, V. M., Muzika, T. F., Zarichkova, M. V., & Dolzhnikova, O. M. (2015) Analiz zakonodavcho-normatyvnoho rehulyuvannya systemy sotsialnogo zakhystu pratsivnykiv aptechnykh zakladiv Ukrainy [Analysis of legislative and normative regulation of the social protection system of pharmacy employees in Ukraine]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 1(1), 12-17. [in Ukrainian].
- [11] Shapovalova, V. O., Shapovalov, V. V., Khalin M. M. et al. (2010). *Farmatsevychne zakonodavstvo* [Pharmaceutical legislation] (2<sup>nd</sup> ed.). Kharkiv: NFAU. [in Ukrainian].
- [12] Alekseev, S. S. (1966). *Mekhanizm pravovoho rehulirovaniya v sotsialisticheskomo gosudarstve* [The mechanism of legal regulation in a socialist state]. Moscow : Yuridicheskaya literatura. [in Russian].
- [13] Tsvik, M. V. & Petryshyn, O. V. (Eds.). (2009). *Zahalna teoriia derzhavy i prava* [General theory of state and law]. Kharkiv: Pravo. [in Ukrainian].
- [14] Tsvik, M. V. & Tkachenko, V. D. (Eds.). (2002). *Zahalna teoriia derzhavy i prava* [General theory of state and law]. Kharkiv: Pravo. [in Ukrainian].
- [15] Rabinovych, P. M. (1995). *Osnovy zahalnoi teorii derzhavy i prava* [Fundamentals of General Theory of State and Law]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [16] Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, November 19). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia : zakon Ukrainy 19.11.1992 № 2801-XII* [Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (No. 2801-XII)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12?lang=en>
- [17] Skakun, O. F. (2017). *Teoriia prava i derzhavy* [Theory of Law and State].: pidruchnyk (4<sup>th</sup> ed.). Kyiv: Pravova yednist. [in Ukrainian].
- [18] Verkhovna Rada of Ukraine. (1996, April 4). *Pro likarski zasoby: zakon Ukrainy vid 04.04.1996 no 123/96-VR* [On Medicinal Products. Law of Ukraine (No. № 123/96-BP)] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80?lang=en>
- [19] Ministry of Health of Ukraine. (2013, March 27). *Kontseptsiya rozvytku farmatsevychnoho sektoru haluzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011-2020 rr* [The concept of development of the pharmaceutical sector of health care of Ukraine for 2011-2020 (No. 242)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/en/v0242282-13#n13>
- [20] Chernykh, V. P. Zupanets, I. A., Tykhonov, O. I. Tolochko, V. M. Heorhiants, V. A. Nemchenko, A. S., & Pertsev, I. M. (2001) Obhovoriuemo proekt zakonu Ukrainy «Pro farmatsevychnu diialnist» [We are discussing the draft law of Ukraine «On pharmaceutical activity»]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 4, 3-8. [in Ukrainian].
- [21] Verkhovna Rada of Ukraine. (2015, September 9). *Proekt Zakonu Ukrainy "Pro farmatsevychne samovriaduvannia"* [Draft Law of Ukraine "On Pharmaceutical Self-Government"]. Retrieved from [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_2?pf3516=3054&skl=9](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_2?pf3516=3054&skl=9)
- [22] Doopratsiovanyi zakonoproekt «Pro vnesennia zmin do Zakonu Ukrainy «Pro likarski zasoby» shchodo zabezpechennia ekonomichnoi konkurentsii ta zakhystu prav patsiyentiv pry zdiisnenni rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy» [The Bill «On Amendments to the Law of Ukraine» On Medicines» on Ensuring Economic Competition and Protecting Patients' Rights in Retailing of Medicines has been revised (2019, February 26)]. *Apteka online.ua*. Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/492380> [in Ukrainian].
- [23] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, September 6). *Proekt Zakonu pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo pidvyshchennia dostupnosti likarskykh zasobiv dlia hromadian* [Draft Law on Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Increasing Access to Medicines for Citizens (No. 2089)]. Retrieved from [https://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=66741](https://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=66741)
- [24] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, December 5). *Pro zatverdzhennia Derzhavnoi stratehii realizatsii derzhavnoi polityky zabezpechennia naseleennia likarskymy zasobamy na period do 2025 roku*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 05.12.2018 No. 1022 [On approval of the State strategy for the implementation of the state policy of providing the population with medicines for the period up to 2025 (No. 1022)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF>
- [25] Verkhovna Rada of Ukraine. (2014, June 27). *Uhoda pro asotsiatsiiu mizh Ukrainoiu, z odniei storony, ta Yevropeiskym Soiuzom, Yevropeiskym spivtovarystvom z atomnoi enerhii i yikhnimi derzhavamy-chlenamy, z inshoi storony* [Association Agreement between Ukraine, of the one part, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, of the other part]. Retrieved from [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984\\_011](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011)
- [26] *Dyrektyva 2001/83/YES yevropeyskoho parlamentu ta rady vid 6 lystopada 2001 roku pro Kodeks spilnoty vidnosno likarskykh preparativ, pryznachenykh dlia spozhyvannia liudmy* [Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)](2001L0083-EN-16.11.2012- 011.001-1)-2-7]. Retrieved from <http://avlu.org.ua/standart/122.htm>
- [27] Verkhovna Rada of Ukraine. (2016, April 18). *Pro osoblyvosti implementatsii okremykh polozhen zakonodavstva Yevropeiskoho Soiuzu shchodo obihu likarskykh zasobiv*. Proekt Zakonu vid 18.04.2016 No. 4465. [On the peculiarities of the implementation of certain provisions of the European Union legislation on the circulation of medicinal products. Draft Law (No. 4465)]. Retrieved from [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=58784](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=58784)
- [28] Pashkov, V. M. (2019). Pro obih likarskykh zasobiv ta mozhlyvu deimplementatsiiu zakonodavstva Ukrainy [On the circulation of medicines and possible de-implementation of Ukrainian legislation]. *Ezhenedel'nik Apteka*, 43, 8-9. [in Ukrainian].



## Дослідження асортименту препаратів для лікування хронічного обструктивного захворювання легень на фармацевтичному ринку України

Л. І. Будняк<sup>\*A,C-F</sup>, Є. Ю. Диня<sup>B-D</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) (бронходилатаційна терапія – БТ) на сучасному фармацевтичному ринку України.

**Матеріали та методи.** Асортимент препаратів вивчили за Державним реєстром ЛЗ України, довідником ЛЗ Компендіум онлайн, Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (група ЛЗ код R03 – засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів), інтернет-ресурсами з пошуку ЛЗ в аптеках України GeoApteka та Tabletki.ua. Використали методи: маркетингові, математико-статистичні, логічного узагальнення та графічні.

**Результати.** Здійснили комплексне маркетингове оцінювання вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ, які використовують для лікування ХОЗЛ (БТ).

**Висновки.** За даними Державного реєстру ЛЗ України, станом на кінець 2019 р. в Україні наявні 36 торгових назв препаратів для лікування ХОЗЛ (БТ). Аналіз асортименту препаратів показав, що на фармацевтичному ринку України переважають ЛЗ закордонного виробництва (64 %). Серед країн-імпортерів ЛЗ першість за номенклатурою препаратів належить ФРН (31 %), Іспанії (18 %) та Індії (13 %). Лідером серед вітчизняних фірм-виробників є ТОВ «Мультіспрей», м. Харків (31 %). Частка монопрепаратів для лікування ХОЗЛ (БТ) на вітчизняному фармацевтичному ринку становить 80 %, двокомпонентних ЛЗ – 14 %, комбінованих препаратів – 6 %. Оскільки на фармацевтичному ринку України переважають лікарські засоби закордонного виробництва, що застосовують у бронходилатаційній терапії ХОЗЛ, результати аналізу асортименту підтверджують актуальність розробки нового вітчизняного препарату, який можна було б використовувати у терапії пацієнтів із цим захворюванням.

### Investigation of the assortment of medicines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine

L. I. Budniak, Ye. Yu. Dynia

**The aim of the work** – to analyze the assortment of medicines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (bronchodilator therapy (BT)) in the modern pharmaceutical market of Ukraine.

**Materials and methods.** The study of the assortment of drugs was carried out according to the State Register of Medicines of Ukraine, the directory of medicines Compendium online, Anatomical Therapeutic Chemical classification (group of medicines code R03 – remedies for the treatment of obstructive respiratory diseases), online resources for the search of drugs in pharmacies of Ukraine “GeoApteka” and “Tabletki.ua”. The following methods are used: marketing, mathematical and statistical, logical generalization and graphic.

**Results.** Comprehensive marketing evaluation of the domestic pharmaceutical market for medicines used for the treatment of COPD (BT).

**Conclusions.** According to the State Register of Medicines of Ukraine, as of the end of 2019, there are 36 TN medicines for the treatment of COPD (BT) in Ukraine. Analysis of the assortment of drugs showed that foreign pharmaceutical production was dominated by pharmaceutical products in Ukraine (64 %). Among the importing countries of drugs, Germany (31 %), Spain (18 %) and India (13 %) take the first place in the nomenclature of medicines. The leader among domestic manufacturing companies is Multispray LLC, Kharkiv (31 %). The share of mono-preparation for COPD (BT) treatment in the domestic pharmaceutical market is 80 %, two-component drugs – 14 % and combination drugs – 6 %. Since the pharmaceutical market of Ukraine was dominated by overseas medicines used in COPD

#### ЕВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198186>

УДК 615.23:339.138:616.24-002-007.272(477)  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198186

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 122–127

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, бронходилатаційна терапія, аналіз фармацевтичного ринку, маркетингові дослідження.

\*E-mail: stoyko\_li@tdmu.edu.ua

Надійшла до редакції: 29.11.2019 // Після доопрацювання: 10.12.2019 // Прийнято до друку: 16.12.2019

bronchodilation therapy, the results of the analysis of the assortment confirm the relevance of the development of a new domestic drug that can be used in the treatment of patients with this disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilator agents, research of the pharmaceutical market, marketing.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 122–127**

## Исследование ассортимента препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких на фармацевтическом рынке Украины

Л. И. Будняк, Е. Ю. Дыня

**Цель работы** – анализ ассортимента лекарственных средств (ЛС) для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (бронходилатационная терапия – БТ) на современном фармацевтическом рынке Украины.

**Материалы и методы.** Ассортимент препаратов изучен по Государственному реестру лекарственных средств Украины, справочнику ЛС Компендиум онлайн, Анатомо-терапевтическо-химической классификации (группа ЛС код R03 – средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), интернет-ресурсам по поиску ЛС в аптеках Украины GeoApteka и Tabletki.ua. Используются методы: маркетинговые, математико-статистические, логического обобщения и графические.

**Результаты.** Проведена комплексная маркетинговая оценка отечественного фармацевтического рынка ЛС, используемых для лечения ХОБЛ (БТ).

**Выводы.** Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств Украины, на конец 2019 г. в Украине насчитывается 36 торговых названий препаратов для лечения ХОБЛ (БТ). Анализ ассортимента препаратов показал, что на фармацевтическом рынке Украины преобладают ЛС зарубежного производства (64 %). Среди стран-импортеров ЛС первенство по номенклатуре препаратов принадлежит ФРГ (31 %), Испании (18 %) и Индии (13 %). Лидер среди отечественных фирм-производителей – ООО «Мультиспрей», г. Харьков (31 %). Доля монопрепаратов для лечения ХОБЛ (БТ) на отечественном фармацевтическом рынке составляет 80 %, двухкомпонентных ЛС – 14 %, комбинированных препаратов – 6 %. Поскольку на фармацевтическом рынке Украины преобладают лекарственные средства иностранного производства, применяемые в бронходилатационной терапии ХОБЛ, результаты анализа ассортимента подтверждают актуальность разработки нового отечественного препарата, который можно было бы использовать в терапии пациентов с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатационная терапия, анализ фармацевтического рынка, маркетинговые исследования.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 122–127**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з найсерйозніших медико-соціальних проблем системи охорони здоров'я у світі [1]. За даними ВООЗ, від цієї хвороби страждає понад 210 млн осіб, за прогнозами, до 2030 р. ХОЗЛ стане третьою ключовою причиною смерті в усьому світі [2,3]. Люди страждають від ХОЗЛ роками та передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. За визначенням Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), що створена з ініціативи ВООЗ, ХОЗЛ – патологічний стан, що характеризується не повністю зворотним обмеженням потоку повітря та піддається профілактиці, лікуванню. Обмеження повітряного потоку зазвичай прогресує й асоціюється з підвищеною запальною відповіддю дихальних шляхів і легень на шкідливі частинки чи гази [3,4].

Серед екзогенних факторів ризику ХОЗЛ є куріння тютюну або вдихання вторинного тютюнового диму. Окремою проблемою ХОЗЛ є у тих, хто не курить, коли розвиток хвороби пов'язаний із несприятливими умовами праці, контактом із димом, хімічними випарами, промисловими забрудненнями, вихлопними газами, металами, вугіллям тощо [1].

На розвиток захворювань також впливають ендегенні фактори. Одним із чинників є результат взаємодії генів з довкіллям, в деяких випадках – результат спадкового

дефіциту  $\alpha_1$ -антитрипсину. До факторів, що впливають на розвиток і прогресування ХОЗЛ, належать вади розвитку легень, низька маса тіла при народженні, наявність бронхіальної астми та/або бронхіальної гіперреактивності, хронічний бронхіт, часті респіраторні інфекції в ранньому віці [5].

Основні принципи терапії ХОЗЛ: поступове нарощування інтенсивності лікування залежно від ступеня важкості захворювання, регулярність і постійність базисної терапії.

Етапи лікування ХОЗЛ [6]:

крок 1 – бронходилатативна терапія (БТ), якій належить основне місце в симптоматичному лікуванні;

крок 2 – глюкокортикоїди у плановій базисній терапії при ХОЗЛ III–IV ступеня;

крок 3 – комбінація інгаляційних препаратів пролонгованої дії;

крок 4 – відхаркувальна терапія;

крок 5 – антибіотикотерапія під час інфекційного загострення;

крок 6 – протирецидивна терапія.

## Мета роботи

Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування ХОЗЛ (бронходилатативна терапія) на сучасному фармацевтичному ринку України.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – інформація про зареєстровані лікарські засоби (ЛЗ) на території України, що розміщена на сайті Нормативно-директивні документи МОЗ України (<http://mozdocs.kiev.ua/>).

Асортимент препаратів вивчили за Державним реєстром ЛЗ України, довідником ЛЗ Компендіум онлайн, Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (група ЛЗ код R03 – засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів), інтернет-ресурсами з пошуку ЛЗ в аптеках України GeoArteka і Tabletki.ua. Під час роботи використали методи: маркетингові, математико-статистичні, логічного узагальнення та графічні. Результати систематизували та навели в діаграмах із поясненнями та висновками.

## Результати

За даними Державного реєстру ЛЗ України [7], станом на кінець 2019 р. в Україні наявні 36 торгових назв (ТН) ЛЗ для лікування ХОЗЛ (БТ) (табл. 1).

На українському фармацевтичному ринку ЛЗ для лікування ХОЗЛ (БТ) наявні вітчизняні (36 %; 13 ТН) та імпорتنі (64 %; 23 ТН) препарати (рис. 1).

Серед вітчизняних фірм-виробників першість за номенклатурою препаратів належить ТОВ «Мультиспрей», м. Харків (31 %; 4 ТН), ТОВ «Мікрофарм», м. Харків (15 %; 2 ТН), ПАТ «Фармак», м. Київ (15 %; 2 ТН), ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса (15 %; 2 ТН), на інших виробників припадає по 8 % від асортименту ЛЗ (рис. 2).

ЛЗ для лікування ХОЗЛ (БТ) постачають на український ринок фірми-виробники із 10 країн світу. Під час аналізу Державного реєстру ЛЗ встановили частку кожної країни-виробника в товарному асортименті. Лідерами є ЛЗ, що виготовлені у ФРН (31 %; 7 ТН), Іспанії (18 %; 4 ТН) та Індії (13 %; 3 ТН). Інші країни, імпорту ЛЗ для лікування ХОЗЛ яких є меншим, становлять сумарно 38 % українського фармацевтичного ринку (рис. 3).

Залежно від кількості компонентів розрізняють однокорпусні, двокорпусні та багатокорпусні препарати. Серед зареєстрованих ЛЗ для лікування ХОЗЛ (БТ) 80 % (29 ТН) асортименту формують монопрепарати, 14 % (5 ТН) – двокорпусні ЛЗ, частка комбінованих препаратів незначна та становить 6 % (2 ТН) (рис. 4).

Препарати, які проаналізували (табл. 1), представлені на фармацевтичному ринку України в різних лікарських формах (рис. 5). Найпоширенішими є засоби у формі аерозолу для інгаляцій, частка яких становить 28 % (10 ТН). На другому місці за кількістю пропозицій – розчини для інгаляцій, що становлять 22 % (8 ТН). Частка таблеток і порошків для інгаляцій, твердих капсул становить 17 % (6 ТН) та 14 % (5 ТН) відповідно. Дещо менша частка ЛЗ для лікування ХОЗЛ (БТ) у формі інгаляцій під тиском, суспензій (8 %; 3 ТН) і порошків для інгаляцій (5 %; 2 ТН). Найменшу частку становлять капсули та розчини для ін'єкцій – по 3 %.

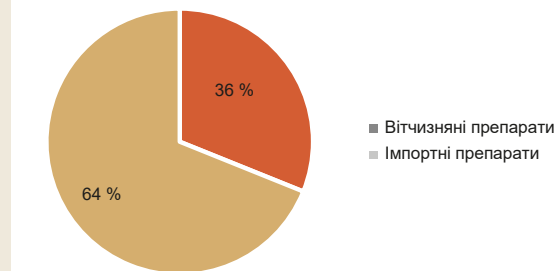


Рис. 1. Співвідношення вітчизняних та імпортованих препаратів для лікування ХОЗЛ (БТ).

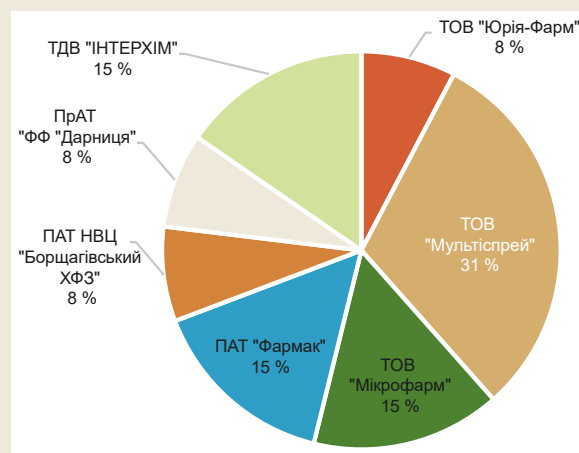


Рис. 2. Співвідношення вітчизняних фірм-виробників препаратів для лікування ХОЗЛ (БТ).

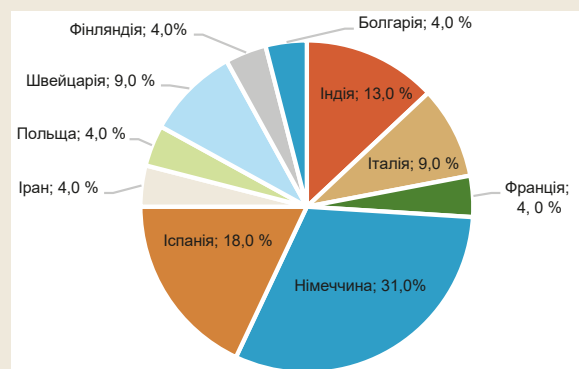


Рис. 3. Співвідношення країн-виробників за кількістю зареєстрованих препаратів для лікування ХОЗЛ (БТ) на фармацевтичному ринку України.

Вітчизняні препарати представлені на фармацевтичному ринку України у формі аерозолу для інгаляцій (4 ТН), розчину для інгаляцій (4 ТН), таблеток (4 ТН), інгаляцій під тиском, суспензій (1 ТН). Серед них 8 монопрепаратів, що представлені у формі аерозолу для інгаляцій (3 ТН), розчину для інгаляцій (2 ТН), таблеток (2 ТН), інгаляцій під тиском, суспензій (1 ТН); 3 двокорпусні ЛЗ у формі розчину для інгаляцій (2 ТН), аерозолу для інгаляцій (1 ТН); 2 комбіновані препарати у формі таблеток.

**Таблиця 1.** Препарати, що застосовують у бронходилатаційній терапії під час лікування ХОЗЛ

№ з/п	МНН	Торгова назва	Лікарська форма	Країна-виробник
1.	Сальбутамол	Асталін	аерозоль для інгаляцій	Індія
		Вентилор	розчин для ін'єкцій	Іран
		Вентолін Евохалер™	аерозоль для інгаляцій	Іспанія
		Вентолін™ небули	розчин для інгаляцій	ФРН
		Небутамол	розчин для інгаляцій	Україна
		Сальбутамол	аерозоль для інгаляцій	Франція
		Сальбутамол	інгаляція під тиском, суспензія	Україна
		Сальбутамол-Інтелі	інгаляція під тиском, суспензія	Іспанія
		Сальбутамол Нео	аерозоль для інгаляцій	Україна
2.	Фенотерол	Беровент-МФ	аерозоль для інгаляцій	Україна
		Беротек® Н	аерозоль для інгаляцій	ФРН
		Бронхотерол	аерозоль для інгаляцій	Україна
3.	Салметерол	Серобід	інгаляція під тиском, суспензія	Індія
4.	Формотерол	Зафірон	порошок для інгаляцій, тверді капсули	Польща
		Форатек	аерозоль для інгаляцій	Індія
		Формотерол Ізіхейлер	порошок для інгаляцій	Фінляндія
		Фортікс	порошок для інгаляцій, тверді капсули	Іспанія
		Фортулін	порошок для інгаляцій	ФРН
5.	Індакатерол	Онбрез Бризхайлер	порошок для інгаляцій, тверді капсули	Швейцарія
6.	Іпратропію бромід	Іпратропіум-Інтелі	розчин для інгаляцій	Іспанія
		Фривей®	розчин для інгаляцій	Україна
7.	Тіотропію бромід	Спірива	порошок для інгаляцій, тверді капсули	ФРН
		Спірива® Респімат	розчин для інгаляцій	ФРН
8.	Глікопіронію бромід	Сибрі Бризхайлер	порошок для інгаляцій, тверді капсули	Швейцарія
9.	Фенотерол та іпратропія бромід	Беродуал	розчин для інгаляцій	Італія
		Беродуал® Н	аерозоль для інгаляцій	ФРН
		Іпрадуал	розчин для інгаляцій	Україна
		Іпрадуал	аерозоль для інгаляцій	Україна
		Фривей® Комбі	розчин для інгаляцій	Україна
10.	Теофілін	Неофілін	таблетки	Україна
		Теопек	таблетки	Україна
		Теотард	капсули	ФРН
		Теотард	таблетки	Болгарія
11.	Теофілін, комбінації	Теофедрин ІС®	таблетки	Україна
		Трифедрин® ІС	таблетки	Україна
12.	Доксофілін	Аерофілін	таблетки	Італія

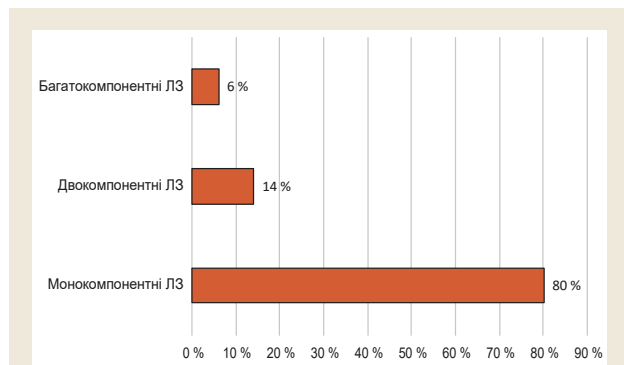


Рис. 4. Розподіл лікарських засобів за компонентним складом.

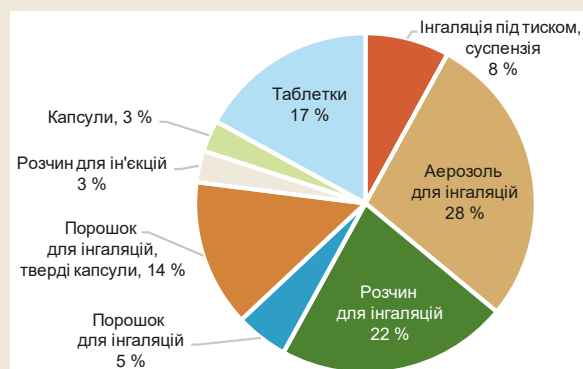


Рис. 5. Розподіл лікарських засобів за лікарською формою.

На фармацевтичному ринку України наявні імпортовані препарати у формі аерозолу для інгаляцій (6 ТН), порошку для інгаляцій, твердих капсул (5 ТН), розчину для інгаляцій (4 ТН), інгаляцій під тиском, суспензій (2 ТН), таблеток (2 ТН), порошку для інгаляцій (2 ТН), капсул (1 ТН) та розчину для ін'єкцій (1 ТН). Монопрепарати – у формі аерозолу для інгаляцій (5 ТН), порошку для інгаляцій, твердих капсул (5 ТН), розчину для інгаляцій (3 ТН), порошку для інгаляцій, таблеток, інгаляцій під тиском, суспензій по 2 ТН, капсул, розчину для ін'єкцій по 1 ТН. Двокомпонентні ЛЗ наявні у формі аерозолу для інгаляцій та розчину для інгаляцій (по 1 ТН). На вітчизняному фармацевтичному ринку відсутні імпортовані комбіновані препарати.

## Обговорення

Відповідно до АТС-класифікації, проаналізовані ЛЗ, що використовують для лікування ХОЗЛ (БТ), належать до головної терапевтичної групи R03 – Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів; та 3 підгруп: R03A – Адренергічні препарати для інгаляційного застосування, R03B – Інші протиастматичні засоби, що застосовуються інгаляційно, R03D – Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів [6].

Кількість препаратів, що застосовують для лікування ХОЗЛ (БТ), станом на 2019 р. порівняно з 2014 р. збільшилася [8]. Частка ЛЗ для лікування ХОЗЛ (БТ) закор-

донного виробництва у 2019 р. у 2,2 раза більша, ніж вітчизняного та становить 64 %. Вітчизняні ЛЗ у 2019 р. представлені 13 ТН, що у 3,25 раза більше порівняно з кількістю препаратів українського виробництва у 2014 р. (4 ТН). Незважаючи на те, що на вітчизняному фармацевтичному ринку кількість препаратів, що виготовлені в Україні, зростає, доцільно і надалі працювати в напрямі розроблення та впровадження вітчизняних препаратів для лікування ХОЗЛ (БТ).

## Висновки

1. За даними Державного реєстру ЛЗ України, станом на кінець 2019 р. в Україні наявні 36 ТН препаратів для лікування ХОЗЛ (БТ).

2. Аналіз асортименту препаратів показав, що на фармацевтичному ринку України переважають ЛЗ закордонного виробництва (64 %). Серед країн-імпортерів ЛЗ першість за номенклатурою препаратів належить ФРН (31 %), Іспанії (18 %) та Індії (13 %). Лідером серед вітчизняних фірм-виробників є ТОВ «Мультиспрей», м. Харків (31 %). Частка монопрепаратів для лікування ХОЗЛ (БТ) на вітчизняному фармацевтичному ринку становить 80 %, двокомпонентних ЛЗ – 14 %, комбінованих препаратів – 6 %. Оскільки на фармацевтичному ринку України переважають лікарські засоби закордонного виробництва, що застосовують у бронходилататорній терапії ХОЗЛ, результати аналізу асортименту підтверджують актуальність розробки нового вітчизняного препарату, який можна було б використовувати в терапії пацієнтів із цим захворюванням.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати аналізу вказують на доцільність розробки та впровадження вітчизняних препаратів для лікування ХОЗЛ на фармацевтичному ринку України.

## Фінансування

Тема запланованої ініціативної НДР: «Дослідження із створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності».

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Будняк Л. І., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.  
Диня Є. Ю., студент 5 курсу, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

## Information about authors:

Budniak L. I., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

Dynia Ye. Yu., 5th year Student, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Будняк Л. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Дыня Е. Ю., студент 5 курса, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

#### Список літератури



- [1] Толох О. С. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові рішення старих проблем. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 1 (98). С. 16-22.
- [2] Всесвітній день боротьби проти ХОЗЛ – 17 листопада // Медицина Буковини : [офіц. сайт]. URL : <http://www.medcv.gov.ua/archives/18875>
- [3] Снегірьов П. ХОЗЛ крізь призму GOLD–2019: актуальні проблеми діагностики та лікування. *Український медичний часопис*. 2019. № 2. С. 26-29.
- [4] Хронічне обструктивне захворювання легень. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8335/xronichna-obstruktivna-xvoroba-legen-xobl>
- [5] Ткаченко В. І., Кухарчук Х. М. Хронічне обструктивне захворювання легень – підходи до фармакотерапії загострення. *Семейная медицина*. 2015. № 1. С. 126-129.
- [6] Компендиум. Лекарственные препараты. URL : <http://compendium.com.ua>.
- [7] Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.kiev.ua>.
- [8] Яковлева Л. В., Бондаренко Д. В. Анализ ассортимента препаратов для лечения ХОБЛ на фармацевтическом рынке и в государственном формуляре Украины. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 2. С. 76-82.

#### References

- [1] Tolokh, O. S. (2017). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen: novi rishennia starykh problem [Chronic obstructive pulmonary disease: new solutions to old problems]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (1), 16-22. [in Ukrainian].
- [2] *Vsesvitnii den borotby proty KhOZL – 17 lystopada* [World COPD Day is November 17th]. [in Ukrainian]. <http://www.medcv.gov.ua/archives/18875>
- [3] Sniehirov, P. (2019). KhOZL krizy pryзму GOLD-2019: aktualni problemy diahnozyky ta likuvannia [COPD through the GOLD-2019 prism: topical problems in diagnosis and treatment]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (2), 26-29.
- [4] Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen. [Chronic obstructive pulmonary disease]. *Farmatsevtichna entsyklopediia*. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8335/xronichna-obstruktivna-xvoroba-legen-xobl>. [in Ukrainian].
- [5] Tkachenko, V. I., Kuharchuk, K. N. (2015). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen – pidkhody do farmakoterapii zahostrennia [Chronic obstructive pulmonary disease – approaches to pharmacotherapy of exacerbation]. *Semeinaya meditsina*, (1), 126-129. [in Ukrainian].
- [6] *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State register of medicines of Ukraine]. [in Ukrainian]. <http://www.drz.kiev.ua>
- [7] (2018). *Kompendium. Lekarstvennye preparaty*. [Compendium. Medicines]. [in Russian]. <http://compendium.com.ua>
- [8] Yakovleva, L. V., Bondarenko, D. V. (2015). Analiz assortimenta preparatov dlya lecheniya KhOBL na farmatsevticheskom rynke i v gosudarstvennom formuljare Ukrainy [Analysis of the range of drugs for copd treatment in the pharmaceutical market and the national formulary of Ukraine]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, (2), 76-82. [in Russian].



## Аналіз ринку протизаплідних лікарських засобів у контексті фармацевтичної безпеки

Т. В. Маганова \*<sup>A-D</sup>, Н. О. Ткаченко <sup>E,F</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У парадигмі вітальної та фармацевтичної безпеки загострюються питання розроблення та ухвалення стратегічних і тактичних управлінських рішень щодо системи забезпечення ліками, зокрема й тих, що стосуються фертильного здоров'я жінок.

**Мета роботи** – дослідження ринку протизаплідних лікарських засобів (ПЛЗ) з подальшим формуванням масиву для ухвалення раціональних рішень щодо забезпечення контрацептивними засобами жінок дітородного віку

**Матеріали та методи.** Матеріали дослідження – інформаційно-пошукова система Компендіум, Державний реєстр лікарських засобів України, база даних Нормативно-директивні документи МОЗ України, інтернет-ресурс з пошуку ліків в аптеках України Tabletki.ua. Використали порівняльний, аналітичний, графічний методи, контент-аналіз, метод маркетингового дослідження.

**Результати.** Здійснили комплексне маркетингове оцінювання фармацевтичного ринку ПЛЗ України. Розглянули головні характеристики асортименту ПЛЗ: повноту, глибину, ширину. Визначили сегментацію ринку за лікарськими формами, виробниками. Встановили коефіцієнти рівня монополізації ринку та оновлення асортименту.

**Висновки.** На підставі аналізу фармацевтичного ринку ПЛЗ сформували інформаційний масив сучасного арсеналу контрацептивних лікарських засобів: 29,7 % – монокомпонентні, 69,3 % – комплексні засоби. В асортименті переважають ПЛЗ, що містять дроспіренон + етинілестрадіол, і лікарські засоби екстреної контрацепції з левоноргестрелом. Аналіз сегментації за лікарськими формами виявив суттєве домінування таблетованих ПЛЗ, що становлять 84,4 % усього асортименту. Майже відсутні трансдермальні, маткові, вагінальні терапевтичні системи. На ринку ПЛЗ зовсім не представлені підшкірні імпланти та аерозольні форми контрацептивів. Встановили, що 96,1 % ринку сформовано закордонними виробниками, українські фірми-виробники становлять тільки 3,9 % ринку. Індекс монополізації ринку, який розраховували, вказує на олігополістичні тенденції ринкових відносин, а індекс повноти асортименту (66,67 %) – на можливі напрями розширення товарного асортименту для підвищення загального рівня задоволення потреби жінок у ПЛЗ. У результаті ретроспективного аналізу розраховували коефіцієнт оновлення за період 2005–2019 рр. Встановили, що після 2015 р. оновлення асортименту знизилося на 13,9 % внаслідок зникнення з українського ринку ПЛЗ декількох підгруп.

### Analysis of contraceptive drugs market in the context of pharmaceutical safety

T. V. Mahanova, N. O. Tkachenko

The issues of development and making strategic and tactical managerial decisions are exacerbated in the drug supply system of the vital and pharmaceutical safety paradigm. Particularly those issues, which are related to the women's fertile health.

**Objective.** Research of contraceptive drugs (CD) market, formation array for rational decision making of contraception of women in childbearing age.

**Materials and methods.** As researching materials have been used the information retrieval system Compendium, the State Register of Medicines of Ukraine, the database of Normative and Directive Documents of the Ministry of Health of Ukraine, the Internet resource of searching for drugs in Ukrainian drug store Tabletki.ua. Comparative, analytical, graphic methods, content analysis, and marketing research methods have been used.

**Results.** A comprehensive marketing assessment of the Ukrainian CD market has been carried out. The main characteristics of CD assortment have been considered: completeness, depth, width. The market segmentation by dosage forms and manufacturers have been determined. The coefficients of the market monopolization level and assortment renewal have been established.

**Conclusions.** Modern CD arsenal represented by 29.7 % of monocomponent and by 69.3 % of complex drugs. CD with the composition of drospirenone + ethinyl estradiol and emergency CD with levonorgestrel prevail, among the whole assortment.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198187>

УДК 615.256.3.035:339.13.021  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198187

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 128–136

Ключові слова: протизаплідні засоби, фармація, маркетинг, безпека.

\*E-mail: bataneofarm@gmail.com

Надійшла до редакції: 28.11.2019 // Після доопрацювання: 09.12.2019 // Прийнято до друку: 19.12.2019



Analysis of segmentation by dosage forms has shown dominance of tableted CD, which constitute of 84.4 % of the total assortment. There aren't almost transdermal, uterine and vaginal therapeutic systems. Subcutaneous implants and aerosol forms aren't represented on the CD market at all. It has been established that 96.1 % of the market is formed by foreign manufacturers. Ukrainian manufacturing companies occupy only 3.9 % of the market. The market monopolization index and assortment completeness index have been calculated.

**Key words:** contraceptives, pharmacy, marketing, safety.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 128–136**

### Анализ рынка противозачаточных лекарственных средств в контексте фармацевтической безопасности

Т. В. Маганова, Н. А. Ткаченко

В парадигме витальной и фармацевтической безопасности обостряются вопросы разработки и принятия стратегических и тактических управленческих решений в системе обеспечения лекарствами, в том числе тех, которые имеют отношение к фертильному здоровью женщины.

**Цель работы** – исследование рынка противозачаточных лекарственных средств (ПЛС) с последующим формированием массива для принятия рациональных решений по обеспечению контрацепцией женщин детородного возраста.

**Материалы и методы.** Материалы исследования – информационно-поисковая система Компендиум, Государственный реестр лекарственных средств Украины, база данных Нормативно-директивные документы МЗ Украины, интернет-ресурс по поиску лекарств в аптеках Украины Tabletki.ua. Использовали сравнительный, аналитический, графический методы, контент-анализ, метод маркетингового исследования.

**Результаты.** Осуществлена комплексная маркетинговая оценка фармацевтического рынка ПЛС Украины. Рассмотрены основные характеристики ассортимента ПЛС: полнота, глубина, ширина. Определена сегментация рынка по лекарственным формам и производителям. Установлены коэффициенты уровня монополизации рынка и обновления ассортимента.

**Выводы.** На основании анализа фармацевтического рынка ПЛС сформирован информационный массив современного арсенала контрацептивных лекарственных средств: 29,7 % – монокомпонентные, 69,3 % – комплексные средства. В ассортименте преобладают ПЛС, которые содержат дроспиренон + этинилэстрадиол, и лекарственные средства экстренной контрацепции с левоноргестрелом. Анализ сегментации по лекарственным формам показал существенное доминирование таблетированных ПЛС, которые составляют 84,4 % всего ассортимента. Почти отсутствуют трансдермальные, маточные и вагинальные терапевтические системы. На рынке ПЛС совсем не представлены подкожные имплантаты и аэрозольные формы контрацептивов. Установлено, что рынок ПЛС на 96,1 % сформирован зарубежными производителями, украинские фирмы-производители занимают лишь 3,9 % рынка. Рассчитанный индекс монополизации рынка указывает на олигополистические тенденции рыночных отношений, а индекс полноты ассортимента (66,67 %) – на возможные направления расширения товарного ассортимента для повышения общего уровня удовлетворенности потребностей женщин в ПЛС.

В результате ретроспективного анализа рассчитан коэффициент обновления за период 2005–2019 гг. Установлено, что после 2015 г. обновление ассортимента снизилось на 13,9 % в результате исчезновения с украинского рынка ПЛС нескольких подгрупп.

**Ключевые слова:** противозачаточные средства, фармацевтика, маркетинг, безопасность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 128–136**

Потенціал соціально-економічного розвитку країни закладений у здоровій і сильній нації. У контексті розгляду права на охорону здоров'я постають питання та проблеми збереження генофонду українського народу, розв'язання яких, відповідно до ст. 16 Конституції України, є обов'язком держави [1]. Одна з ключових ролей у збереженні національної популяції належить жінці, її здоров'ю, фертильній функції. Паралельно актуалізуються питання демографічної безпеки (ДБ) країни та витальної безпеки (ВБ), що є складовими безпеки національної [2,3]. ВБ гарантується здатністю системи охорони здоров'я забезпечувати реалізацію права людини на життя та здоров'я, медичну допомогу, медичне страхування, усунути небезпеки, що загрожують життю та здоров'ю, стало функціонувати за будь-яких несприятливих умов, а також здатністю держави до захисту від можливих загроз національних інтересів у сфері охорони здоров'я [4].

Якісна й ефективна система охорони здоров'я має безпосередній вплив на основні показники життя в будь-якій

країні, а підвищення фізичної та соціально-економічної доступності сучасних лікарських засобів (ЛЗ) призводить до скорочення витрат на охорону здоров'я завдяки запобіганню захворювань (небажаних наслідків) та уникненню необхідності госпіталізації. Крім того, інноваційні ЛЗ позитивно впливають на підвищення продуктивності та збільшення робочої сили, створення робочих місць, навчання лікарів і провізорів, рівня культури споживання ліків у населення тощо [5]. Усе це не можливе без налагодженої та чіткої системи лікарського забезпечення населення, що функціонує в царині фармацевтичної безпеки (ФБ) [6] і розв'язує нагальні питання щодо забезпечення ефективними, доступними ЛЗ хворих як на невиліковні й «соціальні» захворювання, так і незахищених і пільгових верств населення в Україні.

Упродовж тривалого часу питання щодо доступності ЛЗ різної нозології вивчалися в наукових працях Б. П. Громова [7], К. Л. Косяченка [8], А. А. Котвіцької [9], А. С. Немченко [10], Н. О. Ткаченко [11], В. В. Трохимчука

[12] тощо. Однак без належної уваги залишається такий сегмент фармацевтичного ринку, як ринок контрацептивів. Протизаплідні засоби (ПЗ) не просто допомагають жінці розв'язувати питання планування сім'ї та народження дітей. У період реформування вітчизняної системи охорони здоров'я на тлі погіршення соціально-економічного й політичного становища у країні, падіння морально-ціннісних орієнтирів і культури статевого життя в суспільстві, ПЗ сприяють уникненню абортів (наслідок небажаної вагітності), що негативно позначається на жіночому здоров'ї та фертильності.

Зауважимо, що окремі фармацевтичні аспекти забезпечення жінок ПЗ вивчали Д. І. Дмитрівський і О. Є. Передерій (розроблення сперміцидного контрацептиву, 2005); З. М. Мнушко і В. В. Преснякова (вивчені гормональні препарати з позиції аудиту роздрібної реалізації, 2007); О. М. Заліська і К. І. Пушак (фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів для запобігання вагітності та лікування клімактеричних розладів у жінок, 2008) [13]; О. Б. Піняжко та О. М. Заліська (фармацевтичне забезпечення під час лікування гінекологічних захворювань) [14]. За останні роки фармацевтичний ринок (зокрема й зазначений його сегмент) активно розвивається та оновлюється. У парадигмі ВБ і ФБ загострюються питання розроблення та ухвалення стратегічних і тактичних управлінських рішень щодо системи забезпечення ліками, зокрема й тих, що стосуються фертильного здоров'я жінок.

## Мета роботи

Дослідження ринку протизаплідних лікарських засобів (ПЛЗ) з подальшим формуванням масиву для ухвалення раціональних рішень щодо забезпечення контрацептивними засобами жінок дітородного віку

## Матеріали і методи дослідження

Як основний матеріал дослідження використовували дані Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційно-пошукової системи Компендіум онлайн, бази Нормативно-директивні документи МОЗ України, публікації в науково-практичних виданнях за напрямом дослідження, інтернет-ресурсу з пошуку ліків в аптеках України Tabletki.ua.

У роботі використали методи дослідження: контент-аналіз, порівняльний, аналітичний, графічний, методи маркетингового дослідження.

## Результати

На першому етапі дослідження здійснили структурний аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку протизаплідних лікарських засобів (ПЛЗ). За Державним реєстром лікарських засобів України, станом на 01.11.2019 р. на основі 13 міжнародних непатентованих назв зареєстровано 75 торгових найменувань ПЛЗ. За АТС-класифікацією всі ПЛЗ належать до анатомічної групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та полові гормони»,

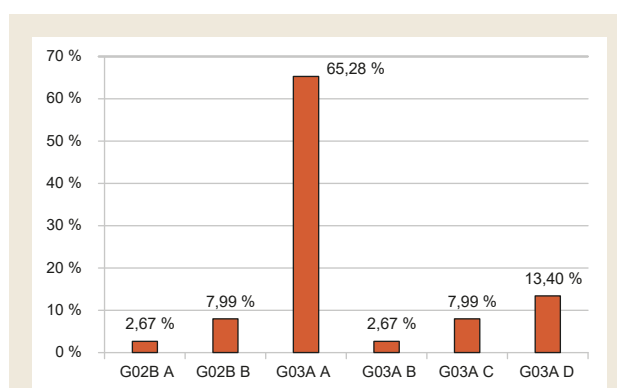


Рис. 1. Діаграма розподілу ПЛЗ за АТС-класифікацією.

підгруп: G02B A «Внутрішньоматкові контрацептиви», G02B B «Вагінальні контрацептиви», G03A A «Естрогени та гестагени в фіксованих комбінаціях», G03A B «Препарати, що містять гестагени та естрогени для послідовного застосування», G03A C «Гестагени» та G03A D «Препарати для екстреної контрацепції» (рис. 1).

## Обговорення

За результатами дослідження, які отримали на першому етапі, встановили: найбільшу частку за кількістю торгових найменувань ПЛЗ посідає підгрупа G03A A – 65,28 %, друге місце – підгрупа G03A D – 13,4 %, найменшими за кількістю ПЛЗ на ринку України виявилися підгрупи G02B A та G03A B – по 2,67 % (рис. 1).

Аналіз компонентного складу ПЛЗ показав, що структура асортименту формується переважно з комплексних ЛЗ (69,3 %). Більшість цих ЛЗ становлять препарати, що містять дроспіренон + етинілестрадіол – 34,56 % від загальної кількості. Серед монокомпонентних переважають ЛЗ екстреної контрацепції з левоноргестрелом – 52,6 % (рис. 2).

Сегментація ринку ПЛЗ за лікарськими формами (ЛФ) показала, що тверді ЛФ (таблетки для перорального приймання та вагінальні таблетки) формують більшу частину асортименту – 84,4 %, м'які ЛФ (свічки, песарії, креми) – 7,8 %. У меншій кількості на вітчизняному фармацевтичному ринку представлені трансдермальні терапевтичні системи (ТС) – пластирі, внутрішньоматкові, вагінальні ТС, які разом становлять 6,5 % від усього асортименту, а також рідкі ЛФ – суспензії для ін'єкцій – 1,3 % загальної кількості ПЛЗ (рис. 3).

Під час дослідження проаналізували фірмову структуру ринку ПЛЗ. Встановили, що провідні позиції посідають іноземні виробники ПЛЗ з охопленням ринку у 96,1 % (13 країн-виробників). Країнами-лідерами з виробництва ПЛЗ є Іспанія («Лабораторіс Леон ФАРМА»), ФРН («Мібе ГмБХ Арцнайміттель» – «Bayer AG»), Угорщина (ВАТ «Гедеон Ріхтер»). Українські виробники: ТОВ «Фармекс груп», «Сперко Україна» та ПАТ «Монфарм» – посідають 3,9 % ринку, який формується тільки м'якими ЛФ (рис. 4).

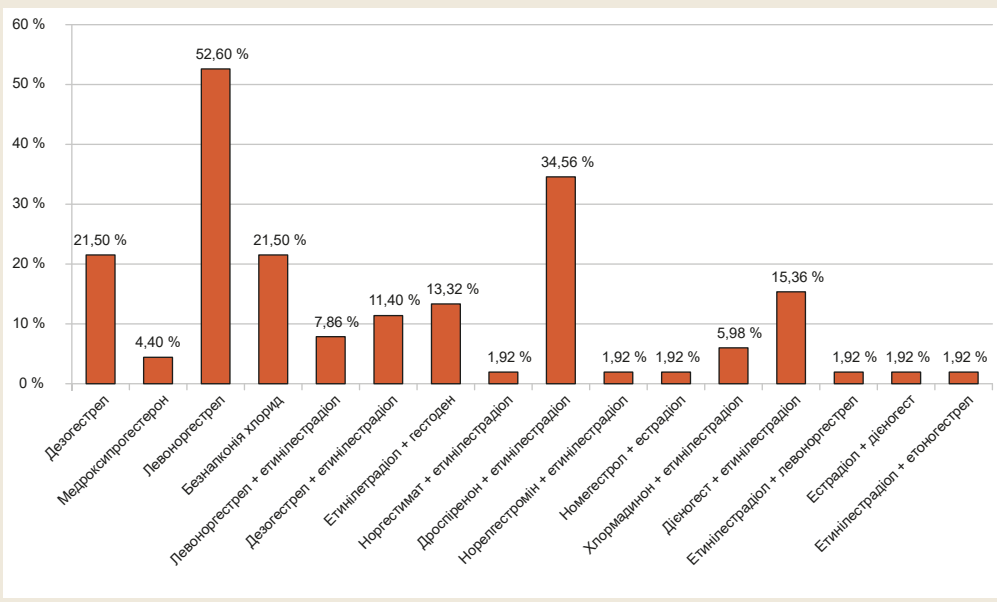


Рис. 2. Діаграма розподілу асортименту ПЛЗ за компонентним складом.

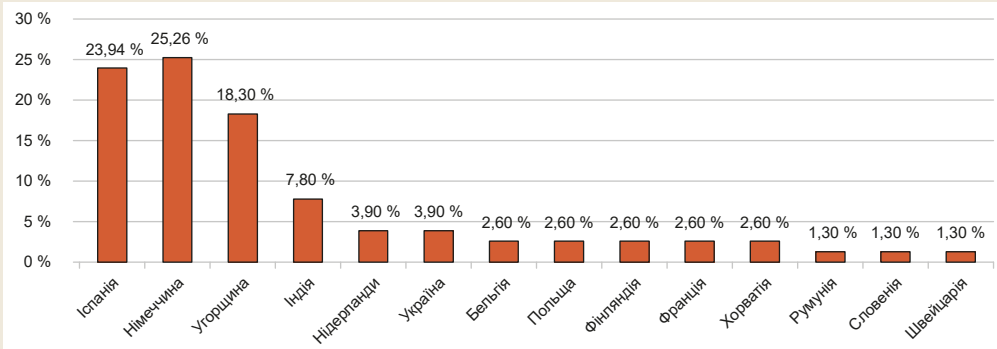


Рис. 4. Діаграма сегментації ринку ПЛЗ за країнами-виробниками.

Наступний етап дослідження передбачав обчислення показника рівня монополізації – індексу Герфіндаля-Хіршмана (ННІ). Цей показник розраховують для формування повноцінної картини міжвиробничого розподілу ринку. Коефіцієнт ННІ визначали за формулою:

$$ННІ^* = S_1^2 + S_2^2 + \dots + S_n^2,$$

де  $S_i$  – частка ринку  $i$ -ої фірми-виробника,  
 $n$  – кількість фірм на ринку

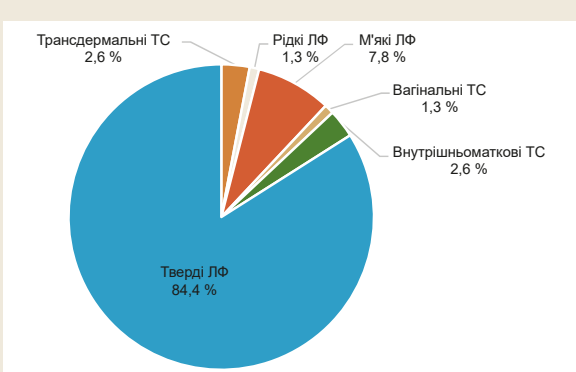


Рис. 3. Діаграма сегментації ринку ПЛЗ за лікарськими формами.

За коефіцієнтом ННІ розрізняють:

1. Висококонцентровані ринки –  $1800 < ННІ < 10000$  (монополістичний ринок, високий рівень концентрації, новій фірмі складно ввійти на ринок);
2. Помірно концентровані ринки –  $1000 < ННІ < 1800$  (ринок із сильним рівнем монополізації, олігополістичний ринок);
3. Ринки низької концентрації –  $ННІ < 1000$  (ринок із низьким рівнем монополізації, конкурентний ринок, новій фірмі легко ввійти на ринок).

Значення ННІ українського ринку ПЛЗ становить 1246,25, що визначається як олігополістичний ринок із сильним рівнем монополізації.

Для визначення можливих напрямів розвитку асортименту ПЛЗ розраховували коефіцієнт повноти асортименту, який вказує на можливу наявність незадоволеної потреби жінок у ПЛЗ, адже дорівнює 66,67 %.

Також під час ретроспективного аналізу асортименту ПЛЗ визначили коефіцієнти оновлення ринку (табл. 1).

Аналіз даних (табл. 1) дав можливість встановити, що у 2005–2010 рр. асортимент ПЛЗ збільшився на 39 %. Це відбулося внаслідок розширення асортименту підгруп G03A A та G03A C (таблетована форма). За період 2011–2015 рр. коефіцієнт оновлення зріс на 6,3 %

Таблиця 1. Оновлення асортименту ПЛЗ вітчизняного ринку

Група за АТС-класифікацією	ЛЗ, що зареєстровані до 2005 р.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2005–2010 рр.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2011–2015 рр.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2016–2020 рр.	
<b>Монокомпонентні ЛЗ</b>					
<b>G02B А Внутрішньоматкові контрацептиви</b>					
03			Джайдес, з 04.10.2013	Джайдес, до 12.09.2023	
	Мірена, з 21.08.2003	Мірена	Мірена	Мірена, необмежений із 21.03.2018	
<b>G02B В Вагінальні контрацептиви</b>					
02	Пантекс овал Н, з 15.01.2003	Пантекс овал Н	Пантекс овал Н	Пантекс овал Н, до 19.05.2019	
03			Бенатекс, з 26.02.2014	Бенатекс, до 26.02.2019	
				Вагітек, з 27.04.2017 до 27.04.2022	
			Гінекотекс, з 03.01.2012	Гінекотекс, до 03.01.2017	
			Евітекс, з 11.05.2012	Евітекс, до 11.05.2017	
		Еротекс, з 15.12.2005	Еротекс	Еротекс, необмежений із 17.07.2019	
			Ероцептин-Фармекс, з 31.10.2014	Ероцептин-Фармекс, до 31.10.2019	
	Фарматекс, з 19.04.2002	Фарматекс	Фарматекс	Фарматекс	
10	Деказоль, з 27.05.2004	Деказоль	Деказоль	Деказоль, необмежений із 30.08.2019	
<b>G03A С Гестагени</b>					
02	Ексклютон, з 21.05.2003	Ексклютон	Ексклютон, до 30.05.2013		
06		Депро-провера, з 02.02.2009	Депро-провера	Депро-провера, до 01.10.2020	
08			Імпланон НКСТ, з 10.07.2014	Імпланон НКСТ, до 10.07.2019	
09				Дезогестрел Сандоз, з 30.08.2019 до 30.08.2024	
				Дезофеман 75, із 22.12.2017 до 22.12.2022	
		Лактинет, з 22.10.2008	Лактинет	Лактинет-Ріхтер, необмежено з 07.11.2018	
		Чарозетта, з 25.08.2009	Чарозетта	Чарозетта, до 07.08.2019	
<b>G03A D Препарати для екстреної контрацепції</b>					
01				Аводель, з 21.03.2019	
			Двелла, з 30.05.2012	Двелла, до 30.05.2017	
		Ескапел, з 20.07.2006	Ескапел	Ескапел, до 24.06.2021	
			Евадір, з 24.01.2011	Евадір, до 24.01.2016	
				Левоноргестрел Сандоз, з 08.11.2017 до 08.11.2022	
				Лергесан, з 26.04.2019 до 26.04.2024	
				Люпінон, з 30.12.2016 до 30.12.2021	
				Модель 911, з 21.06.2016 до 21.06.2021	
				Навелла 0,75, з 30.11.2018 до 30.11.2023	
				Навелла 1,5, з 22.02.2019 до 22.02.2024	
		Постинор, з 29.07.2002	Постинор	Постинор	Постинор, необмежений із 04.07.2017
				Фасіле-ван, з 20.08.2015	Фасіле-ван, до 20.08.2020

Продовження таблиці 1.

Група за АТС-класифікацією	ЛЗ, що зареєстровані до 2005 р.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2005–2010 рр.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2011–2015 рр.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2016–2020 рр.
<b>Комплексні ЛЗ</b>				
<b>G02B В Вагінальні контрацептиви</b>				
02	Новаринг, з 14.05.2004	Новаринг	Новаринг	Новаринг, необмежений з 08.05.2019
10		Контрацептин-Т, з 05.12.2006	Контрацептин-Т, до 05.12.2011	
<b>G03A А Естрогени й гестагени у фіксованих комбінаціях</b>				
05	Нон-овлон, з 21.08.2003	Нон-овлон, до 21.08.2008		
07				Леверет міні, з 28.03.2016 до 28.03.2021
				Левомін 30, з 20.02.2018 до 20.02.2023
				Моделль еро, з 19.07.2016 до 19.07.2021
	Мікрогінон, з 22.05.2002	Мікрогінон	Мікрогінон, до 22.04.2012	
	Мінізістон, з 09.02.2004	Мінізістон	Мінізістон, до 22.01.2014	
	Овідон, з 21.05.2003	Овідон, до 21.05.2008		
		Овосепт, з 10.05.2005 до 10.05.2010		
	Ригевідон, з 14.03.2005	Ригевідон	Ригевідон, до 21.05.2020	
	Ригевідон 21+7, з 14.03.2005 до 14.03.2010			
09				Дезофемін 30, із 22.12.2017 до 22.12.2022
	Марвелон, з 18.11.2004	Марвелон	Марвелон	Марвелон, необмежений з 30.08.2019
	Мерсилон, з 27.05.2004	Мерсилон	Мерсилон	Мерсилон, до 10.07.2019
			Муналі 20, з 12.06.2015	Муналі 20, до 12.06.2020
			Муналі 30, з 12.06.2015	Муналі 30, до 12.06.2020
	Новінет, з 21.05.2003	Новінет	Новінет	Новінет, необмежений із 26.11.2018
Регулон, з 21.05.2003	Регулон	Регулон	Регулон, необмежений із 15.06.2018	
10				Аплік, з 28.04.2017 до 28.04.2022
			Артиція, з 11.05.2012	Артиція, до 11.05.2017
				Вендіол, із 16.08.2019 до 16.08.2024
	Логест, з 24.11.2003	Логест	Логест	Логест, необмежений із 26.04.2018
	Ліндінет 20, з 26.08.2003	Ліндінет 20	Ліндінет 20	Ліндінет 20, необмежений із 16.08.2018
	Ліндінет 30, з 26.08.2003	Ліндінет 30	Ліндінет 30	Ліндінет 30, необмежений із 16.08.2018
			Моделль Тін, з 18.09.2014	Моделль Тін, до 18.09.2019
	Минесс, з 27.03.2003	Минесс, до 27.03.2008		
				Пасадобль, із 17.01.2018 до 17.01.2023
		Тристин, з 22.01.2007	Тристин, до 22.01.2012	
	Фемоден, з 23.01.2006	Фемоден	Фемоден, до 27.11.2020	
11	Сілест, з 01.07.2002	Сілест	Сілест	Сілест, до 05.12.2019
12				Велмарі, з 21.06.2016 до 21.06.2021
			Відора	Відора, необмежений із 24.01.2019
			Відора Мікро, з 21.01.2014	Відора Мікро, необмежений із 24.01.2019

Група за АТС-класифікацією	ЛЗ, що зареєстровані до 2005 р.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2005–2010 рр.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2011–2015 рр.	ЛЗ, що зареєстровані в період 2016–2020 рр.
12			Дарилія, з 14.11.2011	Дарилія, необмежений із 09.08.2017
			Дайла, з 10.08.2011	Дайла, до 10.08.2016
		Джаз, із 28.11.2009	Джаз	Джаз, необмежений із 31.10.2016
			Джаз Плюс, з 28.04.2012	Джаз Плюс, необмежений із 06.04.2017
			Діфенда, з 02.09.2013	Діфенда, необмежений із 07.09.2018
				Дроспіфем 20, із 20.03.2017 до 20.03.2022
				Дроспіфем 30, із 20.03.2017 до 20.03.2022
				Ізнель 30 із 11.05.2018 до 11.05.2023
				Лібератті, з 08.11.2017 до 08.11.2022
			Мідіана, з 06.01.2011	Мідіана, до 19.07.2021
			Міланда, з 02.08.2013	Міланда, необмежений із 12.09.2018
			Міральда, з 24.07.2015	Міральда, до 24.07.2020
			Моделль Про, з 18.09.2014	Моделль Про, необмежений із 30.08.2019
			Моделль Тренд, із 05.12.2014	Моделль Тренд, до 05.12.2019
	Ярина, з 23.05.2006	Ярина	Ярина, до 16.03.2021	
		Ярина Плюс, із 20.04.2012	Ярина Плюс, необмежений із 06.04.2017	
			Фемінатті, з 4.10.2017 до 04.10.2022	
13	Евра, з 22.10.2004	Евра	Евра	Евра, до 20.11.2019
14			Зоулі, з 19.12.2014	Зоулі, до 19.12.2019
15			Ангелета, з 31.10.2014	Ангелета, до 31.10.2019
			Моделль Анті, з 08.02.2014	Моделль Анті, до 05.02.2024
				Мадінет, з 02.03.2017 до 02.03.2022
	Белара, з 01.11.2004	Белара	Белара	Белара, до 07.07.2020
16				Деновель 30, із 02.03.2017 до 02.03.2022
				Дінорет, необмежений із 24.01.2019
		Жанін, з 04.11.2006	Жанін	Жанін, до 26.08.2021
			Жастінда, з 23.08.2013	Жастінда, необмежений із 12.09.2018
			Наадін, з 14.06.2013	Наадін, до 30.11.2023
				Софіті, з 09.08.2017 до 09.08.2022
				Силует, необмежений із 17.01.2018
			Фламенко, з 29.05.2019 до 29.05.2024	
<b>G03A В Препарати, що містять гестагени й естрогени для послідовного застосування</b>				
03		Три-регол, з 07.04.2005	Три-регол	Три-регол, до 12.06.2020
		Три-регол 21+7, з 07.04.2005		
	Тризистон, з 09.02.2004	Тризистон, до 09.02.2009		
	Триквілар, з 21.05.2003	Триквілар	Триквілар, до 30.05.2013	
05		Три-мерсі, з 18.08.2006	Три-мерсі, до 18.08.2011	

і становив 45,3 % внаслідок розширення асортименту підгруп G03A D, G02B B та G03A A. На ринку України вперше з'явився підшкірний імплант «Імпланон НКСТ», а також внутрішньоматкова система «Джайдес». За період 2016–2019 рр. коефіцієнт оновлення становив 31,4 %. Це пояснюється зникненням комплексних м'яких лікарських форм («Контрацептин-Т», підгрупа G02B B) і майже повним зникненням підгрупи G03A B з одночасним розширенням асортименту підгрупи G03A D, де внутрішньогруповий коефіцієнт оновлення становив 50 %.

## Висновки

1. На підставі аналізу фармацевтичного ринку ПЛЗ сформувався інформаційний масив сучасного арсеналу контрацептивних ЛЗ: 29,7 % – монокомпонентні, 69,3 % – комплексні засоби. В асортименті переважають ПЛЗ, що містять дроспіренон + етинілестрадіол, і ЛЗ екстреної контрацепції з левоноргестрелом.

2. Аналіз сегментації за ЛФ показав суттєве домінування таблетованих ПЛЗ, які становлять 84,4 % усього асортименту. Майже відсутні трансдермальні, маткові та вагінальні терапевтичні системи. На ринку ПЛЗ зовсім не представлені підшкірні імпланти та аерозольні форми контрацептивів. Визначили, що 96,1 % ринку формують закордонні виробники, українські фірми-виробники становлять лише 3,9 % ринку.

3. Індекс монополізації ринку, який розраховали, вказує на олігополістичні тенденції ринкових відносин, а індекс повноти асортименту (66,67 %) – на можливі напрями розширення товарного асортименту для підвищення загального рівня задоволення потреби жінок у ПЛЗ.

4. У результаті ретроспективного аналізу розраховали коефіцієнт оновлення за період 2005–2019 рр. Встановили, що після 2015 р. оновлення асортименту знизилося на 13,9 % внаслідок зникнення декількох підгруп та одночасного розширення асортименту підгрупи G03A D.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати досліджень у цьому напрямі дадуть змогу виявити проблемні питання функціонування вітчизняної системи забезпечення ПЛЗ та удосконалити й підвищити її рівень у площині ФБ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Маганова Т. В., аспірант каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-7008-3102

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-8566-5938

## Information about authors:

Mahanova T. V., Postgraduate Student of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko N. O., Ph.D., Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Маганова Т. В., аспирант каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Пашков В. М. Проблеми господарсько-правового забезпечення відносин в сфері охорони здоров'я : автореф. дис. ... д-ра юр. наук : 12.00.04 / Національна юридична академія України ім. Ярослава Мудрого. Харків, 2010. 38 с.
- [2] Дністрянський М. Демографічна криза в Україні як проблема національної безпеки // Незалежний аналітичний центр геополітичних досліджень «БОРИСФЕН ІНТЕЛ». 2017. URL: <http://bintel.com.ua/uk/article/09-22-demograph/>
- [3] Александрова О. Ю. Демографічна безпека України: оцінка стану, акценти державного регулювання. *Агросвіт*. 2017. № 18. С. 69-75. URL: <http://www.agrosvit.info/?op=1&z=2481&i=5>
- [4] Пашков В. М. Вітальна безпека як чинник господарсько-правової політики. *Підприємство, господарство і право*. 2008. № 3. С. 81-84. URL: <http://dspace.nlu.edu.ua/handle/123456789/12447>
- [5] Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні : колективна монографія / Б. П. Громовик, А. В. Горілик, І. Я. Городецька та ін. ; за ред. Б. П. Громовика. Львів : Ліга-Прес, 2014. 386 с.
- [6] Вороніна І. С. Фармацевтична безпека як складова економічної безпеки держави в умовах інноваційної моделі соціально-економічного розвитку. *Право та інноваційне суспільство*. 2016. № 2. С. 24-28. URL: <http://apir.org.ua/wp-content/uploads/2016/12/Voronina7.pdf>
- [7] Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз цін і економічної доступності лікарських засобів для хворих з ішемічним інсультом. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 3. С. 18-22.
- [8] Косяченко К. Л., Немченко А. С. Оцінка основних тенденцій споживання ліків та їх доступності населенню в Україні за 2001-2010 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 3. С. 99-104.
- [9] Котвіцька А. А., Прокопенко О. С. Моніторинг показників фізичної та соціально-економічної доступності лікарських засобів, які застосовуються у лікуванні хвороби Паркінсона. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 3. С. 55-63. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.15>
- [10] Назаркіна В. М., Немченко А. С. Міжнародний досвід управління прайсінгом як основа цінової доступності лікарських засобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 2. С. 24-33. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.83>
- [11] Солодовник В. А., Ткаченко Н. А., Гладышева С. А. Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3. С. 332-338. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145254>
- [12] Ольхова І. В., Трохимчук В. В. Дослідження арсеналу лікарських засобів для лікування хворих дітей на гастрит і дуоденіт. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 114-119. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2012.4.2538>
- [13] Пушак К. І., Заліська О. М. Аналіз динаміки арсеналу гормональних контрацептивів та вивчення фармацевтичних аспектів контрацепції в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2005. № 5. С. 22-26.
- [14] Аналіз фармацевтичного забезпечення при гінекологічних захворюваннях в Україні та світі / О. Б. Піняжко, О. М. Заліська, Н. Р. Готь, Л. І. Гнатишак. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 109-115. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.4.2456>

## References

- [1] Pashkov, V. M. (2010). *Problemy hospodarsko-pravovoho zabezpechennia vidnosyn v sferi okhorony zdorovia*. d-ra jur. nauk: 12.00.04

- [Problems of economic and legal support of relations in the sphere of health care]. Natsionalna yurydychna akademiia imeni Yaroslava Mudroho. [in Ukrainian].
- [2] Dnistrianskyi, M. (2017, September 22). Demografichna kryza v Ukraini yak problema natsionalnoi bezpeky [The Demographic Crisis in Ukraine as a National Security Problem]. *Borysfen Intel*. [in Ukrainian]. Retrieved from <http://bintel.com.ua/uk>
- [3] Aleksandrova, O. Yu. (2017). Demografichna bezpeka Ukrainy: otsinka stanu, aktsenty derzhavnogo rehuliuвання [Demographic security of Ukraine: state assessment, the emphasis of government regulation]. *Ahrosvit*, (18), 69-75. [in Ukrainian]. Retrieved from <http://www.agrosvit.info/?op=1&z=2481&i=5>
- [4] Pashkov, V. M. (2008). Vitalna bezpeka yak chynnyk hospodarsko-pravovoi polityky [Greeting security as a factor of economic and legal policy]. *Pidpryemnytstvo, hospodarstvo i pravo*, (3), 81-84. [in Ukrainian].
- [5] Hromovyk, B. P., Horilyk, A. V., Horodetska, I. Ya., Hrushkovska, D. T., Datsko, A. Y., Datsko, O. I., ... Yarko, N. B. (2014). *Suchasni aspekty farmatsevtichnoi praktyky v Ukraini* [Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine]. Lviv: Liha-Pres. [in Ukrainian].
- [6] Voronina, I. S. (2016). Farmatsevtichna bezpeka yak skladova ekonomichnoi bezpeky derzhavy v umovakh innovatsiinoi modeli sotsialno-ekonomichnoho rozvytku [Pharmaceutical security as a component of economic security of the state in terms of innovative models of social and economic development]. *Pravo ta innovatsiine suspilstvo*, (2), 24-28. [in Ukrainian]. Retrieved from <http://apir.org.ua/wp-content/uploads/2016/12/Voronina7.pdf>
- [7] Levytska, O. R., & Hromovyk, B. P. (2013). Analiz tsin i ekonomichnoi dostupnosti likarskykh zasobiv dlia khvorykh z ishemichnym insultom [Price monitoring and economic drug accessibility for patients with ischemic stroke]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (3), 18-22. [in Ukrainian].
- [8] Kosyachenko, K. L., & Nemchenko, A. S. (2012). Otsinka osnovnykh tendentsii spozhyvannia likiv ta yikh dostupnosti naselenniu v ukraini za 2001-2010 roky [Evaluation of major trends in consumption of medicines and availability of population in Ukraine for the years 2001-2010]. *Farmatsevtichnyi chasopys – Pharmaceutical review*, (3), 99-104. [in Ukrainian].
- [9] Kotvitska, A. A., & Prokopenko, O. S. (2019). Monitoryng pokaznykiv fizychnoi ta sotsialno-ekonomichnoi dostupnosti likarskykh zasobiv, yaki zastosovuiutsia u likuvanni khvoroby Parkinsona. [Monitoring of physical and socio-economic indicators of medicines used in the treatment of Parkinson's disease]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, (3), 55-63. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.15> [in Ukrainian].
- [10] Nazarkina, V. M., & Nemchenko, A. S. (2017). Mizhnarodnyi dosvid upravlinnia praisynhom yak osnova tsinovoi dostupnosti likarskykh zasobiv [International practices of pricing-management as the basis of availability of medicines]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 3(2), 24-33. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.83>
- [11] Solodovnyk, V. A., Tkachenko, N. A., & Hladyishev, S. A. (2018). Izuchenie tsenovoi konyunktury ukrainskogo rynku sredstv dlya lecheniya seboreinogo dermatita volosistoi chasti golovy [Study of Ukrainian price market of medicines for scalp seborrheic dermatitis treatment]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(28), 332-338. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145254>
- [12] Olkhova, I. V., & Trokhymchuk, V. V. (2012). Doslidzhennia arsenalu likarskykh zasobiv dlia likuvannia khvorykh ditei na hastryt i duodenit. [The study of the medicines supply for treatment of children with gastritis and duodenitis]. *Farmatsevtichnyi chasopys – Pharmaceutical Review*, (4), 114-119. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2012.4.2538>
- [13] Pushak, K. I., & Zaliska, O. M. (2005). Analiz dynamiky arsenalu hormonalnykh kontratseptyviv ta vyvchennia farmatsevtichnykh aspektiv kontratseptsii v Ukraini. [Analysis of the dynamics of the hormonal contraceptive arsenal and the study of pharmaceutical aspects of contraception in Ukraine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 22-26. [in Ukrainian].
- [14] Piniashko, O. B., Zaliska, O. M., Hot, N. R., & Hnatyshak, L. I. (2013). Analiz farmatsevtichnoho zabezpechennia pry hinekolohichnykh zakhvoriuvanniakh v Ukraini ta sviti. [Analysis of pharmaceutical providing for gynecological diseases in Ukraine and in the world]. *Farmatsevtichnyi chasopys – Pharmaceutical Review*, (4), 109-115. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.4.2456>





## Ритейл ветеринарних імунобіологічних препаратів на українському ринку ветеринарних вакцин

I. В. Бушуєва<sup>A,C-F</sup>, Н. М. Борисенко<sup>B-E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – встановити індикатори особливостей ринку ветеринарних препаратів; визначити рівень насиченості та відповідного забезпечення сектора сільськогосподарських тварин ветеринарними препаратами, що входять у Перелік ветеринарних імунобіологічних препаратів, які зареєстровані в Україні; проаналізувати ринок зареєстрованих імунобіологічних препаратів за лікарськими формами; дослідити частки ринку фармацевтичних фірм-власників реєстраційних посвідчень (українських і закордонних) і фірм-виробників (українських і закордонних) цієї продукції; узагальнити залежність асортименту використовуваних вакцин для птахів від найчастіших хвороб у цьому господарстві та загальної епізоотичної ситуації в регіоні.

**Матеріали та методи.** Протягом дослідження використали синтетичний, аналітичний методи, а також методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння, графічний, статистичний, описовий, узагальнення. Матеріалами дослідження стали Закон України «Про ветеринарну медицину», Перелік ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р., офіційна інформація Державної служби статистики України (Департаменту статистики сільського господарства та навколишнього середовища) за 2018 – червень 2019 р., звіти консалтингової групи Pro-Consulting і компанії IndexBox Marketing.

**Результати.** Результати дослідження дають можливість для управління насиченістю ринку ветеринарних імунобіологічних препаратів; коригування його місткості та наповнення препаратами залежно від потреби часу; створення здорової конкуренції між закордонними учасниками ринку та вітчизняними виробниками; виявлення головних показників ринку (кон'юнктури, попиту та споживання імунобіологічних препаратів), що дасть змогу побудувати прогнози розвитку бізнесу, оцінити потенціал росту, можливості та загрози на ринку; залучення на вітчизняний ринок ветеринарних закордонних фірм-власників реєстраційних посвідчень і фірм-виробників ефективних, доступних за вартістю та якістю вакцин для підтримання стабільної епізоотичної ситуації в сільських господарствах, приватному секторі регіонів і загального благополуччя епізоотичного стану в державі.

**Висновки.** Опрацювання, елементи систематизації, зіставлення та узагальнення нормативно-законодавчої бази: Закону України «Про ветеринарну медицину»; Переліку ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р.; офіційної інформації Державної служби статистики України (Департаменту статистики сільського господарства та навколишнього середовища) за 2018 – червень 2019 р. – показали, що на ринку України наявні можливості для входу нових учасників (зокрема вітчизняних виробників), зручніших для дистрибутора, ніж для виробника. Ризики та бар'єри входу на ринок пов'язані, головним чином, із високим рівнем конкуренції в галузі.

### Retail of veterinary immunobiological preparations on the Ukrainian market of veterinary vaccines

I. V. Bushuieva, N. M. Borysenko

**The purpose of the work** is to determine the indicators of the peculiarities of the market of veterinary preparations; To carry out studies on the level of saturation and appropriate provision of the agricultural animals sector with veterinary drugs included in the List of Veterinary Immunobiological Drugs registered in Ukraine; to analyze the market of registered immunobiological drugs for medicinal forms; to research the market share of pharmaceutical companies – holders of registration certificates (Ukrainian and foreign) and companies – producers (Ukrainian and foreign) of this product; to summarize the dependence of the range of used vaccines for birds from their most frequent diseases in a particular farm and the general epizootic situation in the region.

**Materials and methods.** We used synthetic, analytical, information retrieval, systematization, comparison, graphical, statistical, descriptive, generalization methods. The materials of the study were the Law of Ukraine "On Veterinary Medicine"; The list of veterinary immunobiological preparations registered in Ukraine as of 04/10/2019; official information of the State Statistics Service of Ukraine (Department of Agriculture and Environment Statistics) for 2018 – June 2019, reports of the consulting group Pro-Consulting and IndexBox Marketing.

**Results.** The results of the study provide an opportunity to control the saturation of the market for veterinary immunobiological preparations;

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198188>

УДК 615.37:636]:339.37(477)  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198188

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 137–146

**Ключові слова:** ритейл ринку, моніторинг, тваринництво, птахівництво, ветеринарні імунобіологічні препарати, вітчизняна продукція, закордонна продукція.

\*E-mail: valery999@ukr.net

Надійшла до редакції: 28.10.2019// Після доопрацювання: 04.12.2019// Прийнято до друку: 26.12.2019

adjusting its volume and filling drugs, depending on the needs of the time; creating healthy competition between foreign market players and domestic producers; identification of the main market indicators (market conditions, demand, and consumption of immunological products), which will allow to make business development forecasts; assess the growth potential, opportunities and threats in the market; attracting to the Ukrainian market veterinary foreign firms – holders of registration certificates and firms – manufacturers of effective, affordable and quality vaccines in order to maintain a stable epizootic situation in rural areas, the private sector of the regions and the general well-being of the epizootic state in the state.

**Conclusions.** Development, elements of systematization, comparison and generalization of the regulatory framework, namely: the Law of Ukraine "On Veterinary Medicine" The list of veterinary immunobiological preparations registered in Ukraine as of 04/10/2019; official information of the State Statistics Service of Ukraine (Department of Agriculture and Environment Statistics) for 2018 – June 2019, showed that at the present time there were opportunities in the Ukrainian market for new players to enter (from among domestic producers) who were more convenient for the distributor than for the manufacturer. Risks and barriers to entry to the market are mainly related to the high level of competition in the industry.

**Key words:** retail market, monitoring, livestock, poultry, veterinary immunobiological preparations, domestic products, foreign products.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 137–146**

## Ритейл ветеринарных иммунобиологических препаратов на украинском рынке ветеринарных вакцин

І. В. Бушуєва, Н. М. Борисенко

**Цель работы** – определить индикаторы особенностей рынка ветеринарных препаратов; установить уровень насыщенности и соответствующего обеспечения сектора сельскохозяйственных животных и птицы ветеринарными препаратами, входящих в Перечень ветеринарных иммунобиологических препаратов, зарегистрированных в Украине; проанализировать рынок зарегистрированных иммунобиологических препаратов по лекарственным формам; исследовать доли рынка фармацевтических фирм-владельцев регистрационных удостоверений (украинских и зарубежных) и фирм-производителей (украинских и зарубежных) данной продукции; обобщить зависимость ассортимента используемых вакцин для птиц от наиболее частых их заболеваний в определенном хозяйстве и общей эпизоотической ситуации в регионе.

**Материалы и методы.** В работе использовали синтетический, аналитический методы, а также методы информационного поиска, систематизации, сравнения, графический, статистический, описательный, обобщения. Материалы исследования: Закон Украины «О ветеринарной медицине», Перечень ветеринарных иммунобиологических препаратов, зарегистрированных в Украине по состоянию на 10.04.2019 г., официальная информация Государственной службы статистики Украины (Департамента статистики сельского хозяйства и окружающей среды) за 2018 – июнь 2019 гг., отчеты консалтинговой группы Pro-Consulting и компании IndexBox Marketing.

**Результаты.** Результаты исследования дают возможность для управления насыщенностью рынка ветеринарных иммунобиологических препаратов; корректировки его объемов и наполнения препаратами в зависимости от потребности времени; создания здоровой конкуренции между зарубежными игроками рынка и отечественными производителями; выявление главных показателей рынка (конъюнктуры, спроса и потребления иммунологических препаратов), что позволит построить прогнозы развития бизнеса, оценить потенциал роста, возможности и угрозы на рынке; привлечение на украинский рынок ветеринарных иностранных фирм-владельцев регистрационных удостоверений и фирм-производителей эффективных, доступных по стоимости и качеству вакцин для поддержания стабильной эпизоотической ситуации в сельских хозяйствах, частном секторе регионов и общего благополучия эпизоотического состояния в государстве.

**Выводы.** Разработка, элементы систематизации, сопоставления и обобщения нормативно-законодательной базы: Закона Украины «О ветеринарной медицине»; Перечня ветеринарных иммунобиологических препаратов, зарегистрированных в Украине по состоянию на 10.04.2019 г.; официальной информации Государственной службы статистики Украины (Департамента статистики сельского хозяйства и окружающей среды) по 2018 – июнь 2019 г. – показали, что в настоящее время на рынке Украины существуют возможности для входа новых участников (из числа отечественных производителей), более удобных для дистрибьютора, чем для производителя. Риски и барьеры входа на рынок связаны, главным образом, с высоким уровнем конкуренции в отрасли.

**Ключевые слова:** ритейл рынка, мониторинг, животноводство, птицеводство, ветеринарные иммунобиологические препараты, отечественная продукция, зарубежная продукция.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 137–146**

Великий асортимент різних ветеринарних препаратів активно використовується в агропромисловому секторі народного господарства для лікування, профілактики захворювань сільськогосподарських тварин і птиці, а також підвищення їхньої продуктивності. Найбільша кількість ліків застосовується в сегментах птахівництва (кури, качки, гуси) та тваринництва (велика рогата худоба, свинарство). Така сегментація зумовлена низкою факторів, як-от рівень розвитку різних галузей птахівництва і тваринництва, поголів'я, а також частота спалахів окремих захворювань і сприйнятливість до них названих видів птиці та тварин.

Обіг ветеринарних препаратів в Україні регламентується Законом «Про ветеринарну медицину». Усі лікарські засоби проходять державну реєстрацію, в якій зазначають

вид тварин або птиці, для лікування яких може застосовуватися певний лікарський засіб. Але деякі препарати можуть бути неспецифіковані та використовуватися для догляду за різними видами тварин і птиці.

### Мета роботи

Установити індикатори особливостей ринку ветеринарних препаратів; визначити рівень насиченості та відповідного забезпечення сектора сільськогосподарських тварин ветеринарними препаратами, що включені в Перелік ветеринарних імунобіологічних препаратів, які зареєстровані в Україні; проаналізувати ринок зареєстрованих імунобіологічних препаратів за лікарськими формами;

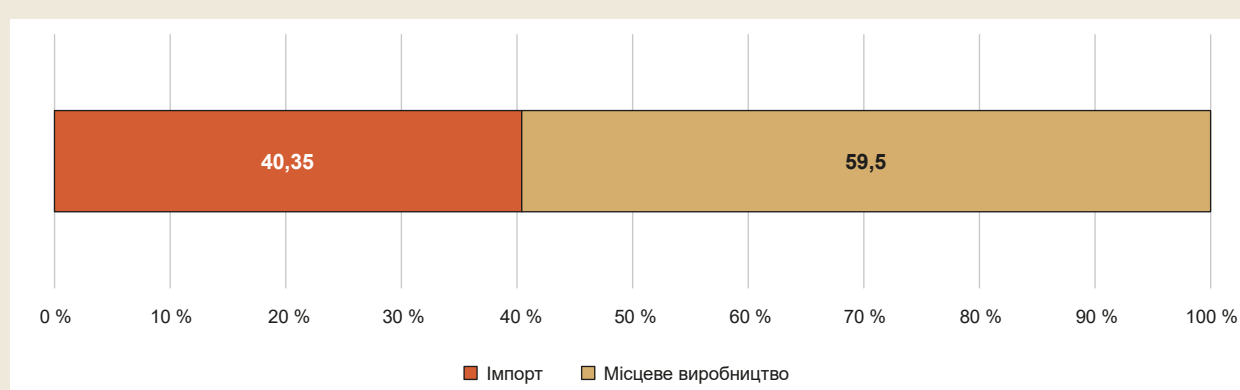


Рис. 1. Частки вітчизняних та імпортованих ветеринарних імунобіологічних препаратів у 2018 р. (у натуральних одиницях, %) (джерело – Pro-Consulting [1]).

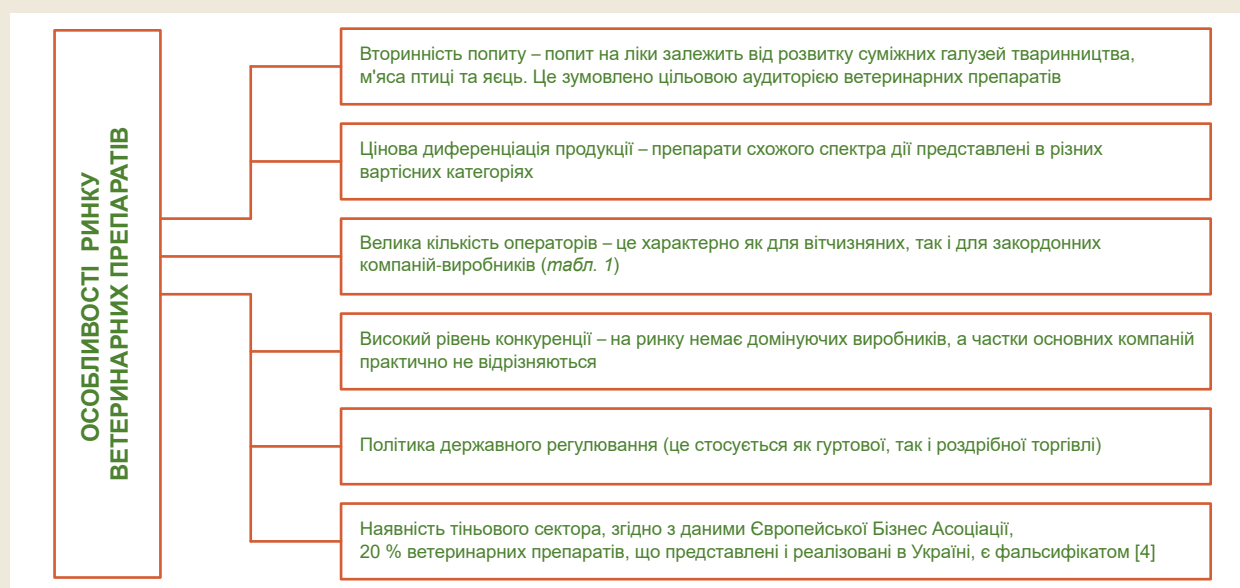


Рис. 2. Індикатори особливостей ринку ветеринарних препаратів (власна розробка).

дослідити частки ринку фармацевтичних фірм-власників реєстраційних посвідчень (українських і закордонних) і фірм-виробників (українських і закордонних) цієї продукції; узагальнити залежність асортименту використовуваних вакцин для птахів від найчастіших хвороб у цьому господарстві та загальної епізоотичної ситуації в регіоні.

### Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження використали синтетичний, аналітичний методи, а також методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння, графічний, статистичний, описовий, узагальнення. Матеріалами дослідження стали Закон України «Про ветеринарну медицину», Перелік ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р., офіційна інформація Державної служби статистики України (Департаменту статистики сільського господарства та навколишнього середовища) за 2018 – червень 2019 р., звіти консалтингової групи Pro-Consulting і компанії IndexBox Marketing.

### Результати

На українському ринку ветеринарних імунобіологічних препаратів широко представлена вітчизняна, імпортована продукція. Перевагами продукції внутрішнього державного виробництва є їхня невисока ціна та можливість безпосереднього (прямого) співробітництва виробників препаратів із господарствами агропромислового комплексу, приватними домогосподарствами.

У загальній структурі ветеринарних імунобіологічних препаратів на вітчизняному ринку переважає продукція національних (місцевих) підприємств. Співвідношення обсягів вітчизняного виробництва та імпорту становить 1,48 до 1,00 (на користь локальної продукції) (рис. 1).

Детальне дослідження характеру й особливостей використання ветеринарних медичних препаратів у сфері птахівництва є доволі актуальним. Як правило, птицю вакцинують від таких захворювань, як хвороба Ньюкасла, хвороба Марека, хвороба Гамборо, інфекційний бронхіт, ларинготрахеїт, синдром зниженої несучості, віспа, саль-

монельоз, кокцидоз, анемія тощо. Окрім імунобіологічних препаратів, застосовують також імуномодулятори, імуностимулятори, підкислювачі, вітаміни, що сприяють зростанню птиці та зміцненню імунітету поголів'я.

Ринок ветеринарних препаратів для птиці в Україні характеризується низкою особливостей, що наведені на *рис. 2*.

Згідно з Переліком зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів, наповненням якого займається Держпродспоживслужба України (здійснює державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів і готових кормів, веде їх державний реєстр), у 2018 р. у нашій країні реєстрацію отримали 57 вітчизняних і 275 імпорتنних імунобіологічних препаратів. Станом на 10.04.2019 р. їхня загальна кількість становила 932 асортиментні позиції, а загалом зареєстровано 620 імунобіологічних препаратів (із чинними реєстраційними посвідченнями),

які використовуються і у тваринництві, і в птахівництві. Найактивніше на українському ринку продаються ветеринарні імунобіологічні препарати, власниками реєстраційних посвідчень яких є Нідерланди (118 асортиментних позицій 3 фірм-власників реєстраційних посвідчень на імунобіологічні препарати; фірма-лідер – «Інтервет Інтернешнл Б.В.» – зареєстровано 82 препарати), Італія (32 асортиментні позиції 3 фірм-власників реєстраційних посвідчень), Іспанія (40 асортиментних позицій 1 фірми-власника реєстраційного посвідчення), США (75 асортиментних позицій 10 фірм-власників реєстраційних посвідчень), Франція (97 асортиментних позицій 7 фірм-власників реєстраційних посвідчень; фірми-лідери – «МЕРІАЛ» – зареєстровано 50 препаратів, фірма «Сева Санте Анімал» – 33 препарати), Чеська Республіка (47 асортиментних позицій 3 фірм-власників реєстраційних посвідчень), Велика Британія (24 асортиментні позиції 4 фірм-власників реєстраційних посвідчень) (*табл. 1*).

**Таблиця 1.** Власники реєстраційного посвідчення, яке дає право здійснювати виробництво й обіг ветеринарних імунобіологічних препаратів на території України (за даними Переліку ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р.) [2]

№ з/п	Власник реєстраційного посвідчення	К-ть препаратів	Країна
1	ФАТРО С.п.А	13	Італія*
2	Коміфарм Інтернешн Ко. Лтд.	2	Південна Корея
3	Інтервет Інтернешнл Б.В.	82	Нідерланди*
4	Акціонерне товариство «Біовета»	43	Чеська Республіка*
5	ДНКІБШМ	9	Україна
6	ТОВ «Вознесеньський біоцех»	1	Україна
7	ТОВ НВФ «Дослідницький центр»	4	Російська Федерація
8	ТОВ «БІОТЕСТЛАБ»	27	Україна
9	ТОВ «СТРАТЕГІЯ»	1	Російська Федерація
10	АБІК Біолоджикал Лабораторіз Лтд	19	Ізраїль
11	ВАТ «Запоріжзооветпромстач»	2	Україна
12	ННЦ «ІЕКВМ»	8	Україна
13	ТОВ «Ветбіохім»	9	Російська Федерація
14	ТОВ «ДіаСвіт»	1	Україна
15	ТОВ «БІОТЕСТЛАБ»	27	Україна
16	ВМРД інк	1	США
17	ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»	40	Україна
18	Херсонське державне підприємство – Біологічна фабрика	15	Україна
19	ВАТ ВВП «Укрзооветпромстач»	8	Україна
20	Ломанн Анімал Хелс ГмбХ	11	Німеччина
21	ТОВ «Фармаско»	1	Україна
22	Державне підприємство «Сумська біологічна фабрика»	9	Україна
23	Інститут ветеринарної медицини НААН	10	Україна
24	Зоетіс Інк.	35	США*
25	Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів	28	Україна
26	ТОВ НВЦ «Ветлайф»	5	Україна
27	Інститут ветеринарної медицини УААН	4	Україна

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Власник реєстраційного посвідчення	К-ть препаратів	Країна
28	Приватне підприємство НВП «АгроВет»	1	Україна
29	ВАТ «Покровський завод біопрепаратів»	4	Російська Федерація
30	МЕРІАЛ	50	Франція*
31	Айдекс Юроп Б.В.	17	Нідерланди
32	Піонер Хай-Бренд Інтернешнл	9	США
33	Сева Санте Анімаль	33	Франція*
34	ТОВ «Алтекс»	1	Україна
35	Державне підприємство – Дніпропетровська біологічна фабрика	3	Україна
36	Федеральна державна бюджетна установа «Федеральний центр охорони здоров'я тварин» (ФДБУ «ВНДІЗТ»)	3	Російська Федерація
37	Лапровет Хангарі Ветеринарі Фармацевтікал Лтд	4	Угорщина
38	ТОВ «ЕКСІМВЕТ»	1	Україна
39	Приватне підприємство «Кронос-Агро»	4	Україна
40	Державне дослідно-виробниче підприємство «Біоветпрепарат» Інституту ветеринарної медицини НААНУ	2	Україна
41	Приватне підприємство «Вет-Груп»	6	Україна
42	Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн	3	США
43	ГЕНЕРА Інк.	5	Республіка Хорватія
44	Інститут птахівництва НААНУ	3	Україна
45	ТОВ «СГП «Нива»	1	Україна
46	Інтервет Інк.	2	США
47	АРКО Лабораторіес Лтд	1	США
48	«Біохем ГмбХ»	1	Німеччина
49	Біохем Цузатцштоффе Хандельс-унд Продукцонсгезельшафт мбХ	1	Німеччина
50	Просол С.п.А.	1	Італія
51	НВ ТОВ «ЛЕЙКОНАД»	2	Україна
52	ПрАТ «НВК «Діапроф-Мед»	2	Україна
53	ЗАТ Фірма НВВіЗЦ «Ветзвіроцентр»	3	Російська Федерація
54	ТОВ «Біоцентр»	1	Російська Федерація
55	Форт Додж Енімал Хелс Холланд	1	Нідерланди
56	СІНБІОТІКС ЮЕРОП	5	Франція
57	ЛАБОРАТОРІОС ХІПРА, С.А.	40	Іспанія
58	ТОВ «МЕВАК»	1	Словаччина
59	Інтервет ЮК Лтд/МСД Енімал Хелс	1	Велика Британія
60	Інститут сільського господарства Західного Полісся НААН України	1	Україна
61	ТОВ НВП «УКРВАК»	3	Україна
62	Чарм Саенсіс Інк.	5	США
63	НВФ ТОВ «Мікробіологічні пробіотики та консерванти»	1	Російська Федерація
64	Ветеч Лабораторія Інк.	2	Канада
65	Венкатешвара Хатчеріс Приват Лімітед	4	Індія
66	Житомирський національний агроекологічний університет	1	Україна
67	ТОВ «Пансіонат «Орбіта-2»	1	Україна
68	Еланко Єуропа Лімітед	21	Велика Британія*
69	БІОВАК Лтд	9	Ізраїль

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Власник реєстраційного посвідчення	К-ть препаратів	Країна
70	ТДВ «ІНТЕРХІМ»	2	Україна
71	ДНУ Всеросійський науково-дослідний інститут ветеринарної вірусології і мікробіології Россільгосакадемії	3	Російська Федерація
72	ФДУП «Армавірська біофабрика»	14	Російська Федерація
73	БіоЧек Б.В.	18	Нідерланди*
74	Берінгер Інгельхайм Ветмедіка ГмбХ	20	Німеччина*
75	ХЮВЕФАРМА ЕООД	2	Болгарія
76	ТОВ «Відродження М»	2	Україна
77	Федеральне казенне підприємство «Ставропольська біофабрика»	3	Російська Федерація
78	ТОВ «СГП «МБС»	2	Україна
79	БІОВЕТ ПУЛАВИ	1	Польща
80	БіоНот, Інк.	3	Південна Корея
81	ТОВ «Біо-Тест-Лабораторія»	1	Україна
82	ТОВ «Бактеріальні препарати»	1	Україна
83	ТОВ «ХЕМА»	6	Україна
84	Дінтек спол. с.р.о.	3	Чеська Республіка
85	БІОМУН КОМПАНІ	16	США*
86	Біо-Рад Лабораторіес	1	Франція
87	Квікін Біотек Ко. Лтд	4	Китай
88	Інститут сільськогосподарської мікробіології та агропромислового виробництва НААН України	2	Україна
89	Хр. Хансен	1	Данія
90	Інститут тваринництва НААН; ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»	1	Україна
91	Інститут тваринництва НААН	3	Україна
92	Київський національний університет імені Тараса Шевченка	1	Україна
93	БІОФАРМ, Науково-дослідний інститут біологічних та ветеринарних препаратів	1	Чеська Республіка
94	ТОВ «Торговий Дім «БіАгро»	2	Російська Федерація
95	ТОВ «ВЕТПРОБІО»	1	Україна
96	Зоетіс Бельджіум С. Е.	3	Бельгія
97	ВетОл Леборетеріз	2	Південна Корея
98	ІЗО С.р.л.а соціо уніко	18	Італія*
99	С.Т.П. Пастера філіал Filipesti ООО	2	Румунія
100	Юнайтед Ваксінз, Інк.	2	США
101	БІНОМЕД ГмбХ	5	Німеччина
102	ТОВ «НДП «ВЕТЕРИНАРНІ БІОТЕХНОЛОГІЇ»	5	Україна
103	Біогаль Гейлд Лебс Акс Лтд	2	Ізраїль
104	ВІРБАК С.А.	4	Франція
105	Біовет Дрвалев С.А.	1	Польща
106	Унісенсор С.А.	1	Бельгія
107	Віта (Юереп) Лтд	1	Велика Британія
108	Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України	1	Україна
109	БУЛТЕХ 2000 Лтд	1	Болгарія
110	Фармшюр Інтернешонал Лтд.	1	Велика Британія

## Продовження таблиці 1.

№ з/п	Власник реєстраційного посвідчення	К-ть препаратів	Країна
111	Лаллеманд Енімал Нутрішн ЮК, ЛТД	1	Велика Британія
112	Шерінг-Плау Енімал Хелс	1	Нова Зеландія
113	Юнайтед Біомедікал Інк. Азія	1	Тайвань (РК)
114	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК»	1	Україна
115	ІДТ Біологіка ГмБХ	2	Німеччина
116	ТОВ «Український центр захисту здоров'я тварин»	3	Україна
117	Лабораторіус Венкуфарма Бразилії ЛТДА	3	Бразилія
118	ТОВ «Дочірня компанія товариства «САКС»	1	Україна
119	ТОВ «СмартБіоЛаб»	7	Україна
120	Аналітік ін Мілч Продуктіонс-унд Вертріебс ГмБХ	1	Німеччина
121	ТОВ «ПЛР технології»	1	Республіка Білорусь
122	Інститут продовольчих ресурсів Національної академії аграрних наук України	1	Україна
123	Сева-Філаксія Ветеринарі Байолоджикалс Ко Лтд	1	Угорщина
124	Сева Анімаль Хелс Інк.	2	Канада
125	ІДТ Біологіка ГмБХ	1	Німеччина
126	Шеньчжень Біоізі Біотехнолоджи	1	КНР
127	Лайф Текнолоджис Корпорейшн – ТермоФішер Саєнтіфік	1	США
128	ЛСІ (Лабораторіе Сервіс Інтернешнал) / Лайф Текнолоджис Корпорейшн /ТермоФішер Саєнтіфік	4	Франція
129	ТОВ «ЛАКТОФАРМ УКРАЇНА»	1	Україна
130	ТОВ УКРБІОТЕХ	1	Україна
131	КБНП, ІНК	1	Південна Корея
132	ФОП Цуканова Ірина Миколаївна	1	Україна

\*: країни-лідери за кількістю препаратів

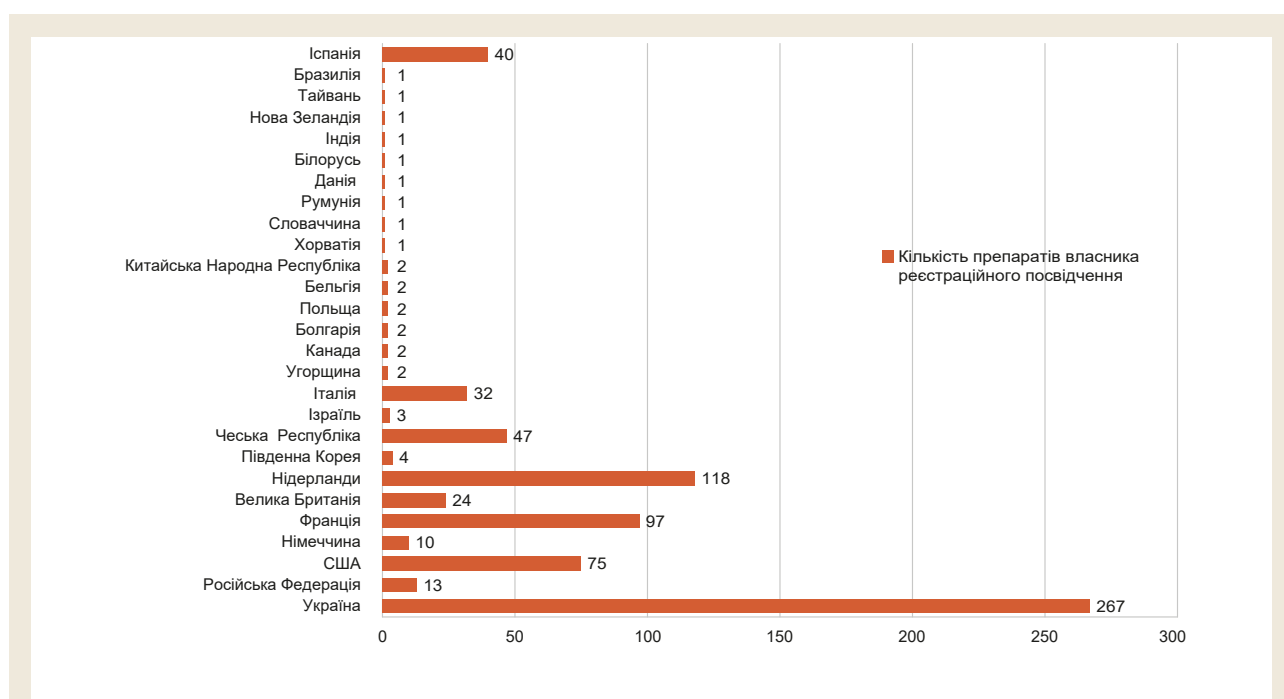


Рис. 3. Кількість імунобіологічних препаратів (зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р.) власників реєстраційних посвідчень [2].

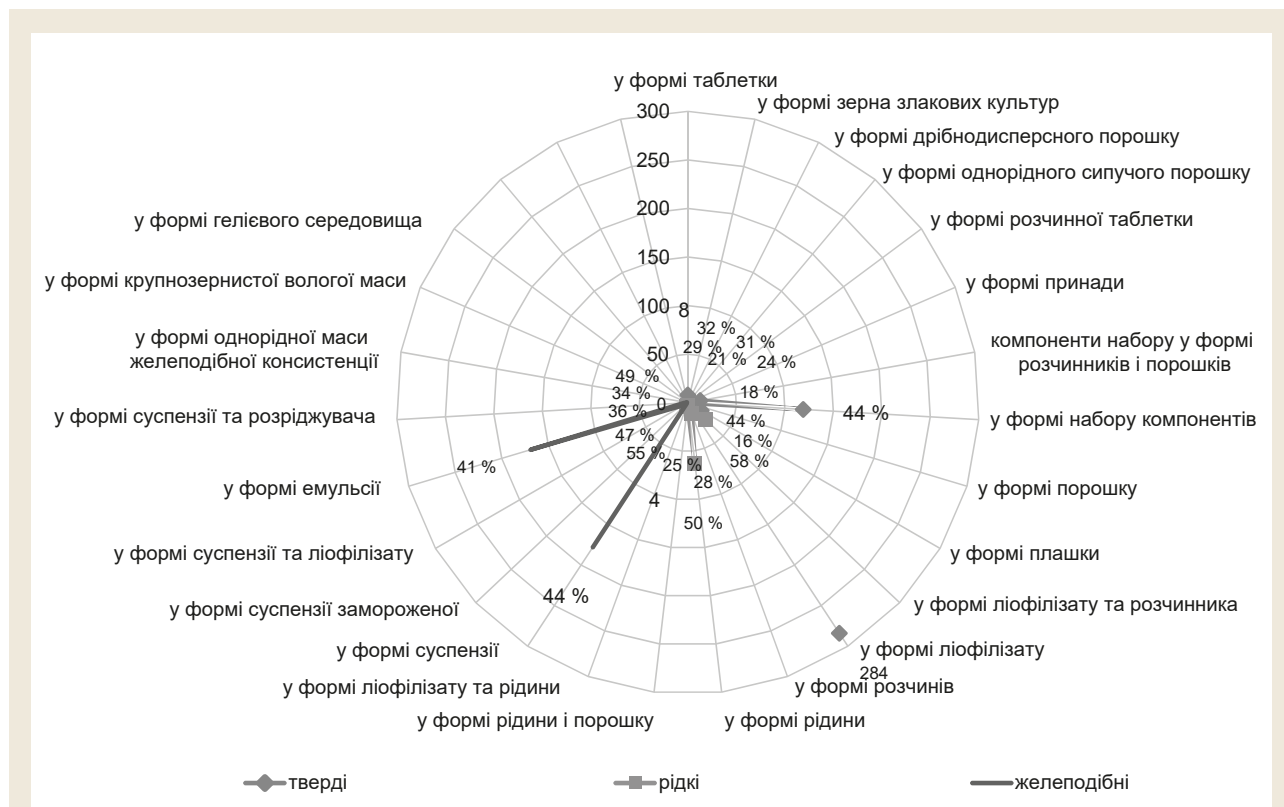


Рис. 4. Діаграма розподілу імунобіологічних препаратів за лікарськими формами (складено за даними Переліку ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р.).

Великий асортимент представленої продукції зумовлений випуском медикаментів із різними назвами, але однією діючою речовиною.

За даними, що наведені на рис. 3, беззаперечним лідером на ринку є продукція національних виробників. Так, із 932 найменувань ветеринарних імунобіологічних препаратів, що включені в Перелік як зареєстровані в Україні, належать для застосування саме у птахівництві 297 препаратів (31,87 %) для курей і курчат, 11 (1,1 %) – для індиків, 4 (0,43 %) – для гусей, 2 (0,21 %) – для качок і каченят). Відзначимо, що в загальному ландшафті обігу більше ніж 40 % такої продукції є локальним виробництвом імунобіологічних препаратів.

На рис. 4 наведені лікарські форми імунобіологічних препаратів. Найбільше представлені ліофілізат (284 асортиментних позиції), емульсії, суспензії, набори компонентів (178, 169, 119 асортиментних позицій відповідно). У власників реєстраційних посвідчень і фірм-виробників, які мають препарати з обмеженою кількістю лікарських форм (по 1 позиції, а саме у формі крупнозернистої вологої маси, плашки, гелієвого середовища, зерна злакових культур), є усі шанси для розвитку та зайняття монопольної ніші в цьому сегменті.

Складна економічна ситуація останніх років (2015–2018 рр.) стала причиною зниження платоспроможності населення та зменшення споживання окремих категорій харчів. Утім курячі яйця, м'ясо й надалі мають попит.

За останні 3 роки кількість домашньої птиці зменшилася на 9 % [3]. На це вплинула втрата ресурсів окремих окупованих територій Донецької та Луганської областей – птахофабрик, підприємств-виробників корму та сировини для нього. Ринок ветеринарних препаратів для птиці через особливості цільової аудиторії прямо залежить від показників виробництва курячих яєць і м'яса. Однак, хоч і з низьким темпом, але чисельність птиці у промислових підприємствах і господарствах населення нині збільшується (табл. 2) [3].

У таблиці 3 наведені загальнодоступні статистичні показники кількості свійської птиці в Україні та за областями. Так, уже на червень 2019 р. її кількість збільшилася в масштабах України на 8,01 % на підприємствах і на 1,4 % у господарствах населення [3].

### Обговорення

Найбільша потреба у ветеринарних препаратах для птиці припадає на перші тижні життя, коли відбувається імунізація всього поголів'я ферми, а також під час спалахів окремих захворювань. Асортимент використовуваних вакцин залежить від найчастіших хвороб у цьому господарстві й епізоотичної ситуації в регіоні. На ринку ветеринарних лікарських засобів України є і місцева, й іноземна продукція. Асортимент імпортованих вакцин для птахів більший. У 2015–2016 рр. під впливом інфляції ціни як імпортованих, так і українських ветеринарних препаратів



Таблиця 2. Групування підприємств за кількістю сільськогосподарських тварин на 1 січня 2019 року

Птиця свійська	Кількість підприємств		Кількість тварин	
	одиниць	у % до загальної кількості	тис. голів	у % до загальної кількості
Підприємства – загалом	449	100,0	118812,9	100,0
з них мали, голів				
до 4999	187	41,6	186,6	0,2
5000–49999	113	25,2	2378,9	2,0
50000–99999	25	5,6	1800,7	1,5
100000–499999	87	19,4	21150,1	17,8
більше	37	8,2	93296,6	78,5

Дані наведені, не враховуючи анексовану РФ територію Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та тимчасово окуповані окремі території Донецької та Луганської областей.

Таблиця 3. Кількість свійської птиці підприємств і приватних господарств населення на 01 червня 2019 р. (за даними Державної служби статистики України; для наступного розрахунку потреби у ветеринарних імунобіологічних препаратах)

(тис. голів)	Підприємства			Господарства населення		
	2019	2018	2019 у % до 2018	2019	2018	2019 у % до 2018
Україна	122961,7	113781,0	108,1	111603,1	110026,9	101,4
Вінницька	29450,0	19705,7	149,4	8898,7	8921,3	99,7
Волинська	4860,6	5188,1	93,7	3702,8	3837,1	96,5
Дніпропетровська	15189,6	13824,5	109,9	5161,2	5210,7	99,1
Донецька	2808,5	2108,0	133,2	2681,3	2549,9	105,2
Житомирська	504,3	619,0	81,5	6939,8	6914,3	100,4
Закарпатська	к	к	к	к	к	к
Запорізька	2695,7	2804,6	96,1	2523,1	2795,6	90,3
Івано-Франківська	2084,2	1758,4	118,5	3058,0	3065,0	99,8
Київська	18297,0	21375,8	85,6	9434,2	8845,7	106,7
Кіровоградська	433,0	41,6	1040,9	5548,9	5473,1	101,4
Луганська	к	к	к	к	к	к
Львівська	4629,2	4185,2	110,6	7824,7	7378,6	106,0
Миколаївська	808,9	716,7	112,9	2160,1	2244,1	96,3
Одеська	159,2	212,4	75,0	3172,9	3800,3	83,5
Полтавська	2664,2	2685,1	99,2	3900,1	3617,7	107,8
Рівненська	1938,5	2159,0	89,8	5317,2	5306,6	100,2
Сумська	1182,5	1341,8	88,1	5168,2	4417,1	117,0
Тернопільська	2051,0	1737,9	118,0	3618,9	3653,3	99,1
Харківська	2650,3	2219,3	119,4	5654,4	5749,5	98,3
Херсонська	2921,7	5501,0	53,1	5088,5	5211,0	97,6
Хмельницька	5129,3	5102,6	100,5	2773,9	2703,9	102,6
Черкаська	20993,3	19083,0	110,0	6909,8	6540,3	105,6
Чернівецька	1028,0	955,9	107,5	2674,3	2647,5	101,0
Чернігівська	228,3	265,1	86,1	3619,2	3273,5	110,6

Дані наведені, не враховуючи анексовану РФ територію Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та тимчасово окуповані окремі території Донецької та Луганської областей; **Символ (к)**: дані не оприлюднюються для забезпечення виконання вимог Закону України «Про державну статистику» щодо конфіденційності статистичної інформації.

підвищилися. У 2018–2019 р. відбувається збільшення випуску продукції птахівництва, що спричиняє збільшення поголів'я курей. Своєю чергою, це підвищує попит на ветеринарні імунобіологічні препарати для цієї галузі.

## Висновки

Опрацювання, елементи систематизації, зіставлення та узагальнення нормативно-законодавчої бази: Закону України «Про ветеринарну медицину»; Переліку ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р.; офіційної інформації Державної служби статистики України (Департаменту статистики сільського господарства та навколишнього середовища) за 2018 – червень 2019 р. – показали, що нині на ринку України наявні можливості для входу нових учасників (серед вітчизняних виробників), зручніших для дистрибутора, ніж для виробника. Ризики та бар'єри входу на ринок пов'язані передусім із високим рівнем конкуренції в галузі.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Борисенко Н. М., PhD-аспірант каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Borysenko N. M., Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Борисенко Н. М., PhD-аспірант каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Список літератури

- [1] Pro-Consulting : офіційний сайт. URL : <http://pro-consulting.ua>
- [2] Перелік ветеринарних імунобіологічних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на 10.04.2019 р. / Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів. URL : [https://www.consumer.gov.ua/Pictures/Files/Editor/document/reestri/Zareestrovani\\_preparati\\_stanom\\_na\\_10.04.2019\\_p\\_imunobiologichni.doc](https://www.consumer.gov.ua/Pictures/Files/Editor/document/reestri/Zareestrovani_preparati_stanom_na_10.04.2019_p_imunobiologichni.doc)
- [3] Кількість сільськогосподарських тварин на 01 червня 2019 року / Державна служба статистики України. URL : [http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2019/sg/ksgt/arh\\_ksgt2019\\_u.html](http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2019/sg/ksgt/arh_ksgt2019_u.html)
- [4] 20 % ветпрепаратів в Україні – підроблені. URL : <http://milkua.info/uk/post/20-vetpreparativ-v-ukraini-pidrobleni>

## References

- [1] Pro-Consulting. (2019). Retrieved from <https://pro-consulting.ua> [in Ukrainian].
- [2] State Service of Ukraine on Food Safety and Consumer Protection. (2019, April 10). *Perelik veterinarynykh imunobiologichnykh preparativ, shcho zareiestrovani v Ukraini stanom na 10.04.2019 r.* [List of veterinary immunobiological preparations registered in Ukraine as of 10.04.2019]. Retrieved from <https://www.consumer.gov.ua> [in Ukrainian].
- [3] State Statistics Service of Ukraine. (2019, June 1). *Kilkist silskohospodarskykh tvaryn na 01 chervnia 2019 roku* [Number of farm animals as of June 01, 2019]. Retrieved from [http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2019/sg/ksgt/arh\\_ksgt2019\\_u.html](http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2019/sg/ksgt/arh_ksgt2019_u.html) [in Ukrainian].
- [4] 20 % vetpreparativ v Ukraini – pidrobleni [The rate of counterfeiting is as high as 20 % of all veterinary drugs in Ukraine. (2016, October 31)]. Retrieved from <http://milkua.info/uk/post/20-vetpreparativ-v-ukraini-pidrobleni> [in Ukrainian].



## Контроль фізичних станів студентів спеціальних медичних груп із порушеннями опорно-рухового апарату як передумова розробки програм фізичної терапії

О. З. Блавт<sup>1,B,C,F</sup>, В. М. Корягін<sup>1,B,C</sup>, Е. Ю. Дорошенко<sup>2,D,E,F</sup>, Л. І. Левченко<sup>2,A,E</sup>, С. Г. Пузік<sup>2,A,E</sup>, А. М. Гурєєва<sup>2,A,E</sup>,  
О. Є. Черненко<sup>2,A,E</sup>, М. О. Олійник<sup>2,A,E</sup>

<sup>1</sup>Національний університет «Львівська політехніка», Україна, <sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити ефективність застосування контролю фізичних станів студентів спеціальних медичних груп для розроблення програм фізичної терапії.

**Матеріали та методи.** В експериментальних дослідженнях взяли участь 40 студентів I–II курсів Національного університету «Львівська політехніка» і Запорізького державного медичного університету, які на підставі даних медичних оглядів належать до спеціальної медичної групи за наявністю захворювань опорно-рухового апарату (сколіоз I–III ступенів). Під час дослідження використали методи аналізу та узагальнення відомостей наукової літератури й мережі Internet, аналізу медичних карт студентів, інструментальні методи морфометричних і психофізіологічних досліджень, педагогічного спостереження, педагогічного експерименту констатувальної спрямованості, методи математичної статистики.

**Результати.** Застосування на практиці розроблених теоретико-методичних положень і рекомендацій корекційних заходів у системі тестового контролю фізичних станів у студентів спеціальної медичної групи на основі інтеграції спеціально підібраних засобів фізичної терапії дає змогу активізувати компенсаторні механізми, мобілізувати резервні рухові можливості організму, підвищити компетентність виконання рухових дій, сприяє прискоренню формування знань, умінь і навичок, усуненню недоліків рухової сфери, нівелюванню різниці показників психофізичного розвитку між студентами основної, підготовчої та спеціальної медичних груп.

**Висновки.** Контроль морфофункціональних і психофізіологічних показників – ефективний механізм корекції фізичного стану студентів спеціальної медичної групи з функціональними порушеннями опорно-рухового апарату та необхідна передумова для розроблення комплексних програм реабілітації на основі використання терапевтичних вправ.

### Control of physical conditions of students of special medical groups with disorders of the musculoskeletal system as a prerequisite for the development of programs of physical therapy

O. Z. Blavt, V. M. Koriahin, E. Yu. Doroshenko, L. I. Levchenko, S. H. Puzik, A. M. Hurieieva, O. Ye. Chernenko, M. O. Oliinyk

**The purpose of the work** is to investigate the effectiveness of the use of physical condition control of students of special medical groups for the development of physical therapy programs.

**Materials and methods.** 40 students of 1st and 2nd year students of National University "Lviv Polytechnic" and Zaporizhzhia State Medical University participated in the experimental studies, which on the basis of the medical examinations were assigned to a special medical group for the presence of diseases of the musculoskeletal system (scoliosis I, II and III degrees). The following methods were used in the research process: analysis and generalization of scientific literature and Internet data; analysis of medical records of students; instrumental methods of morphometric and psychophysiological studies; pedagogical observations; pedagogical experiment of ascertaining orientation; methods of mathematical statistics.

**The results** of the study show that the application of theoretical and methodological provisions and recommendations of corrective measures in the system of test control of physical conditions in students of a special medical group in the practical work, on the basis of integration of specially selected means of physical therapy, enables to activate compensatory mechanisms, mobilize reserve mechanisms ability of the body to increase the competence to perform motor actions, helps to accelerate the formation of knowledge, skills, and elimination of defects motive sphere, eliminating the difference in indicators of psychophysical development between students of the main, preparatory and special medical group.

#### ЕВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198190>

УДК 616.71-075.825-057.875  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198190

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 147–155

**Ключові слова:** студенти, фізичний стан, опорно-руховий апарат, сколіоз, ортопедичні патології, спеціальна медична група, програма, фізична терапія.

\*E-mail: doroe@ukr.net

Надійшла до редакції: 11.11.2019 // Після доопрацювання: 16.12.2019 // Прийнято до друку : 27.12.2019

**Conclusions.** The control of morphofunctional and psychophysiological indicators is an effective mechanism of correction of the physical condition of students of a special medical group with functional disorders of the musculoskeletal system and a necessary prerequisite for the development of complex programs of rehabilitation based on the use of therapeutic exercises.

**Key words:** students, physical conditioning, musculoskeletal system, scoliosis, orthopedic disorders, special medical group, program, physical therapy.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 147–155**

### Контроль физических состояний студентов специальных медицинских групп с нарушениями опорно-двигательного аппарата как предпосылки разработки программ физической терапии

О. З. Блавт, В. М. Корягин, Э. Ю. Дорошенко, Л. И. Левченко, С. Г. Пузик, А. М. Гуреева, Е. Е. Черненко, М. А. Олейник

**Цель работы** – исследовать эффективность применения контроля физических состояний студентов специальных медицинских групп для разработки программ физической терапии.

**Материалы и методы.** В экспериментальных исследованиях приняли участие 40 студентов I–II курсов Национального университета «Львовская политехника» и Запорожского государственного медицинского университета, которые на основании данных медицинских осмотров отнесены к специальной медицинской группе по наличию заболеваний опорно-двигательного аппарата (сколиоз I–III степеней). В процессе исследования использованы методы анализа и обобщения данных научной литературы и сети Internet, анализа медицинских карт студентов, инструментальные методы морфометрических и психофизиологических исследований, педагогического наблюдения, педагогического эксперимента констатирующий направленности, методы математической статистики.

**Результаты.** Применение на практике разработанных теоретико-методических положений и рекомендаций, коррекционных мероприятий в системе тестового контроля физических состояний у студентов специальной медицинской группы на основе интеграции специально подобранных средств физической терапии позволяет активизировать компенсаторные механизмы, мобилизовать резервные двигательные возможности организма, повысить компетентность выполнения двигательных действий, способствует ускорению формирования знаний, умений и навыков, устранению недостатков двигательной сферы, нивелированию разницы показателей психофизического развития между студентами основной, подготовительной и специальной медицинских групп.

**Выводы.** Контроль морфофункциональных и психофизиологических показателей – эффективный механизм коррекции физического состояния студентов специальной медицинской группы с функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата и необходимая предпосылка для разработки комплексных программ реабилитации на основе использования терапевтических упражнений.

**Ключевые слова:** студенты, физическое состояние, опорно-двигательный аппарат, сколиоз, ортопедические патологии, специальная медицинская группа, программа, физическая терапия.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 147–155**

Фізичний стан людини в сучасній медичній науці розглядають як невіддільну складову фізичного здоров'я. На особливу увагу дослідників заслугове віковий період, який починається з часу вступу в заклади вищої освіти (ЗВО). Початок навчання у ЗВО характеризується появою істотних стресових чинників, які детерміновані зміною звичайного режиму навчання та відпочинку, адаптацією до навчального процесу, поєднанням чималих розумових і фізичних навантажень, а також психологічною адаптацією до нового колективу. Це спричиняє можливості розвитку донозологічних і преморбідних фізичних станів студентів перших і других курсів навчання у ЗВО. Крім того, можливе загострення вже наявних захворювань і патологічних процесів. Отже, важливими є щорічні медичні огляди студентів, коли студентів диференціюють відповідно до поточного фізичного стану на групи для практичних занять із дисциплін «фізичне виховання» і «фізичне виховання та здоров'я» (курс за вибором) – основну, підготовчу та спеціальну медичну. У структурі захворюваності та патологій у студентів спеціальних медичних груп, за даними наукових спостережень, захворювання та патології опорно-рухового апарату становлять майже 40–55 % [1]. Порушення постави, які вважають

ортопедичною патологією, становлять майже 90 % усіх відхилень від норми з боку функціональних порушень опорно-рухового апарату [3,4,8].

Про актуальність порушеної проблематики частково свідчить зацікавленість вітчизняних і закордонних науковців до аналізу та інтерпретації даних щодо контролю фізичного стану як передумови для створення відповідних програм фізичної терапії опорно-рухового апарату. Окремим напрямом є дослідження, що присвячені контролю фізичних станів і розробленню відповідних програм фізичної терапії в умовах великих фізичних навантажень, які характерні для професійних занять спортом [9,14,24,32–34]. Близькими за спрямованістю проблемних питань до цього наукового напрямку є дослідження окремих складових фізичного здоров'я та чинників, які його детермінують – фізичного розвитку, стану фізичного виховання, формування здорового способу життя тощо [2,7,16,21].

У фахівців викликає зацікавленість низка проблемних питань щодо відновлення патологічних станів хребта засобами фізичної терапії [6,12], застосування реабілітаційних засобів первинної профілактики інвалідності серед осіб із дефектами опорно-рухового апарату [5,7],

фізичної терапії різновидів міофасціальних патологій унаслідок травм, інфекцій і неопластичних захворювань опорно-рухового апарату [17].

Контроль фізичного стану і його корекція засобами фізичної терапії дослідники вивчали у віковому аспекті [29,35], при менопаузі [15], а також при комплексних порушеннях функцій зорового аналізатора та патологіях опорно-рухового апарату [31].

Важливим інструментарієм для ефективної реалізації процесів контролю фізичних станів є набуття теоретичних і методичних знань, практичних умінь і навичок із застосуванням окремих прийомів фізичної терапії та комплексних відновних технологій фізичної реабілітації, що розглянуто в роботах низки авторів [20,25,28,32,38,39].

До узагальнювального напрямку належать дослідження, що стосуються фундаментальних питань визначення ареалу знань із фізичної терапії як наукової дисципліни [13,18,19,23,37] і методологічних досліджень енциклопедичного характеру на основі застосування аналітико-синтетичних підходів [10,11,22,26,27,30,36].

На підставі вивчення стану проблеми, яка описана в науковій літературі, констатуємо, що нині питання контролю фізичних станів студентів спеціальних медичних груп та їхня корекція засобами фізичної терапії остаточно не вирішені, що свідчить про актуальність і своєчасність такого дослідження.

## Мета роботи

Дослідити ефективність застосування контролю фізичних станів студентів спеціальних медичних груп для розроблення програм фізичної терапії.

## Матеріали і методи дослідження

В експериментальних дослідженнях взяли участь 40 студентів I–II курсів Національного університету «Львівська політехніка» і Запорізького державного медичного університету, які на підставі даних медичних оглядів належать до спеціальної медичної групи за наявністю захворювань опорно-рухового апарату (сколіоз I–III ступенів).

Під час дослідження використали методи аналізу та узагальнення даних наукової літератури та мережі Internet, аналізу медичних карт студентів; виконали морфофункціональні дослідження фізичного стану (ефективність роботи серця, ортостатична проба, вегетативний індекс Кердо, індекс функціональних змін, хвилинний обсяг дихання, індекс Скібінські, життєва ємність легень, показники патологічного процесу, індекс Робінсона, життєвий індекс, силовий індекс, рівень соматичного здоров'я), психофізіологічні дослідження фізичного стану (динамічна витривалість, лабільність рухового апарату, коефіцієнт рухливості нервової системи, тепінг-тест, перемикування уваги, точність уваги, коефіцієнт розумової продуктивності, концентрація уваги, ефективність роботи, стійкість уваги, вибірковість уваги,

коефіцієнт розумової працездатності, латентний період простої зорово-моторної реакції, лабільність зорового аналізатора), педагогічні спостереження, педагогічний експеримент констатувальної спрямованості, застосували методи математичної статистики.

Для експериментальних досліджень і забезпечення вірогідності результатів експерименту основну групу утворили студенти з порушеннями постави і з функціональною формою сколіозу I, II і III ступенів.

## Результати

У досліджуваній вибірці розподіл за ступенем функціонального порушення (викривлення хребта) становив: 90,1 % – сколіоз I ступеня, 8,9 % – сколіоз II ступеня, 1,0 % – сколіоз III ступеня. Статистичним методом опрацювання даних за результатами I обстеження встановлено: за параметрами, які визначали, між студентами основної (ОГ) і контрольної (КГ) груп вірогідної різниці не було ( $p > 0,05$ ). Враховуючи, що хребетний стовп – провідна ланка забезпечення ортостазу [1], суттєвим стає питання зміни та реакцій на його деформацію з боку органів і систем організму. Аналіз та узагальнення даних наукової літератури дають підстави передбачати наявність патологічних змін не тільки в опорно-руховому апараті (ОРА), але й у серцево-судинній (ССС), нервовій (НС), травній (ТС) системах, що зумовлено процесом первинного патологічного викривлення хребта.

На початкових ступенях деформації показники функції ССС не зазнають істотних змін. Протягом експериментальних досліджень виявили такі порушення з боку ССС: контрольовані показники знижені до 25 % відповідно до вікових норм студентів дослідних груп, що спричиняє явище хронічної кисневої недостатності та позначається на показниках життєвого індексу (ЖІ), які засвідчують недостатність функціональних можливостей апарату зовнішнього дихання. Це є чинником швидкої втомлюваності студентів спеціальних медичних груп, зниження активності, а також можливого розвитку міокардіострофії, що прогресує, та легеневого серця – клінічного синдрому ураження правого шлуночка серця внаслідок первинного захворювання бронхолегеневого апарату або легеневої артерії, що супроводжується гіпертензією в системі малого кола кровообігу. Внаслідок цього істотно знижуються функціональні можливості ССС, особливо при приєднанні інфекційних захворювань.

Під час обстеження виявили лабільність показників частоти серцевих скорочень (ЧСС) ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ) і відхилення артеріального тиску (АТ) у бік гіпертензії або гіпотонії ( $r = +0,98$ ;  $p < 0,001$ ). Тахікардія та тахіаритмія в цій групі студентів становила доволі велику частку порушень серцевого ритму – 54,7 % та 61,8 % відповідно. Значущий відсоток дихальних аритмій (61,74 %) пояснюється проявом неузгодженості впливу ланок вегетативної нервової системи (ВНС) на серцеву діяльність. Це позначилося на інтегральному оцінюванні ефективності функціонування ССС (показниках ефектив-

**Таблиця 1.** Показники контролю морфофункціонального стану студентів спеціальної медичної групи із захворюваннями опорно-рухового апарату, n = 40

Показники, одиниці вимірювання		Основна група, n = 20						Контрольна група, n = 20					
		I обстеження		II обстеження		± (%)	p	I обстеження		II обстеження		± (%)	p
		X	S	X	S			X	S	X	S		
ПЕРС, у. о.	Ю	75,42	4,11	89,62	3,06	18,8	<0,05	76,61	3,97	76,94	4,12	0	>0,05
	Д	72,12	3,91	85,32	3,13	18,3	<0,05	71,64	4,19	72,02	3,78	0,1	>0,05
ОП, уд·хв <sup>-1</sup>	Ю	16,88	2,16	12,93	1,66	23,1	<0,05	17,01	2,04	16,65	1,77	2,2	>0,05
	Д	17,50	2,05	13,44	1,21	22,9	<0,05	17,66	2,01	17,36	1,88	1,6	>0,05
ВІК, у.о.	Ю	23,41	1,13	17,33	2,29	25,6	<0,05	24,02	1,58	23,66	1,44	0,16	>0,05
	Д	27,15	3,19	20,11	3,36	24,0	<0,05	28,55	2,15	28,04	2,33	0	>0,05
ІФЗ, у.о.	Ю	3,32	0,21	2,96	0,16	10,8	<0,05	3,30	0,32	3,29	0,28	0,3	>0,05
	Д	3,36	0,28	3,01	0,18	10,4	<0,05	3,37	0,32	3,35	0,28	0,5	>0,05
ХОД, мл·хв <sup>-1</sup>	Ю	4,11	0,55	4,96	0,38	20,6	<0,05	4,05	0,61	4,10	0,66	0,12	>0,05
	Д	3,51	0,32	4,20	0,28	19,6	<0,05	4,99	1,15	5,05	0,88	0,11	>0,05
ІС, у.о.	Ю	1254,6	133,1	1570	158,8	25,1	<0,01	1241	188,6	1264	172,4	1,8	>0,05
	Д	965,3	95,5	1183	102,2	22,6	<0,05	976,2	102,8	978,4	133,1	0,18	>0,05
Δ ЖЄЛ, %	Ю	11,82	1,01	9,41	1,02	20,3	<0,05	12,11	1,09	11,89	1,23	1,8	>0,05
	Д	13,89	1,24	10,94	0,92	20,1	<0,05	13,76	1,05	13,96	0,81	0,14	>0,05
ПП, %	Ю	57,13	4,18	70,31	3,18	23,1	<0,01	56,07	3,85	56,13	3,23	0	>0,05
	Д	56,11	4,33	68,96	4,11	22,7	<0,05	57,13	4,01	58,01	3,91	0,15	>0,05
Проба Мартіне, с	Ю	178,6	8,3	136,8	11,9	21,2	<0,01	176,1	15,1	173,0	13,8	1,3	>0,05
	Д	181,6	13,5	142,1	13,6	19,4	<0,05	179,5	11,4	174,6	14,9	2,2	>0,05
ІР, у.о.	Ю	100,7	5,0	91,4	3,8	9,3	<0,05	99,9	4,3	100,1	5,2	0	>0,05
	Д	106,8	4,2	96,1	4,6	10,1	<0,05	105,2	5,0	104,9	4,7	0	>0,05
Індекс Кетле, г·см <sup>-1</sup>	Ю	450,4	17,9	456,4	21,3	1,3	>0,05	448,1	25,2	470,1	20,9	-4,9	<0,05
	Д	368,2	20,5	363,3	28,8	1,3	>0,05	370,6	28,4	400,2	17,8	-8,1	<0,05
ЖІ, мл·кг <sup>-1</sup>	Ю	44,1	3,1	49,6	2,8	12,4	<0,05	42,6	4,8	43,1	5,3	0	>0,05
	Д	35,2	3,6	42,7	4,4	20,2	<0,05	35,7	3,9	35,5	4,1	0	>0,05
СІ, %	Ю	57,6	6,5	66,1	4,8	15,5	<0,05	58,1	6,2	61,2	7,4	5,3	<0,05
	Д	39,4	5,3	48,4	5,7	22,8	<0,0	38,1	5,8	40,6	5,1	6,5	<0,05
РЗ, бали	Ю	4,7	0,22	12,8	0,31	21,1	<0,05	4,7	0,37	4,91	0,42	0,4	>0,05
	Д	4,3	0,48	11,1	0,58	21,2	<0,05	4,5	0,45	4,7	0,58	0,2	>0,05

Ю: юнаки; Д: дівчата; ПЕРС: показник ефективності роботи серця; ОП: ортостатична проба; ВІК: вегетативний індекс Кердо; ІФЗ: індекс функціональних змін; ХОД: хвилинний об'єм дихання; ІС: індекс Скібінські; ЖЄЛ: життєва ємність легень; ПП: патологічний процес; ІР: індекс Робінсона; ЖІ: життєвий індекс; СІ: силовий індекс; РЗ: рівень соматичного здоров'я; ±: динаміка показників.

ності роботи серця – ПЕРС) у студентів із порушеннями ОРА, що визначена як «нижче, ніж середне».

За показниками індексу Кердо (ВІК) вегетативна реактивність у студентів із патологією ОРА характеризується переважанням гіперсимпатикотонічного типу, що є одним із чинників зниження хвилинного обсягу дихання (ХОД) у межах 20,0% у студентів цієї групи захворювання щодо нормативних вікових значень. Негативний вплив цього комплексу чинників (хронічної гіпоксії, зниження рівня функціонування ССС тощо) на загальний стан організму

є об'єктивним фактором низького рівня соматичного здоров'я, який діагностували у 100% студентів спеціальної медичної групи, – вірогідно знижені показники силового індексу (СІ) порівняно з іншими групами захворювань; це закономірно, враховуючи патологічні зміни стану ОРА. Це свідчить про негативний вплив порушень постави та сколіозу на морфофункціональний стан організму, що зумовлює негативні зміни діяльності внутрішніх органів.

Оцінювання та математико-статистичне опрацювання результатів після завершення педагогічного експери-

**Таблиця 2.** Показники контролю стану психофізіологічних функцій студентів спеціальної медичної групи із захворюваннями опорно-рухового апарату, n = 40

Показники, одиниці вимірювання		Основна група, n = 20						Контрольна група, n = 20					
		I обстеження		II обстеження		± (%)	p	I обстеження		II обстеження		± (%)	p
		X	S	X	S			X	S	X	S		
ПДВ, у.о.	Ю	4,86	0,39	4,01	0,21	21,1	<0,05	4,79	0,42	4,72	0,40	1,46	>0,05
	Д	5,01	0,28	4,12	0,37	17,7	<0,05	5,04	0,33	5,00	0,36	0,79	>0,05
ЛРА, у.о.	Ю	4,51	0,44	5,42	0,24	19,9	<0,05	4,71	0,52	4,85	0,58	2,9	<0,05
	Д	3,86	0,51	4,74	0,51	23,3	<0,05	3,90	0,66	3,96	0,69	1,5	>0,05
КРНС, %	Ю	0,96	0,11	1,16	0,09	20,8	<0,05	0,93	0,08	0,95	0,07	2,1	>0,05
	Д	0,89	0,16	1,09	0,11	22,4	<0,05	0,87	0,11	0,90	0,09	3,4	<0,05
ТТ, бали	Ю	11,4	1,04	14,2	1,3	26,3	<0,01	12,95	0,87	13,21	1,04	2,1	>0,05
	Д	10,08	0,99	12,6	1,8	24,8	<0,05	11,19	1,11	11,8	0,91	1,6	>0,05
А, бали	Ю	9,03	0,83	12,02	1,33	32,8	<0,01	9,11	0,57	9,28	0,99	0,2	>0,05
	Д	10,15	1,01	13,14	1,03	29,5	<0,01	10,07	0,89	10,08	0,48	0	>0,05
Т, %	Ю	83,1	2,76	89,2	3,08	7,2	<0,05	81,2	3,55	82,1	2,58	1,2	>0,05
	Д	88,4	2,19	93,1	3,63	5,6	<0,05	88,7	3,51	90,1	2,81	1,55	>0,05
Е, у.о.	Ю	1489	72,6	1830	108,1	22,4	<0,05	1439	118,7	1592	78,9	3,2	<0,05
	Д	1555	110,1	1933	102,7	23,1	<0,05	1600	93,5	1657	100,8	3,07	<0,05
К, %	Ю	64,74	5,8	78,37	6,1	20,3	<0,05	63,46	4,5	65,16	5,3	2,3	>0,05
	Д	72,01	5,3	87,05	5,8	20,8	<0,05	71,55	5,9	72,07	5,8	1,3	>0,05
Pr, %	Ю	66,6	4,2	76,3	3,2	15,1	<0,05	65,4	4,9	68,6	3,8	3,6	<0,05
	Д	69,5	4,7	79,1	3,9	14,8	<0,05	70,1	4,3	72,1	3,5	2,7	>0,05
Ки, у.о.	Ю	85,6	4,5	98,3	5,9	15,1	<0,05	85,6	5,9	87,1	5,9	1,7	>0,05
	Д	90,3	5,9	105,1	6,6	16,4	<0,05	92,2	6,1	93,9	5,6	1,6	>0,05
t, с	Ю	140,5	20,1	110,6	10,9	21,4	<0,05	138,1	23,3	135,6	10,4	2,1	>0,05
	Д	125,4	12,8	101,3	11,8	19,3	<0,05	126,8	21,1	120,8	17,9	4,7	<0,05
КРП, у.о.	Ю	0,79	0,07	0,91	0,04	13,9	<0,05	0,77	0,06	0,81	0,07	5,1	<0,05
	Д	0,73	0,05	0,80	0,07	12,4	<0,05	0,75	0,09	0,78	0,09	4,1	<0,05
ЛП ПЗМР, мс	Ю	303,2	9,61	276,3	7,51	8,2	<0,05	307,4	13,4	306,1	9,8	0	>0,05
	Д	291,2	9,75	255,4	11,22	12,1	<0,05	385,1	11,2	288,8	12,0	0,07	>0,05
ЛЗА, Гц	Ю	35,61	1,22	43,33	1,05	22,4	<0,05	35,67	1,19	36,11	0,94	0	>0,05
	Д	36,27	1,14	44,18	1,55	22,2	<0,05	37,01	1,07	37,88	1,01	0	>0,05

Ю: юнаки; Д: дівчата; ПДВ: показник динамічної витривалості; ЛРА: лабільність рухового апарату; КРНС: коефіцієнт рухливості нервової системи; ТТ: тепінг-тест; А: перемикання уваги; Т: точність уваги; Е: коефіцієнт розумової продуктивності; К: концентрація уваги; Pr: ефективність роботи; Ки: стійкість уваги; t: вибірковість уваги; КРП: коефіцієнт розумової працездатності; ЛП ПЗМР: латентний період простої зорово-моторної реакції; ЛЗА: лабільність зорового аналізатора; ±: динаміка показників.

менту в вибірці студентів спеціальної медичної групи з порушенням ОРА, яких обстежили, дають змогу зробити висновок щодо динаміки зрушень у діяльності основних функціональних систем організму студентів і патологічного процесу в ОРА (табл. 1).

Аналіз результатів педагогічного експерименту показав наявність позитивних зрушень у параметрах морфологічного стану ( $p < 0,05$ ) у студентів груп дослідження. Цілеспрямоване застосування вправ фізичної терапії в

ОГ дало змогу поліпшити функціональний стан ССС і вегетативного гомеостазу у студентів спеціальної медичної групи.

Показники ЧСС зменшились у межах 9 % ( $p < 0,05$ ) і майже досягли вікової норми. У КГ цей показник покращився тільки на 2,1 % з вірогідністю змін на рівні  $p < 0,01$ . Нормалізувалися показники диференційованої функціональної проби з дозованим навантаженням (за М. О. Шалковим): час відновлення ЧСС зменшився до

норми – 5 хв; ЧСС після навантаження збільшився на 28,6 % порівняно з вихідним, а в КГ він збільшився на 68,7 %; спостерігали стабілізацію АТ у 28,4 % студентів ОГ із гіпотензією.

Дослідження стану ВНС за результатами ортостатичної проби (ОП) показало, що вихідний рівень у студентів обох груп був на задовільному рівні. Результати П обстеження показали, що в ОГ після закінчення занять результати оцінено як добрі або наближені до цього значення. У студентів КГ пульсова реакція, хоча й зазнала певних змін, але залишилась у межах попереднього оцінювання.

У динаміці показники хлопців (7,1–11,3 %) здебільшого дещо переважають показники дівчат (5,2–10,1 %), крім показників АТс (-7,6 % у хлопців, -10,1 % у дівчат). Встановили значущі розбіжності ( $p < 0,01$ ) часу відновлення ЧСС після навантаження (-7,4 % у хлопців, -5,2 % у дівчат) показників за індексом Робінсона (ІР). Відповідно, значення ПЕРС показали середній рівень функціонування ССС.

Задовільний стан адаптаційно-приспосувальних механізмів (індекс функціональних змін – ІФЗ) зареєстрували у 55,8 % студентів ОГ, що майже вчетверо перебільшує частоту її виявлення до початку дослідження. Водночас спостерігали збалансування впливу парасимпатичного відділу НС за даними індексу Кердо, за ним робили висновок про вегетативне забезпечення розумової діяльності.

Крім змін у серцевій діяльності, простежуємо зміни дихальної функції у студентів ОГ після закінчення терапевтичних вправ. Так, значення життєвої ємності легень (ЖЄЛ) збільшилося на 27,1 % і наблизилося до вікової норми, у студентів КГ – на 2,2 % ( $p < 0,01$ ). Імовірно, ці зміни пояснюються поліпшенням функціонального стану (зменшенням деформації) хребтного стовпа, збільшенням його рухливості, а отже зміною умов функціонування дихальних м'язів і діафрагми, зменшенням асиметрії об'єму грудної клітки.

Результат курсу терапевтичних вправ – поліпшення або стабілізація патологічного процесу в ОРА, зменшення асиметрії надпліччя та кутів лопаток (71,3 %). У студентів ОГ поліпшилась постава, рельєф спини, збільшилися силові показники плечового пояса, що позначилося на показниках СІ (+15,5–22,8 %). Зіставлення результатів патологічного процесу (ПП) показало, що його кількісні значення зросли в межах до 23,1 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковими значеннями й наблизилися до норми.

Після завершення навчання у КГ залишилися 77,4 % хлопців і 86,1 % дівчат, рівень здоров'я яких протягом курсу не зазнав істотних змін щодо його градації ( $p > 0,05$ ). В ОГ не зафіксували низький рівень соматичного здоров'я серед хлопців після закінчення курсу, серед дівчат таких залишилось 36,4 %, хоча за кількісними показниками спостерігали наявність позитивної динаміки ( $p < 0,01$ ).

Результати педагогічного експерименту засвідчують вірогідність розбіжностей між параметрами, які досліджували, у студентів ОГ і КГ із захворюваннями ОРА,

що отримані на констатувальному етапі та наприкінці дослідження.

Також значущими для процедур контролю фізичних станів є оцінювання показників психологічних функцій: динамічної витривалості, лабільності рухового апарату, коефіцієнта рухливості нервової системи, тепінг-тесту, перемикання й точності уваги, коефіцієнта розумової продуктивності, концентрації уваги, ефективності роботи, стійкості й вибірковості уваги, коефіцієнта розумової працездатності, латентного періоду простої зорово-моторної реакції, лабільності зорового аналізатора. Перелік тестів, результати яких наведені в таблиці 2, дає змогу оцінити результати і з позицій статевого диморфізму, і враховуючи особливості, які можуть бути викликані порушеннями та патологічними процесами ОРА.

Підсумки результатів тестувань психофізіологічних функцій показали наявність позитивних вірогідних змін якісних параметрів у студентів спеціальної медичної групи в межах до 30 %. Вищі результати зафіксовано за показниками розумової працездатності (КРП) і динамічної витривалості (ПДВ) у хлопців, у дівчат – атенційних здібностей (здатність розподіляти увагу між кількома видами діяльності одночасно). Ці відмінності мають вірогідну різницю порівняно з такими у студентів КГ ( $p < 0,01$ ). В останніх покращилися лише окремі показники психофізіологічних функцій із меншими абсолютними й відносними значеннями, решта показників були на вихідному рівні.

## Обговорення

Результати дослідження показали, що застосування на практиці розроблених теоретико-методичних положень і рекомендацій корекційних заходів у системі тестового контролю фізичних станів у студентів спеціальної медичної групи на основі інтеграції спеціально підібраних засобів фізичної терапії дає змогу активізувати компенсаторні механізми, мобілізувати резервні рухові можливості організму, підвищити компетентність виконання рухових дій, сприяє прискоренню формування знань, умінь і навичок, усуненню недоліків рухової сфери, нівелюванню різниці показників психофізичного розвитку між студентами основної, підготовчої та спеціальної медичних груп. Названі чинники – передумова істотного підвищення загального рівня психофізичного стану студентів основної групи. Це сприяло формуванню та активізації позитивних адаптаційних процесів в організмі, що вказує на ефективність методичного підходу, запропонованого в дослідженні.

## Висновки

На підставі аналізу та узагальнення даних наукової літератури та результатів експериментальних досліджень констатуємо:

1. Контроль морфофункціональних і психофізіологічних показників – ефективний механізм корекції фізичного стану студентів спеціальної медичної групи з функціо-



нальними порушеннями ОРА та необхідна передумова для розроблення комплексних програм реабілітації на основі використання терапевтичних вправ.

2. Статистичний аналіз підсумкових даних, що отримані після завершення експериментального дослідження, підтвердив практичну дієвість розробленої методики. Серед виявлених підсумкових змін компонентів психофізичної готовності студентів СМГ найбільший приріст результатів спостерігали за рівнем розвитку психофізіологічних функцій ( $p < 0,05$ ).

3. Загальний вигляд алгоритму застосування засобів фізичної терапії для студентів СМГ із порушеннями ОРА:

- під час практичних занять із дисципліни «фізичне виховання» (згідно з програмою занять та індивідуальними консультаціями) – до 60 хвилин 1 раз на тиждень;
- під час практичних занять із дисципліни «фізичне виховання та здоров'я: курс за вибором» (згідно з програмою занять та індивідуальними консультаціями) – до 60 хвилин 1 раз на тиждень;
- під час індивідуальних самостійних занять терапевтичними вправами з застосуванням природних чинників (за погодженням із лікарем і фізичним терапевтом, залежно від поточного стану).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у деталізації алгоритму індивідуальних програм фізичної терапії для студентів СМГ, враховуючи рівень складності патології ОРА, наявність (чи відсутність) інтеркурентних захворювань на основі контролю рівня фізичного стану інструментальними медико-діагностичними методиками.

#### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного національного університету: «Оптимізація фізичного стану студентів засобами фізичного виховання та спорту в умовах медичного вищого навчального закладу» (№ державної реєстрації 0117U006965).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Блавт О. З., д-р пед. наук, професор каф. фізичного виховання, Національний університет «Львівська політехніка», Україна.  
Корягин В. М., д-р наук із фізичного виховання та спорту, зав. каф. фізичного виховання, Національний університет «Львівська політехніка», Україна.  
Дорошенко Е. Ю., д-р наук із фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Левченко Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Пузик С. Г., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Гуреєва А. М., канд. наук із фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Черненко О. Є., канд. наук із фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Олійник М. О., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Information about authors:

Blavt O. Z., DSc PEs, Professor of the Department of Physical Education, National University "Lviv Polytechnic", Ukraine.  
Koriahin V. M., DSc PES, Head of the Department of Physical Education, National University "Lviv Polytechnic", Ukraine.  
Doroshenko E. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Levchenko L. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Puzik S. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Hurieieva A. M., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Chernenko O. Ye., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Oliinyk M. O., Senior Lecturer of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Блавт О. З., д-р пед. наук, профессор каф. физического воспитания, Национальный университет «Львовская политехника», Украина.  
Корягин В. М., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, зав. каф. физического воспитания, Национальный университет «Львовская политехника», Украина.  
Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Левченко Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Пузык С. Г., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Гуреева А. М., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Черненко Е. Е., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Олейник М. А., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Список літератури

- [1] Блавт О. З. Тестовий контроль як системоутворюючий чинник фізичного виховання студентів спеціальних медичних груп вищих навчальних закладів. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2014. № 2. 27-32. <https://doi.org/10.15391/sns.v.2014-2.005>
- [2] Гуреєва А. М., Клопов Р. В. Аналіз фізичного здоров'я студенток ЗНУ. *Вісник Запорізького національного університету. Серія: Фізичне виховання та спорт*. 2012. № 2. С. 43-48.
- [3] Закаляк Н. Р., Волошин Х. Б. Аспекти фізичної реабілітації при дегенеративнодистрофічних процесах у попереково-крижовому відділі хребта. *Проблеми здоров'я, фізичної терапії, реабілітації та ерготерапії*: матеріали III Всеукр. заоч. наук.-практ. інтернет-конф. Суми, 2017. С. 64-67.
- [4] Закаляк Н. Застосування засобів фізичної реабілітації в оздоровленні студентів з остеохондрозом хребта в умовах навчального

- процесу. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. 2015. № 1. С. 79-82.
- [5] Шкурко М. В., Звіряка О. М. Реабілітаційні засоби профілактики первинної інвалідності серед осіб із дефектами опорно-рухового апарату. *Проблеми здоров'я, фізичної терапії, реабілітації та ергономії*: матеріали ІІІ Всеукр. заоч. наук.-практ. інтернет-конф. Суми, 2017. С. 104-106.
- [6] Якобсон О., Чумакова А. Основні підходи до фізичної терапії хворих на остеохондроз попереково-крижового відділу хребта. *Фізична культура, спорт та здоров'я людини: зб. тез доповідей І Регіонал. наук.-практ. студ. конф.* 2018. С. 115-116.
- [7] Яковлів Є. Фізичний розвиток студентів спеціальних медичних груп. *Фізична культура, спорт та здоров'я нації*. 2014. Вип. 18. С. 352-356.
- [8] The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging / Z. Aversa, X. Zhang, R. A. Fielding et al. *Bone*. 2019. Vol. 127. P. 26-36. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2956-7>
- [9] Joint pain and osteoarthritis in former recreational and elite cricketers / H. Cai, G. S. Bullock, M. T. Sanchez-Santos. *Bmc Musculoskeletal Disorders*. 2019. Vol. 20, Iss. 1. Article 596. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2956-7>
- [10] Charles S., Carayannopoulos A. G., Markow A. Physical Therapy. *Deer's Treatment of Pain* / eds.: T. Deer, J. Pope, T. J. Lamer, D. Provenzano. Springer, Cham, 2019. P. 801-804. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-12281-2>
- [11] Holz S. Ch. Physical Therapy. *Pain* / ed. A. Abd-Elsayed. Springer, Cham, 2019. P. 965-968. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5\\_206](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_206)
- [12] Musculoskeletal Disorders in the Elderly / R. Gheno, J. M. Cepparo, C. E. Rosca, A. Cotten. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2012. Vol. 2. P. 39. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.99151>
- [13] Kardon G. Development of the musculoskeletal system: meeting the neighbors. *Development*. 2011. Vol. 138, Iss. 14. P. 2855-2859. <https://doi.org/10.1242/dev.067181>
- [14] Kenny S. J., Whittaker J. L., Emery C. A. Risk factors for musculoskeletal injury in preprofessional dancers: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*. 2016. Vol. 50, Iss. 16. P. 997-U972. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095121>
- [15] Khadilkar S. S. Musculoskeletal Disorders and Menopause. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019. Vol. 69, Iss. 2. P. 99-103. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01213-7>
- [16] Khosrawi S., Ramezani H., Mollabashi R. Survey of medical students' attitude and knowledge toward physical medicine and rehabilitation in Isfahan University of Medical Sciences. *Journal of Education and Health Promotion*. 2018. Vol. 7, Iss. 51. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_180\\_16](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_180_16)
- [17] Fasciae of the musculoskeletal system: MRI findings in trauma, infection and neoplastic diseases / T. Kirchgessner, C. Taigneaux, S. Acid et al. *Insights Imaging*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. Article 47. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0735-5>
- [18] Korhan O., Memon A. A. Introductory Chapter: Work-Related Musculoskeletal Disorders. *Work-related Musculoskeletal Disorders* / ed. O. Korhan. London: IntechOpen, 2019. P. 1-10. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85479>
- [19] Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century / R. Lewis, C. B. G. Alvarez, M. Rayman et al. *Bmc Musculoskeletal Disorders*. 2019. Vol. 20. Article 164. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2510-7>
- [20] Macauley K. Evaluating Changes in Clinical Decision-Making in Physical Therapy Students After Participating in Simulation. *Health Professions Education*. 2018. Vol. 4, Iss. 4. P. 278-286. <https://doi.org/10.1016/j.hpe.2018.06.001>
- [21] Montalvo A. M., Le Cara E., Myer G. D. Effect of Kinesiology Taping on Pain in Individuals With Musculoskeletal Injuries: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Physician and Sportsmedicine*. 2014. Vol. 42, Iss. 2. P. 48-57. <https://doi.org/10.3810/psm.2014.05.2057>
- [22] Moffat M., Sykes C. Physical Therapy. *Encyclopedia of Behavioral Medicine* / eds.: M. D. Gellman, J. R. Turner. New York: Springer, 2013. P. 96-136. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9>
- [23] Structure, function, and control of the human musculoskeletal network / A. C. Murphy, S. F. Muldoon, D. Baker et al. *Plos Biology*. 2018. Vol. 16, Iss. 1. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002811>
- [24] Musharina Yu., Gutareva N., Martishina M. Priority Areas in Rehabilitation Work of Physical Training Instructors. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, № 3. С. 208-210.
- [25] Opportunities for Regenerative Rehabilitation and Advanced Technologies in Physical Therapy: Perspective From Academia / R. Norland, M. Muchnick, Z. Harmon et al. *Physical Therapy*. 2016. Vol. 96, Iss. 4. P. 550-557. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150057>
- [26] Osborne P. S., Lotan M. Physical Therapy. *Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan* / eds.: I. L. Rubin, J. Merrick, D. E. Greydanus, D. R. Patel. Cham: Springer, 2016. P. 1069-1076. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18096-0\\_91](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18096-0_91)
- [27] Physical Therapy. *Encyclopedia of Pain* / eds.: G. F. Gebhart, R. F. Schmidt. Berlin: Springer, 2013. P. 183-268. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4\\_101779](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_101779)
- [28] Direct access to physical therapy for the patient with musculoskeletal disorders, a literature review / L. Piano, F. Maselli, A. Viceconti et al. *Journal of Physical Therapy Science*. 2017. Vol. 29, Iss. 8. P. 1463-1471. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1463>
- [29] The Problem of Psychological Rehabilitation of Persons with Disorders of the Musculoskeletal System Acquired in Adulthood / T. Razuvaeva, Yu. Gut, A. Lokteva, E. Pchelkina. *Behavioral Sciences (Special Issue XVI European Congress of Psychology)*. 2019. Vol. 9, Iss. 12. P. 133. <https://doi.org/10.3390/bs9120133>
- [30] Rose J., Walsh E. Physical Therapy. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* / eds.: J. S. Kreutzer, J. DeLuca, B. Caplan. Cham: Springer, 2018. P. 79-112. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9\\_419](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_419)
- [31] Visual system disorders and musculoskeletal neck complaints: a systematic review and meta-analysis / M. C. Sanchez-Gonzalez, E. Gutierrez-Sanchez, J. M. Sanchez-Gonzalez et al. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019. Vol. 1457. P. 26-40. <https://doi.org/10.1111/nyas.14224>
- [32] Smith S. N., Crocker A. F. Experiential learning in physical therapy education. *Advances in Medical Education and Practice*. 2017. Vol. 8. P. 427-433. <https://doi.org/10.2147/amep.s140373>
- [33] Prevalence and profile of musculoskeletal injuries in ballet dancers: A systematic review and meta-analysis / T. O. Smith, L. Davies, A. de Medici et al. *Physical Therapy in Sport*. 2016. Vol. 19. P. 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2015.12.007>
- [34] Application of fitball aerobics means in the system of physical education of female students of non-sporting specialties / A. V. Symonik, O. Ye. Chernenko, A. Ye. Chernenko et al. *Physical Education of Students*. 2018. Vol. 22, Iss. 3. P. 159-166. <https://doi.org/10.15561/20755279.2018.0308>
- [35] Valdez G. Effects of disease-afflicted and aging neurons on the musculoskeletal system. *Bone*. 2019. Vol. 122. P. 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.023>
- [36] Vergara F. J., Diercks R. L. Physical Therapy. *Shoulder Stiffness* / eds.: E. Itoi, G. Arce, G. I. Bain et al. Berlin: Springer, 2015. P. 175-185. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-46370-3\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46370-3_16)
- [37] Continuous passive motion and physical therapy (CPM) versus physical therapy (PT) versus delayed physical therapy (DPT) after surgical release for elbow contractures; a study protocol for a prospective randomized controlled trial / J. Viveen, J. N. Doornberg, I. F. Kodde. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017. Vol. 18. P. 484. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1854-0>
- [38] Imaging with ultrasound in physical therapy: What is the PT's scope of practice? A competency-based educational model and training recommendations / J. L. Whittaker, R. Ellis, P. W. Hodges et al. *British Journal of Sports Medicine*. 2019. Vol. 53, Iss. 23. P. 1447-1453. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100193>
- [39] Zinchuk N. A., Yermolina N. V., Dorontsev A. V. The Organization of Schoolchildren Physical Training in Special Medical Groups. *Педагогіко-психологічні та медико-біологічні проблеми фізичної культури і спорту*. 2017. Т. 12, № 2. С. 64-74. [https://doi.org/10.14526/01\\_2017\\_209](https://doi.org/10.14526/01_2017_209)

## References

- [1] Blavat, O. Z. (2014). Testovyi control iak systemoutvoriuchy chynnyk fizychnoho vykhovannia studentiv spetsialnykh medychnykh hrup vyshchykh navchalnykh zakladiv [Test control factor as a system of physical education students of special medical teams of high school]. *Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk*, 2, 27-32. <https://doi.org/10.15391/sns.2014-2.005> [in Ukrainian].
- [2] Gureeva, A. M., & Klopov, R. V. (2012). Analiz fizychnoho zdorov'ya studentok ZNU [Analysis of physical health of students of ZNU]. *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universitetu. Seriya: Fizychno vykhovannia ta sport*, 2, 43-48. [in Russian].
- [3] Zakaliak, N. R., & Voloshyn, Kh. B. (2017). Aspekty fizychnoi reabilitatsii pry deheneryatynodystrofiichnykh protsesakh u popereko-vo-kryzhovomu viddili khrebtu [Aspects of physical rehabilitation in degenerative-dystrophic processes in the lumbosacral spine]. *Problemy zdorovia, fizychnoi terapii, reabilitatsii ta erhoterapii*. Proceedings of the 3rd All-Ukrainian correspondence scientific-practical Internet conference (pp. 64-67). Sumy: Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko. [in Ukrainian].

- [4] Zakalyak, N. (2015). Zastosuvannya zasobiv fizychnoi reabilitatsii v ozdorovlenni studentiv z osteokhondrozom khrebtva v umovakh navchalnoho protsesu [Application of Facilities of Physical Rehabilitation in the Process of Improvement of Health of Students with Osteochondrosis of Backbone in Conditions of Educational Process]. *Fizychnye vykhovannya, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi*, 1, 79-82. [in Ukrainian].
- [5] Shkurko, M. V., & Zvirniak, O. M. (2017). Reabilitatsiini zasoby profilaktyky pervynnoi invalidnosti sered osib iz defektamy oprno-rukovohoho aparatu [Rehabilitation facilities for the prevention of primary disability among people with musculoskeletal disorders]. *Problemy zdorovia, fizychnoi terapii, reabilitatsii ta erhoterapii*. Proceedings of the 3rd All-Ukrainian correspondence scientific-practical Internet conference (pp. 104-106). Sumy: Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko. [in Ukrainian].
- [6] Jacobson, O., & Chumakova, A. (2018). Osnovni pidkhody do fizychnoi terapii khvorykh na osteokhondroz poperekovo-kryzhovoho viddilu khrebtva. [Basic approaches to physical therapy of patients with osteochondrosis of the lumbosacral spine]. *Fizychna kultura, sport ta zdorovia liudyny*. Proceedings of the First Regional Student Conference (pp. 115-116). Lutsk. [in Ukrainian].
- [7] Yakovliv, E. (2014). Fizychnyi rozvytok studentiv spetsialnykh medychnykh hrup [Physical development of students of special medical groups]. *Fizychna kultura, sport ta zdorovia natsii*, 18, 352-356. [in Ukrainian].
- [8] Aversa, Z., Zhang, X., Fielding, R. A., Lanza, I., & LeBrasseur, N. K. (2019). The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. *Bone*, 127, 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.021>
- [9] Cai, H., Bullock, G. S., Sanchez-Santos, M. T., Peirce, N., Arden, N. K., & Filbay, S. R. (2019). Joint pain and osteoarthritis in former recreational and elite cricketers. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 20(1), Article 596. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2956-7>
- [10] Charles, S., Carayannopoulos, A. G., & Markow, A. (2019). Physical Therapy. In T. Deer, J. Pope, T. J. Lamer, & D. Provenzano (Eds.), *Deer's Treatment of Pain* (pp. 801-804). Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-12281-2>
- [11] Holz, S. Ch. (2019). Physical Therapy. In A. Abd-Elsayed (Ed.), *Pain* (pp. 965-968). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5\\_206](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_206)
- [12] Gheno, R., Cepparo, J. M., Cristina, E., Rosca C. E., & Cotten, A. (2012). Musculoskeletal Disorders in the Elderly. *Journal of Clinical Imaging Science*, 2(3), 1-8. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.99151>
- [13] Kardon, G. (2011). Development of the musculoskeletal system: meeting the neighbors. *Development*, 138(14), 2855-2859. <https://doi.org/10.1242/dev.067181>
- [14] Kenny, S. J., Whittaker, J. L., & Emery, C. A. (2016). Risk factors for musculoskeletal injury in preprofessional dancers: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 50(16), 997-U972. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095121>
- [15] Khadilkar, S. S. (2019). Musculoskeletal Disorders and Menopause. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 69(2), 99-103. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01213-7>
- [16] Khosrawi, S., Ramezani, H., & Mollabashi, R. (2018). Survey of medical students' attitude and knowledge toward physical medicine and rehabilitation in Isfahan University of Medical Sciences. *Journal of Education and Health Promotion*, 7(51). [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_180\\_16](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_180_16)
- [17] Kirchgessner, T., Tamigneaux, C., Acid, S., Perlepe, V., Lecouvet, F., Malghem, J., & Vande Berg, B. (2019). Fasciae of the musculoskeletal system: MRI findings in trauma, infection and neoplastic diseases. *Insights into Imaging*, 10(1), Article 47. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0735-5>
- [18] Korhan, O., & Memon, A. A. (2019). Introductory Chapter: Work-Related Musculoskeletal Disorders. In O. Korhan (Ed.), *Work-related Musculoskeletal Disorders* (pp. 1-10). London: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85479>
- [19] Lewis, R., Alvarez, C. B. G., Rayman, M., Lanham-New, S., Woolf, A., & Mobasher, A. (2019). Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 20, Article 164. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2510-7>
- [20] Macauley, K. (2018). Evaluating Changes in Clinical Decision-Making in Physical Therapy Students After Participating in Simulation. *Health Professions Education*, 4(4), 278-286. <https://doi.org/10.1016/j.hpe.2018.06.001>
- [21] Montalvo, A. M., Le Cara, E., & Myer, G. D. (2014). Effect of Kinesiology Taping on Pain in Individuals with Musculoskeletal Injuries: Systematic Review and Meta-Analysis. *Physician and Sports Medicine*, 42(2), 48-57. <https://doi.org/10.3810/psm.2014.05.2057>
- [22] Moffat M., Sykes C. (2013). Physical Therapy. In M. D. Gellman, J. R. Turner (eds). *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. (pp. 96-136). New York, Springer. DOI: 10.1007/978-1-4419-1005-9
- [23] Murphy, A. C., Muldoon, S. F., Baker, D., Lastowka, A., Bennett, B., Yang, M. Z., & Bassett, D. S. (2018). Structure, function, and control of the human musculoskeletal network. *Plos Biology*, 16(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002811>
- [24] Musharina, Yu., Gutareva, N., Martishina, M. (2016). Priority Areas in Rehabilitation Work of Physical Training Instructors. Aktualni problemy suchasnoi medytyny: Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii, 16(3), 208-210.
- [25] Norland, R., Muchnick, M., Harmon, Z., Chin, T., & Kakar, R. S. (2016). Opportunities for Regenerative Rehabilitation and Advanced Technologies in Physical Therapy: Perspective From Academia. *Physical Therapy*, 96(4), 550-557. doi: 10.2522/ptj.20150057
- [26] Osborne, P. S., Lotan, M. (2016). Physical Therapy. In I. L. Rubin, J. Merrick, D. E. Greydanus, & D. R. Patel (Eds.), *Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan* (pp. 1069-1076). Cham: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18096-0\\_91](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18096-0_91)
- [27] (2013). Physical Therapy. In G. F. Gebhart, R. F. Schmidt (Eds.), *Encyclopedia of Pain* (pp. 183-268). Berlin: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4\\_101779](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_101779)
- [28] Piano, L., Maselli, F., Viceconti, A., Gianola, S., & Ciuro, A. (2017). Direct access to physical therapy for the patient with musculoskeletal disorders, a literature review. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(8), 1463-1471. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1463>
- [29] Razuvaeva, T., Gut, Yu., Lokteva, A., & Pchelkina, E. (2019). The Problem of Psychological Rehabilitation of Persons with Disorders of the Musculoskeletal System Acquired in Adulthood. *Behavioral Sciences (Special Issue XVI European Congress of Psychology)*, 9(12), 133. <https://doi.org/10.3390/bs9120133>
- [30] Rose, J., & Walsh, E. (2018). Physical Therapy. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 79-112). Cham: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9\\_419](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_419)
- [31] Sanchez-Gonzalez, M. C., Gutierrez-Sanchez, E., Sanchez-Gonzalez, J. M., Rebollo-Salas, M., Ruiz-Moliner, C., Jimenez-Rejano, J. J., & Perez-Cabezas, V. Visual system disorders and musculoskeletal neck complaints: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.14224>
- [32] Smith, S. N., & Crocker, A. F. (2017). Experiential learning in physical therapy education. *Advances in Medical Education and Practice*, 8, 427-433. <https://doi.org/10.2147/amep.s140373>
- [33] Smith, T. O., Davies, L., de Medici, A., Hakim, A., Haddad, F., & Macgregor, A. (2016). Prevalence and profile of musculoskeletal injuries in ballet dancers: A systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy in Sport*, 19, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2015.12.007>
- [34] Symonik, A. V., Chernenko, O. Ye., Chernenko, A. Ye., Serdyuk, D. G., Kokarev, B. V., Bulakh, S. M., & Hurieieva, A. M. (2018). Application of fitball aerobics means in the system of physical education of female students of non-sporting specialties. *Physical Education of Students*, 22(3), 159-166. <https://doi.org/10.15561/20755279.2018.0308>
- [35] Valdez, G. (2019). Effects of disease-afflicted and aging neurons on the musculoskeletal system. *Bone (Special issue on Musculoskeletal Aging)*, 122, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.023>
- [36] Vergara, F. J., Diercks, R. L. (2015). Physical Therapy. In E. Itoi, G. Arce, G. I. Bain, R. L. Diercks, D. Guttman, A. B. Imhoff, ... Y.-S. Yoo (Eds.), *Shoulder Stiffness* (pp. 174-185). Berlin, Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-46370-3\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46370-3_16)
- [37] Viveen, J., Doornberg, J. N., Kodde, I. F., Goossens, P., Koenraadt, K. L. M., The, B., & Eygendaal, D. (2017). Continuous passive motion and physical therapy (CPM) versus physical therapy (PT) versus delayed physical therapy (DPT) after surgical release for elbow contractures; a study protocol for a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18, 484. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1854-0>
- [38] Whittaker, J. L., Ellis, R., Hodges, P. W., Osullivan, C., Hides, J., Fernandez-Carnero, S., ... Stokes, M. J. (2019). Imaging with ultrasound in physical therapy: What is the PT's scope of practice? A competency-based educational model and training recommendations. *British Journal of Sports Medicine*, 53(23), 1447-1453. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100193>
- [39] Zinchuk N. A., Yermolina N. V., Dorontsev A. V. (2017). The Organization of Schoolchildren Physical Training in Special Medical Groups. *Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kultury i sporta*, 12(2), 64-74. [https://doi.org/10.14526/01\\_2017\\_209](https://doi.org/10.14526/01_2017_209)



## Особливості фізичної терапії пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба зі зміцненням капсульно-зв'язкових структур

С. О. Масленніков<sup>B,C,F</sup>, М. Л. Головаха<sup>B,C</sup>, Е. Ю. Дорошенко<sup>\*D,E,F</sup>, С. М. Малахова<sup>A,E</sup>, С. Г. Пузік<sup>A,E</sup>, Л. І. Левченко<sup>A,E</sup>, А. М. Гурєєва<sup>A,E</sup>, М. О. Олійник<sup>A,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – оцінити ступінь динамічного відновлення рухів оперованої кінцівки протягом II періоду реабілітації засобами фізичної терапії в пацієнтів, яким виконане ендопротезування кульшового суглоба та зміцнення капсульно-зв'язкового апарату поліпропіленовою сіткою.

**Матеріали та методи.** Здійснили ретроспективне дослідження історій хвороб, рентгенограм і лабораторних даних 47 пацієнтів, які потребували відновлення чи зміцнення капсули кульшового суглоба. Первинне ендопротезування виконали у 26 (55,3 %) пацієнтів, ревізійне – у 21 (44,7 %). Серед пацієнтів було 27 (57,4 %) чоловіків і 20 (42,6 %) жінок. Середній вік пацієнтів становив 57 років (від 20 до 86 років).

**Результати.** На підставі аналізу результатів дослідження визначили, що якість життя пацієнтів обох груп, загальний суб'єктивний стан суглоба, показники обсягу рухів оперованої кінцівки, а також оцінювання клініко-функціональних результатів лікування за шкалою Harris Hip Score (HHS) прямо корелюють із виконанням передопераційних вправ терапевтичного характеру та дотриманням післяопераційної реабілітаційної програми фізичної терапії. Така кореляція є істотною в термін 12 місяців після хірургічного лікування, через 24 місяці спостереження показники стану оперованого кульшового суглоба в обох групах пацієнтів суттєво не відрізнялися: 65,3 % – група спостереження, 52,2 % – група порівняння через 12 місяців після операції та 91,3 % і 81,0 % через 24 місяці відповідно.

**Висновки.** Використання поліпропіленової сітки для зміцнення задніх капсульно-зв'язкових структур кульшового суглоба призводить до розширення функціональних можливостей оперованої кінцівки та відновлення пацієнтів, прискорює процеси фізичної реабілітації після виписування зі стаціонара. Доведено доцільність ретельної передопераційної підготовки пацієнтів та активного ведення післяопераційного періоду (комплекси терапевтичних вправ, інформування пацієнтів), що дає можливість поліпшити результати хірургічного та відновного лікування, уникнути можливих ускладнень за умови виконання рекомендацій і комплексного застосування засобів фізичної терапії.

### Features of physical therapy of patients after endoprosthetic with the strengthening of capsule-ligamentous structures

S. O. Maslennikov, M. L. Holovakha, E. Yu. Doroshenko, S. M. Malakhova, S. H. Puzik, L. I. Levchenko, A. M. Hurieieva, M. O. Oliinyk

**The purpose of the work** is to evaluate the degree of dynamic recovery of the movements of the operated limb during the second period of rehabilitation by means of physical therapy in patients who underwent hip replacement and strengthening of the capsule-ligament apparatus with a polypropylene mesh.

**Materials and methods.** A retrospective study of case histories, radiographs, and laboratory data of 47 patients requiring restoration or strengthening of the hip capsule was performed, of which primary endoprosthesis was performed in 26 (55.3 %) patients, and revision in 21 (44.7 %). Among the studied patients, 27 patients (57.4 %) were male, 20 patients (42.6 %) – female. The average age of the patients was 57 years (from 20 to 86 years).

**Results.** Based on the analysis of the results of the study, we note that the quality of life of patients in both groups, the overall subjective condition of the joint, the volume of movements of the operated limb, as well as the evaluation of clinical and functional outcomes of treatment on the Harris Hip Score (HHS) directly correlate with performance preoperative exercises of a therapeutic nature and adherence to the postoperative rehabilitation program of physical therapy. Such correlation is more significant at 12 months after surgery, at 24 months of observation the indexes of the operated hip joint in the two groups of patients were not significantly different: 65.3 % of the observation group and 52.2 % of the comparison group at 12 months after surgery and 91.3 % and 81.0 % after 24 months, respectively.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198202>

УДК 615.83-036.8:616.728.3-089-77  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198202

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 156–163

**Ключові слова:** кульшовий суглоб, травматологія, ендопротезування, ревізійне втручання, передопераційна підготовка, поліпропіленова сітка, якість життя, фізична терапія.

\*E-mail: doroe@ukr.net

Надійшла до редакції : 25.11.2019 // Після доопрацювання : 19.12.2019 // Прийнято до друку : 09.01.2020

**Conclusions.** The use of polypropylene mesh to strengthen the posterior capsule ligaments of the hip joint enhances the functionality of the operated limb and restores patients overall, accelerates the physical rehabilitation process after discharge from the hospital. The expediency of careful preoperative preparation of patients and active management of the postoperative period (complexes of therapeutic exercises, informing of patients) is proved.

**Key words:** hip joint, traumatology, endoprosthesis, revision surgery, preoperative care, polypropylene mesh, quality of life, physiotherapy.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 156–163**

### Особенности физической терапии пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава с усилением капсульно-связочных структур

С. А. Масленников, М. Л. Головаха, Э. Ю. Дорошенко, С. Н. Малахова, С. Г. Пузик, Л. И. Левченко, А. М. Гуреева, М. А. Олейник

**Цель работы** – оценить степень динамического восстановления движений оперированной конечности в течение II периода реабилитации средствами физической терапии у пациентов, которым выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава и укрепление капсульно-связочного аппарата полипропиленовой сеткой.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование историй болезней, рентгенограмм и лабораторных данных 47 пациентов, нуждающихся в восстановлении или укреплении капсулы тазобедренного сустава. Первичное эндопротезирование выполнено у 26 (55,3 %) пациентов, ревизионное – у 21 (44,7 %). Среди пациентов 27 (57,4 %) мужчин и 20 (42,6 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 57 лет (от 20 до 86 лет).

**Результаты.** На основе анализа результатов исследования отмечено, что качество жизни пациентов обеих групп, общее субъективное состояние сустава, показатели объема движений оперированной конечности, а также оценка клинико-функциональных результатов лечения по шкале Harris Hip Score (HHS) прямо коррелируют с выполнением предоперационных упражнений терапевтического характера и соблюдением послеоперационной реабилитационной программы физической терапии. Такая корреляция более существенна в срок 12 месяцев после хирургического лечения, через 24 месяца наблюдения показатели состояния оперируемого тазобедренного сустава в обеих группах пациентов существенно не отличались: 65,3 % – группа наблюдения, 52,2 % – группа сравнения через 12 месяцев после операции и 91,3 % и 81,0 % через 24 месяца соответственно.

**Выводы.** Использование полипропиленовой сетки для укрепления задних капсульно-связочных структур тазобедренного сустава приводит к расширению функциональных возможностей оперируемой конечности и восстановления пациентов, ускоряет процессы физической реабилитации после выписки из стационара. Доказана целесообразность тщательной предоперационной подготовки пациентов и активного ведения послеоперационного периода (комплексы терапевтических упражнений, информирование пациентов), что позволяет улучшить результаты хирургического и восстановительного лечения, избежать возможных осложнений при условии выполнения рекомендаций и комплексного применения средств физической терапии.

**Ключевые слова:** тазобедренный сустав, травматология, эндопротезирование, ревизионное вмешательство, предоперационная подготовка, полипропиленовая сетка, качество жизни, физическая терапия.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 156–163**

Лікування пацієнтів із вивихом ендопротеза стегна – актуальна проблема сучасної травматології, що потребує систематичного та глибокого вивчення. У клінічній практиці розрізняють вивихи голівки ендопротеза після первинного та ревізійного ендопротезування. Серед усіх ускладнень тотального ендопротезування кульшового суглоба (КС) вивихи за частотою причин ревізійного втручання посідають друге місце після асептичного розхитування компонентів ендопротеза й пов'язаних із цим станом остеолізом і болем.

За даними різних авторів, частота вивихів при первинному ендопротезуванні коливається в межах від 0,5 до 2,0 % [1,2]. Після первинного вивиху та закритого вправлення суглоба в пацієнтів виникають рецидиви в діапазоні від 16 % до 59 % [3], а після ревізійних операційних втручань кількість рецидивних вивихів порівняно з первинним ендопротезуванням збільшується майже вдсятеро [4,5]. За даними фахової літератури, результати ревізійного протезування гірші за результати первинного: в термін до 10 років після операції повторна нестабільність ревізійних компонентів становить 31 %, до 15 років – майже 60 % [6,7]. За даними Г. В. Гайка і

співавт. (2013), вивихи голівки ревізійного ендопротеза в післяопераційному періоді спостерігають у 4 % випадків, переважно в термін до 3 місяців [8].

Здійснюють чимало досліджень для вдосконалення хірургічної техніки, деякі автори повідомляють про успіхи щодо скорочення поширеності вивихів до <10 % [9] у разі первинної артропластики, але показник вивихів після ревізійного втручання залишається високим і становить майже 28 %.

Необхідно відзначити, що причини первинного вивиху голівки ендопротеза кульшового суглоба переважно мультифакторні, втім завжди є один (чи більше) головний чинник, який спричинив виникнення цього ускладнення. Світова спільнота ортопедів рекомендує розрізняти три групи етіологічних факторів виникнення вивиху ендопротеза кульшового суглоба: пацієнт-залежні фактори, фактори, що пов'язані з хірургічною технікою, імплантат-залежні фактори [10].

Ретельне відновлення структур м'яких тканин або збереження цих структур за допомогою модифікованих доступів істотно знижує частоту вивихів, що пов'язані з заднім або задньо-боковим хірургічним доступом. Підра-

хували, що задній доступ без відновлення м'яких тканин має у 8,21 раза більший ризик виникнення вивиху, ніж при такому самому доступі, але з відновленням м'яких тканин [11].

Низка авторів підтверджують необхідність максимально можливого ретельного відновлення задніх капсульних структур при як первинному, так і ревізійному хірургічному втручанні, аби максимально збільшити стабільність конструкції тотального ендопротеза (ТЕП). Доведена залежність стабільності ендопротеза стегна від товщини капсули. Для найтоншої капсули (1 мм) пікова стійкість до вивихів становить 53 % від такої при товщині капсули 3,5 мм і тільки 31 % від максимальної товщини капсули – 6 мм. Треба зауважити, що тільки зміцнення та відновлення задніх капсульних структур недостатньо для запобігання виникнення вивихів, необхідне правильне розташування елементів ендопротеза, а також раціональна стратегія лікаря щодо супроводу пацієнта.

Усі заходи, що спрямовані на профілактику вивихів голівки ендопротеза стегна, умовно поділяють на дві групи – передопераційні та післяопераційні.

Найважливішим передопераційним заходом профілактики як елемента фізичної терапії є ретельна підготовка до операційного втручання, що передбачає клінічне обстеження пацієнта, визначення анамнестичних даних і показань, визначення індексу маси тіла (ІМТ), всебічне інструментальне обстеження для візуалізації ураженого суглоба. Більшість авторів схиляються до того, що при  $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$  ризик виникнення післяопераційних ускладнень, зокрема й нестабільності, різко зростає [12], тому позбавлення надлишкової ваги засобами фізичної терапії як елемент передопераційної підготовки сприяє істотному зниженню ризику виникнення ускладнень. З боку лікаря дуже важливим є пояснення в передопераційному періоді правил поведінки, режиму, застосування терапевтичних вправ, а також функціональних можливостей пацієнта після хірургічного втручання з тлумаченням усіх наслідків від невиконання рекомендацій. Для недосвідчених хірургів для запобігання післяопераційних ускладнень важливий ретельний вибір типів елементів ендопротеза з визначенням усіх необхідних розмірів і кутів установа. Не менш важливими є вибір хірургічного доступу та тактика роботи з м'якими тканинами, що здебільшого залежать від обсягу самої операції.

Значущою є тактика ведення пацієнта після операційних втручань, особливо в першому періоді реабілітації. Є загальновідома модель реабілітації пацієнтів після ТЕП КС, що описана С. І. Герасименком і співавт. [13], яку широко використовують у нашій країні та яка включає введення у практику інформаційних занять і комплексу терапевтичних вправ після операції:

1. Рухи стопи. Повільні рухи стопами вгору і вниз. Починають з першої доби, виконувати по 10–15 разів на годину.

2. Ізометричне напруження м'язів стегна протягом 3–7 секунд по 10–15 разів на годину.

3. Ізометричне напруження сідничних м'язів протягом 3–7 секунд по 10–15 разів на годину.

4. Згинання коліна. Ковзання п'ятою в напрямі до сідниці, згинаючи коліно та тримаючи п'яту на ліжку, по 10–15 разів кожну годину.

5. Піднімання прямої ноги. Напруження м'язів стегна, повне випрямлення ноги в колінному суглобі на ліжку, а потім піднімання ноги на кілька сантиметрів над ліжком, виконувати по 10–15 разів кожної години.

6. Відведення прямої оперованої ноги назовні, виконувати по 10–15 разів на годину.

7. З п'ятої доби в положенні лежачи на спині прогинатися та піднімати таз, спираючись при цьому на п'яти та лікті.

8. У положенні стоячи. Піднімання прямої оперованої ноги зі згинанням надалі у колінному суглобі.

9. У положенні стоячи. Відведення ноги. Тримаючи тулуб прямо, відведення ноги вбік, не згинаючи при цьому коліно. Потім повільне опускання ноги так, щоб ступня торкнулася підлоги.

10. У положенні стоячи. Відведення ноги назад. Повільне відведення оперованої ноги назад, намагаючись тримати спину прямою. Затримка ноги в такому положенні.

11. У положенні стоячи. Згинання колін до кута  $45^\circ$ , спираючись на поручень (10–15 разів).

12. Ходіння на 2 день (декілька кроків), поступово збільшуючи дистанцію на 10–20 метрів, наприкінці першого тижня – майже 400 метрів, другого – 800 метрів, наприкінці першого місяця – 1200 метрів за добу.

Автори повідомляють про зниження випадків вивиху у 2,5 раза й вірогідне зменшення кількості вивихів на 61 % ( $p < 0,05$ ) завдяки використанню розроблених програм фізичної терапії.

Але в фаховій літературі є чимало даних щодо незадовільних результатів операційних втручань, пов'язаних із великою кількістю причин чи помилками лікарів, які враховують тільки певний аспект, не охоплюючи всієї картини травми, недооцінюючи біомеханічну складність суглоба та нехтуючи м'якотканинним компонентом у розвитку патологічного перебігу такого ускладнення. Як один із методів хірургічного лікування, розробили та впровадили у практику методику зміцнення та відновлення задніх капсульно-м'якотканинних структур КС за допомогою поліпропіленової сітки (ППС) [14,15].

Незважаючи на успіхи, які досягнуті в лікуванні цієї нозології, частота ускладнень і незадовільних клініко-функціональних результатів залишається високою, що дає підстави вважати доцільним пошук можливостей для оптимізації методів лікування та первинної профілактики виникнення вивихів стегнового компонента ендопротеза кульшового суглоба засобами фізичної терапії. Отже, проблема вивихів ендопротеза кульшового суглоба залишається актуальною та своєчасною, що підтверджується їхньою поширеністю та складністю реабілітації.

## Мета роботи

Оцінити ступінь динамічного відновлення рухів оперованої кінцівки протягом II періоду реабілітації засобами фізичної терапії в пацієнтів, яким виконали ендопротезування кульшового суглоба і зміцнення капсульно-зв'язкового апарату поліпропіленовою сіткою.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективне дослідження історій хвороб, рентгенограм і лабораторних даних 47 пацієнтів, які потребували відновлення чи зміцнення капсули кульшового суглоба. Первинне ендопротезування виконали у 26 (55,3 %) пацієнтів, ревізійне – у 21 (44,7 %). Серед пацієнтів було 27 (57,4 %) чоловіків, 20 (42,6 %) жінок. Середній вік пацієнтів становив 57 років (від 20 до 86 років).

Пацієнтів поділили на дві клінічні групи:

– група спостереження – 24 пацієнти, в яких під час ендопротезування застосовували розроблені способи зміцнення капсульно-зв'язкового апарату, враховуючи стан капсули й м'язих тканин, котрі оточують суглоб, за умови відсутності дефекту капсули. Після встановлення всіх компонентів ендопротеза кульшового суглоба клаптем капсули вкривають ендопротезну голівку стегнової кістки, підтягують і фіксують його вершину до основи місця прикріплення фрагмента сухожилля м'язів зовнішніх ротаторів стегна в ділянці міжвертлюгової лінії стегна, пропіленову сітку накладають зверху підшитої капсули, край сітки заходять на 30 мм в обидва боки сторони від місця фіксації капсули до сухожилля. Зовнішні ротатори стегна, зв'язки та загальне сухожилля довільно фіксують до сітки, які закріплюють по всьому периметру через усю структуру капсули та сухожилля. За наявності значущого капсульного дефекту після встановлення всіх компонентів ендопротеза у проєкції дефекту капсули на фіброзну поверхню накладають пропіленову сітку. Один її край підшивають до вільного краю капсули, а інший – до сухожилків і м'язих тканин, що залишилися на стегновій кістці, так, щоб капсула заходила за край сітки не менш ніж на 20 мм. Сітку також фіксують по всьому периметру через усю структуру капсули.

– група порівняння – 23 пацієнти, в яких після встановлення всіх компонентів ендопротезу виконували класичне поширене ушивання капсули та м'язих тканин у натягнутому положенні для закриття елементів ендопротеза та відновлення м'якотканинних структур у постопераційному періоді.

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді призначали комплекс терапевтичних вправ для зміцнення м'язового апарату стегна.

Для обстеження пацієнтів й оцінювання результатів лікування здійснювали клінічне обстеження, об'єктивне та суб'єктивне оцінювання функції КС та якості життя хворих.

Клінічний метод передбачав оцінювання рівня болю під час рухів і навантаження на суглоб, здатність кін-

цівки до опори, ангулометричне дослідження. Результати лікування оцінювали у групах спостереження та порівняння в динаміці – через 12 та 24 місяці після хірургічного лікування. Для об'єктивного оцінювання функції КС використовували шкалу Harris Hip Score, де основними критеріями є наявність чи відсутність болю, рівень функціональності, здатність кінцівки до опори, відсутність деформації та обсяг рухів. Результат вважали незадовільним, якщо сума балів становила  $\leq 70$  балів, 71–80 – задовільний результат, 81–90 – хороший, 91–100 балів – відмінний.

Порівняльний аналіз якості життя пацієнтів груп спостереження та порівняння в динаміці відновних процесів виконали шляхом анкетування через 6, 12 і 24 місяці після хірургічного лікування, використана найпоширеніша нині система оцінювання якості життя SF-36 (The Short Form-36).

## Результати

В обох групах після оперативного втручання переважали відмінні результати лікування: 65,3 % – група спостереження, 52,2 % – група порівняння через 12 місяців після операції та 91,3 % і 81,0 % відповідно – через 24 місяці. У групі спостереження через 24 місяці після ТЕП кількість пацієнтів із відмінним результатом була вищою за групу порівняння в 1,25 раза, схожа тенденція визначена і через 24 місяці – в 1,12 раза. Кількість пацієнтів, які мали задовільний і хороший результати, значущо відрізнялася в групах у всі терміни спостереження. Найсуттєвіші відмінності між групами спостерігали в термін 12 місяців. У групі спостереження 34,7 % пацієнтів мали задовільний і хороший результати, у групі порівняння кількість пацієнтів із такими результатами була більшою на 13,1 % і становила 47,8 %. Через 24 місяці після ТЕП КС кількість пацієнтів, які мали задовільний і хороший результати оцінювання за шкалою HHS істотно зменшилась і становила 8,7 % у групі спостереження та 19 % у групі порівняння (різниця – майже 2,2 раза). Незадовільні результати не зафіксували.

У процесі дослідження здійснили аналіз динаміки змін загального показника відновлення функції КС, показників наявності (відсутності) та рівня больового синдрому, статодинамічної функції та обсягу рухів (табл. 1).

Результати дають змогу констатувати: загальні результати оцінювання за шкалою HHS були кращі у групі спостереження через 12 і 24 місяці після операції ТЕП, але не мають вірогідної статистичної значущості.

Серед критеріїв, за якими пацієнти втратили чималу кількість балів, слід відзначити пересування з опорою на ціпок – 45,8 % у групі спостереження та 46,8 % у групі порівняння. Пацієнти обох груп скаржилися також на складнощі під час пересування сходами (пересування за допомогою поручнів) – 29,2 % і 30,4 % відповідно. Кульгавість та обмеження дистанції прогулянки також були лімітувальними факторами в обох групах пацієнтів. Через 24 місяці після хірургічного лікування (ТЕП) зафіксовані

**Таблиця 1.** Оцінювання функціональності кульшового суглоба за Harris Hip Score (HHS) через 12 і 24 місяці в пацієнтів після хірургічного лікування, n = 47 (M ± m, бали)

Компоненти HHS	Група спостереження (n = 24), терміни відновлення		Група порівняння (n = 23), терміни відновлення	
	12 місяців	24 місяці	12 місяців	24 місяці
HHS (загальний)	90,60 ± 6,67	96,47 ± 3,80	89,38 ± 7,97	95,09 ± 6,22
HHS (рівень болю)	39,13 ± 4,58	42,43 ± 1,99	38,95 ± 5,42	42,00 ± 3,34
HHS (статодинамічна функція оперованої кінцівки)	42,86 ± 3,01	44,69 ± 2,97	41,52 ± 4,13	44,28 ± 3,71

**Таблиця 2.** Оцінювання обсягу рухів оперованого кульшового суглоба через 12 і 24 місяців після операції тотального ендопротезування, n = 47 (M ± m, °)

Компоненти обсягу рухів	Група спостереження, n = 24		Група порівняння, n = 23	
	12 місяців	24 місяці	12 місяців	24 місяці
ОР (згинання)	118,52 ± 1,90	131,78 ± 0,90	115,10 ± 1,24	132,52 ± 0,80
ОР (відведення)	32,21 ± 1,17	36,60 ± 3,47	31,1 ± 4,21	36,60 ± 0,72
ОР (приведення)	32,91 ± 0,77	37,14 ± 0,81	32,62 ± 1,01	37,28 ± 0,64
ОР (зовнішня ротація)	35,47 ± 0,81	37,78 ± 0,60	33,80 ± 0,84	38,52 ± 0,50
ОР (внутрішня ротація)	35,21 ± 0,80	37,91 ± 0,72	34,52 ± 0,97	38,09 ± 0,64

поодинокі випадки обмеження функціональних можливостей, здебільшого через необхідність використання підтримки протягом тривалих прогулянок і теренкурів (оздоровчої дозованої ходьби із заданими параметрами інтенсивності й обсягу терапевтичних впливів).

Результати можна вважати задовільними, особливо враховуючи, що в кількох пацієнтів діагностували повторний вивих голівки ендопротеза КС протягом першого року післяопераційного періоду, що потребувало консервативного або повторного оперативного лікування та, як наслідок, істотного подовження періоду відновного лікування з комплексним застосуванням засобів фізичної терапії та ерготерапії.

Проаналізували динаміку змін обсягу рухів оперованої кінцівки в пацієнтів (табл. 2). Результати показали, що через 24 місяці після хірургічного лікування у групі спостереження наявна позитивна динаміка за всіма параметрами та напрямками рухів у КС. Показано, що через 12 місяців після хірургічного лікування (ТЕП) обсяг рухів оперованого КС у пацієнтів із групи спостереження ще відрізнявся від референтних значень здорового суглоба.

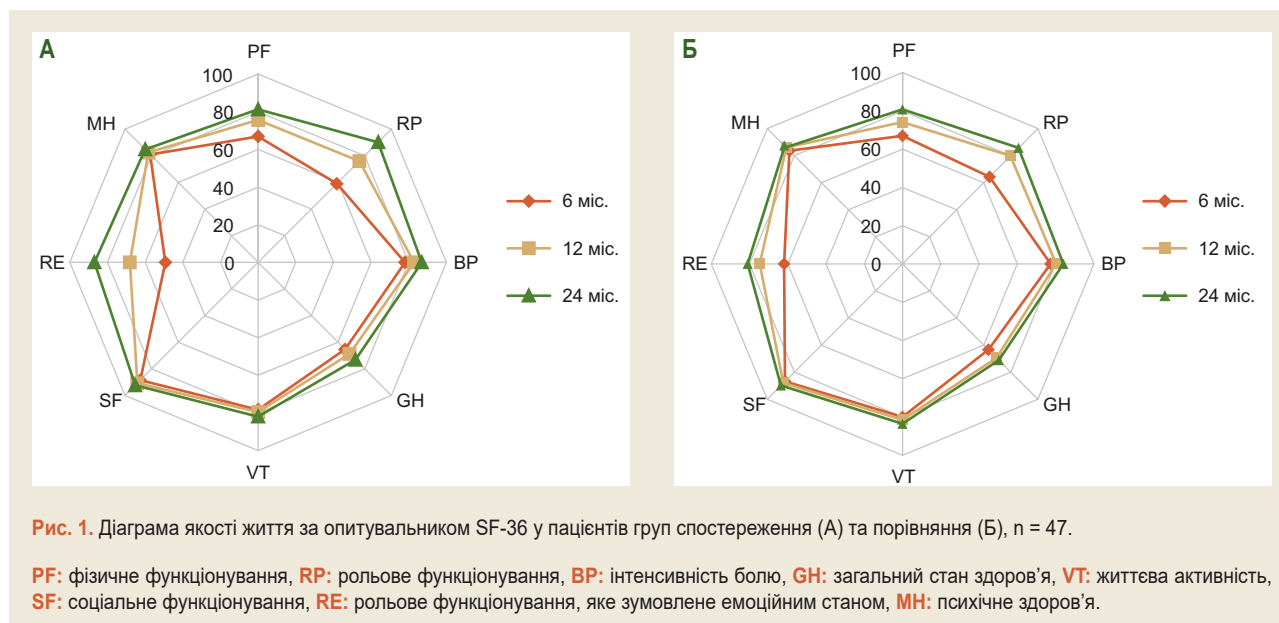
Середні значення ОР (згинання) групи спостереження становили тільки 84,65 % від показників здорової кінцівки, що здебільшого зумовлено больовим синдромом і зміною біомеханічних властивостей КС унаслідок травми та хірургічного лікування. Найкращі результати ОР, які максимально наблизилися до референтних значень, отримали під час вимірювань зовнішньої та внутрішньої ротації: дефіцит ОР становив 11,35 % та 11,98 % відповідно. У термін 24 місяців після хірургічного лікування об'єктивно визначили позитивну динаміку у групі спостереження: середній показник ОР (згинання) збільшився до 94,12 % від референтних значень, що на

9,47 % більше, ніж у попередній термін; середній показник ОР (відведення) збільшився на 8,35 %. Найбільші зміни динаміки встановили під час вимірювання ОР (приведення) – збільшення на 10,88 % (82,27 % у термін 12 місяців проти 93,15 % у термін 24 місяці відповідно до показників здорової кінцівки).

Вимірювання ОР оперованого КС у пацієнтів із групи порівняння показало, що через 24 місяці після операції не зафіксували статистично вірогідну розбіжність між показниками пацієнтів із групи спостереження. В обох групах встановили однаково задовільні результати обсягу рухів КС після операції. Отже, об'єктивне оцінювання стану оперованого суглоба за допомогою шкали HHS показало кращу динаміку відновлення стану оперованого суглоба в пацієнтів із групи спостереження.

Аналіз результатів анкетування пацієнтів за шкалою SF-36 свідчить про покращення показників фізичного компонента здоров'я в динаміці при відносно сталих показниках психологічного здоров'я за весь період дослідження в обох групах. Протягом усіх фіксованих термінів дослідження не виявили статистично вірогідну різницю показників якості життя між пацієнтами обох груп. Втім, аналізуючи окремі критерії життєдіяльності пацієнтів, помітні статистично значущі відмінності. Передусім це стосується показників рольового функціонування (RP) та рольового функціонування, що зумовлене емоційним станом пацієнтів (RE): через 6 місяців після хірургічного втручання середня сума балів за критерієм RE у групі спостереження становила 49,27 (на 25,7 % менше, ніж у групі порівняння), за критерієм RP – 59,13 (на 8,7 % гірше, ніж показники групи порівняння). Протягом наступних термінів опитування ці показники зростали, але тільки на 24 місяці наближалися до відповідних по-





казників пацієнтів, яким не виконували пластику капсули суглоба за допомогою ППС (рис. 1).

Враховуючи позитивну динаміку відновлення суглоба у групі спостереження протягом 24 місяців після операції, II період реабілітації пацієнтів групи скорочено, а перелік рекомендацій щодо режиму оперованої кінцівки дещо спрощено порівняно з загальновідомими схемами відновного лікування (крім тих, що мають вплив на ризик розвитку рецидивних вивихів:

- дотримання правила «прямого кута»: кут між тулубом і стегном не менший, ніж 90°, не піднімати коліно вище кульшового суглоба;

- осьове навантаження на оперовану кінцівку не має перевищувати 50–70 % від маси тіла в перші 2 місяці відновного лікування;

- ноги не схрещувати, уникати різких поворотів тулуба щодо ніг;

- забороняються оберти на опорній оперованій нозі;

- протягом перших 4 тижнів після хірургічного лікування слід сидіти не більше ніж пів години без перерви;

- під час періоду реабілітації не слід виконувати терапевтичні вправи за наявності болю;

- після ендопротезування слід уникати підіймання предметів, що важать понад 10 кг протягом перших 2–3 місяців;

- обмежити терапевтичні вправи в комплексі з присіданнями та бігом;

- керування автомобілем дозволяється після відновлення сили м'язів стегна та сідниць, але не раніше, ніж через 1 місяць. Для керування автомобілем, який обладнано автоматичною коробкою передач, рекомендації можуть змінюватися залежно від боку ураження (ліва/права нога);

- необхідний контроль маси тіла на підставі комплексного застосування засобів фізичної терапії, відповідних дієт і природних чинників оздоровлення для уникнення

фізичних станів, які характеризуються наявністю надлишкової маси тіла або ожиріння (I–III ступенів);

- усі внутрішньом'язові ін'єкції виконуються в сідниці з боку здорової кінцівки;

- через 1 місяць після операції ТЕП рекомендовано оздоровче плавання (протипоказання – застосування стилю брас);

- сексуальні контакти (більше стосується жінок). У перші 4 тижні після операції не рекомендується мати сексуальні контакти. Надалі слід обирати пози, що максимальньо зменшують ризик вивиху ендопротеза.

Отже, якість життя пацієнтів обох груп, загальний суб'єктивний стан суглоба, обсяг рухів оперованої кінцівки, а також оцінювання клініко-функціональних результатів лікування за шкалою ННS прямо корелюють із виконанням передопераційних вправ терапевтичного характеру та дотриманням післяопераційної реабілітаційної програми фізичної терапії. Така кореляція є істотною в термін 12 місяців після хірургічного лікування. Через 24 місяці спостереження показники стану оперованого КС в обох групах пацієнтів суттєво не відрізнялися.

## Обговорення

У сучасній медичній практиці остаточно невирішеними залишаються питання диференційованого підходу до використання засобів фізичної терапії в реабілітаційних програмах для пацієнтів після ТЕП КС і після первинного вивиху та закритого вправлення суглоба [1–3]. Очевидно, першочерговими завданнями є зменшення амплітуди рухів у КС під час виконання терапевтичних вправ на початку реабілітаційних процедур і дотримання методичних умов щодо поступового підвищення фізичних навантажень. На нашу думку, це стосується як амплітуди рухів, так і загальних характеристик обсягу та інтенсивності виконання терапевтичних вправ. Після ревізійних операційних втручань істотно підвищуються показники

кількості рецидивних вивихів порівняно з первинним ЕП майже вдвітьєро [4,5]. У цих випадках реабілітаційні програми з фізичної терапії можуть бути протипоказані повністю або їхнє застосування повинне бути індивідуалізовано та погоджено з лікарем, фізичним терапевтом (реабілітологом) і пацієнтом. Крім того, у випадках, коли лікар, фізичний терапевт і пацієнт мають спільну думку щодо можливості застосування реабілітаційних програм із залученням терапевтичних вправ, важливими є показники поточного стану пацієнта: наявність або відсутність супутніх захворювань, надлишкової маси тіла тощо.

Важливим елементом у структурі програм фізичної реабілітації пацієнтів після ТЕП КС є комплекси терапевтичних вправ у водному середовищі (басейні). На окрему увагу лікарів і фахівців із фізичної терапії заслуговують протипоказання до виконання плавальних рухів стилем брас. Робочі рухи ногами розпочинаються поступовим, прискореним та енергійним розгинанням ніг у кульшових і колінних суглобах, гомілки та ступні здійснюють при цьому хлестоподібні дугові рухи для відштовхування від води. Робочі рухи ногами завершуються у фазі випрямлення ніг. Такі рухи можуть сприяти рецидивним вивихам КС, тому важливим є контроль за виконанням терапевтичних вправ із боку фізичного терапевта під час відновлювальних занять у басейні навіть після попереднього інформування пацієнта.

## Висновки

1. Використання ППС для зміцнення задніх капсульно-зв'язкових структур КС призводить до розширення функціональних можливостей оперованої кінцівки та відновлення пацієнтів, прискорює процеси фізичної реабілітації після виписування зі стаціонара.

2. Доведено доцільність ретельної передопераційної підготовки пацієнтів та активного ведення післяопераційного періоду (комплекси терапевтичних вправ, інформування пацієнтів), що дає можливість поліпшити результати хірургічного та відновного лікування, уникнути можливих ускладнень за умови дотримання рекомендацій і комплексного застосування засобів фізичної терапії.

**Перспективи подальших досліджень** ґрунтуються на необхідності розроблення алгоритму індивідуальних деталізованих програм фізичної терапії пацієнтів після тотального ендопротезування кульшового суглоба з наявністю супутніх захворювань або післяопераційних ускладнень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Масленников С. О., асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Дорошенко Е. Ю., д-р наук із фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пузик С. Г., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Левченко Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гуреева А. М., канд. наук із фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Олійник М. О., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Maslennikov S. O., MD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Holovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Doroshenko E. Yu., Dr.hab., Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Puzik S. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Levchenko L. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hurieieva A. M., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Oliinyk M. O., Senior Lecturer of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Масленников С. А., ассистент каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Головаха М. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пузик С. Г., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Левченко Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гуреева А. М., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Олейник М. А., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States / K. J. Bozic, S. M. Kurtz, E. Lau et al. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2009. Vol. 91A, Iss. 1. P. 128-133. <https://doi.org/10.2106/jbjs.h.00155>
- [2] The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States / K. J. Bozic, S. M. Kurtz, E. Lau et al. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010. Vol. 468, Iss. 1. P. 45-51. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0945-0>
- [3] Swedish Hip Arthroplasty Register: Annual Report 2013 / G. Garellick, J. Karrholm, H. Lindahl et al. Goothenburg: Swedish Hip Arthroplasty Register, 2014. URL : <https://shpr.registercentrum.se/>
- [4] Косяков О. М., Бур'янов О. А., Бондар В. К. Віддалені результати тотального ендопротезування кульшового суглоба з використанням трабекулярно-біонічної ніжки «Physiohip». *Ортопедія, травматологія і протезування*. 2018. № 3. С. 99-103. <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872018399-103>
- [5] Epidemiology of dislocation after total hip arthroplasty / R. M. D. Meek, D. B. Allan, G. McPhillips et al. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2006. Iss. 447, P. 9-18. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000218754.12311.4a>
- [6] Pulido L., Restrepo C., Parvizi J. Late Instability Following Total Hip Arthroplasty. *Clinical Medicine & Research*. 2007. Vol. 5, Iss. 2. P. 139-142. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.717>
- [7] Mahoney C. R., Pellicci P. M. Complications in primary total hip arthroplasty: avoidance and management of dislocations. *Instructional Course Lectures*. 2003. Vol. 52. P. 247-255.
- [8] Помилки та ускладнення ревізійного протезування у хворих з асептичною нестабільністю ацетабулярного компонента ендопротеза кульшового суглоба / Г. В. Гайко, В. П. Торчинський, О. М. Суліма та ін. *Травма*. 2014. Т. 15, № 1. С. 74-77.
- [9] Канзюба А. И. Вывихи бедра после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травма*. 2016. Т. 17, № 1. С. 106-110.
- [10] Classification and treatment of dislocations of total hip-arthroplasty / L. D. Dorr, A. W. Wolf, R. Chandler, J. P. Conaty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1983. № 173. P. 151-158.
- [11] Tsai S. J., Wang C. T., Jiang C. C. The effect of posterior capsule repair upon post-operative hip dislocation following primary total hip arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008. Vol. 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-29>
- [12] Complications of Morbid Obesity in Total Joint Arthroplasty: Risk Stratification Based on BMI / D. T. Ward, L. N. Metz, P. K. Horst. *Journal of Arthroplasty*. 2015. Vol. 30, Iss. 9. P. 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.045>
- [13] Профілактика вивиху стегнового компонента ендопротеза після тотального ендопротезування кульшового суглоба у хворих на ревматоїдний артрит / С. І. Герасименко, М. В. Полулях, І. В. Рой та ін. *Травма*. 2015. Т. 16, № 6. С. 55-58.
- [14] Пат. № 117564 Україна, МПК А61F2/32. Спосіб профілактики рецидивуючих вивихів стегнового компонента ендопротеза кульшового суглоба при великому дефекті суглобової капсули / С. О. Масленніков, М. Л. Головаха, І. М. Забелін, А. О. Твердовський. № u201701285; заяв. 13.02.2017; опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. URL : <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&ldClaim=237004>
- [15] Пат. № 117582 Україна, МПК А61F2/32. Спосіб профілактики вивихів стегнового компонента ендопротеза кульшового суглоба / С. О. Масленніков, М. Л. Головаха, І. М. Забелін, А. О. Твердовський. № u201701366; заяв. 13.02.2017; опубл. 26.06.2017, бюл. № 12 URL : <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&ldClaim=237022>
- [2] Bozic, K. J., Kurtz, S. M., Lau, E., Ong, K., Chiu, V., Vail, T. P., . . . Berry, D. J. (2010). The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(1), 45-51. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0945-0>
- [3] Garellick, G., Karrholm, J., Lindahl, H., Malchau, H., Rogmark, C., & Rolfson, O. (2014). *Swedish Hip Arthroplasty Register: Annual Report 2013*. Goothenburg: Swedish Hip Arthroplasty Register. Retrieved from <https://shpr.registercentrum.se/>
- [4] Kosiakov, O. M., Burianov, O. A., & Bondar, V. K. (2018). Viddaleni rezultaty totalnoho endoprotezuвання kulshovoho suhloba z vykorystanniam trabekuliarno-bionichnoi nizhky «Physiohip» [Long-term results of total hip arthroplasty with "Physiohip" trabecular-bionic stem]. *Ortopediia, travmatologhiia i protezuvanniie*. 3. 99-103. <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872018399-1035> [in Ukrainian].
- [5] Meek, R. M. D., Allan, D. B., McPhillips, G., Kerr, L., & Howie, C. R. (2006). Epidemiology of dislocation after total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (447), 9-18. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000218754.12311.4a>
- [6] Pulido L., Restrepo, C., & Parvizi, J. (2007). Late instability following total hip arthroplasty. *Clinical Medicine and Research*, 5(2), 139-142. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.717>
- [7] Mahoney, C. R., & Pellicci, P. M. (2003). Complications in primary total hip arthroplasty: Avoidance and management of dislocations. *Instructional Course Lectures*, 52, 247-255.
- [8] Gaiko, G. V., Torchinsky, V. P., Sulima, O. M., Pidgayetsky, V. M., Osadchuk, T. I., Kalashnikov, O. V. . . . Kozak, R. A. (2014). Pomylyky ta uskladnennia reviziinoho protezuвання u khvorykh z aseptychnoiu nestabilnistiu atsetabuliarnoho komponenta endoproteza kulshovoho suhloba [Mistakes and complications of revision prosthetics in patients with aseptic loosening of acetabular component of femoral endoprosthesis]. *Травма*, 15(1), 74-77. [in Ukrainian].
- [9] Kanziuba, A. I. (2016). Vyvikhiv bedra posle total'nogo endoprotezuвання tazobedrennogo sustava [Hip dislocation after total hip arthroplasty]. *Травма*, 17(1), 106-110. [in Russian].
- [10] Dorr, L. D., Wolf, A. W., Chandler, R., & Conaty, J. P. (1983). Classification and Treatment of Dislocations of Total Hip Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (173), 151-158.
- [11] Tsai, S. J., Wang, C. T., & Jiang, C. C. (2008). The effect of posterior capsule repair upon post-operative hip dislocation following primary total hip arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-29>
- [12] Ward, D. T., Metz, L. N., Horst, P. K., Kim, H. T., & Kuo, A. C. (2015). Complications of Morbid Obesity in Total Joint Arthroplasty: Risk Stratification Based on BMI. *Journal of Arthroplasty*, 30(9), 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.045>
- [13] Herasymenko, S. I., Poluliakh, M. V., Roi, I. V., Herasymenko, A. S., Pavlova, Yu. H., Zamorskyi, T. V., & Kudrin, A. P. (2015). Profilaktyka vyvykhu stehnovoho komponenta endoproteza pislia totalnoho endoprotezuвання kulshovoho suhloba u khvorykh na revmatoidnyi artrit [Prevention of dislocation of the femoral component of the endoprosthesis after total hip replacement in patients with rheumatoid arthritis]. *Травма*, 16(6), 55-58. [in Ukrainian].
- [14] Maslennikov, S. O., Holovakha, M. L., Zabelin, I. M., & Tverdovskiy, A. O. (2017). Sposib profilaktyky retsydyvuyuchykh vyvykhiv stehnovoho komponenta endoproteza kulshovoho suhloba pry velykomu defekti suhlobovoi kapsuly [A method for preventing recurrent dislocations of the femoral component of the hip replacement with a large defect of the articular capsule]. *Ukraine Patent UA 117564*. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&ldClaim=237004>
- [15] Maslennikov, S. O., Holovakha, M. L., Zabelin, I. M., & Tverdovskiy, A. O. (2017). Sposib profilaktyky vyvykhiv stehnovoho komponenta endoproteza kulshovoho suhloba [Method for preventing dislocation of hip component of hip joint endoprosthesis]. *Ukraine Patent UA 117582*. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&ldClaim=237022>

## References

- [1] Bozic, K. J., Kurtz, S. M., Lau, E., Ong, K., Vail, T. P., & Berry, D. J. (2009). The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 91A(1), 128-133. <https://doi.org/10.2106/jbjs.h.00155>



## Серцево-судинні ускладнення поліхіміотерапії множинної мієломи: сучасні напрями в діагностиці

Б. Б. Самура<sup>\*A,C,D,F</sup>, М. О. Панасенко<sup>B,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – пошук та узагальнення доказових даних щодо прогнозу та діагностики виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому.

Порушення серця при призначенні цитостатичних препаратів і моноклональних антитіл можуть бути лімітувальними факторами в лікуванні множинної мієломи. Побічні дії хіміотерапії включають гіпотензію, гіпертензію, аритмії, порушення проведення імпульсу, перикардит, тромбоемболічні ускладнення, серцеву недостатність, смерть.

Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, як-от ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева і хіміотерапія. Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда та судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

**Висновки.** Рання діагностика і визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, які розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, є важливим і до кінця не з'ясованим завданням.

### Cardiovascular events after polychemotherapy of multiple myeloma: modern ways to diagnostics

B. B. Samura, M. O. Panasenko

Heart dysfunction that occurred after using cytostatic drugs and monoclonal antibodies may be a limit factor in the treatment of multiple myeloma. Side effects of chemotherapy include hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death.

The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy. It's important to detect cardiovascular toxicity before the appearance of clinical signs of heart and vessel disturbance. The role of markers in the elicitation of risk groups of cardiovascular events is uncertain yet.

Early diagnostics and definition of prognostic factors of cardiovascular toxicity appeared after polychemotherapy of oncohematological diseases are important and not solve problems.

**Key words:** multiple myeloma, cardiovascular events, chemotherapy, diagnostics, prognostic factors.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 164–172**

### Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии множественной миеломы: современные подходы к диагностике

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко

**Цель работы** – поиск и обобщение доказательных данных относительно прогноза и диагностики возникновения кардиоваскулярных событий у больных множественной миеломой.

Нарушения ритма сердца при назначении цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующим фактором в лечении множественной миеломы. Побочные эффекты химиотерапии включают гипотензию, гипертензию, аритмии, нарушения проведения импульса, перикардит, тромбоемболические осложнения, сердечную недостаточность, смерть.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198217>

УДК 616.11/.14-02:616.15-006-085.28-06]-07  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198217

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 164–172

**Ключові слова:** множинна мієлома, кардіоваскулярні події, хіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

\*E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 28.11.2019 // Після доопрацювання: 04.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019

Риск розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, які включають ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальну гіпертензію, комбіновану терапію, передшляхує лучеву терапію або хіміотерапію. Принципово встановлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда і судин. Зостається нев'яскою роль маркерів в визначенні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

**Висновки.** Рання діагностика і визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, що розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, – важлива і до кінця не вирішена задача.

**Ключові слова:** множина мієлома, кардіоваскулярні події, хіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 164–172**

Множина мієлома – одне з найбільш поширених хронічних лімфопроліферативних захворювань, що характеризується неконтрольованою проліферацією плазматичних клітин. Поширеність множинної мієломи у світі становить 2,1 на 100 000 населення, в європейських країнах і США – 5,2 на 100 000 населення та 4,6 на 100 000 населення відповідно. Поширеність множинної мієломи в Україні за останні десятиріччя значно зросла, що пов'язують із модифікувальним впливом зовнішнього опромінення [1]. Пошкодження органів при множинній мієломі комплексне і включає деструкції кісток, пригнічення кісткового мозку, ниркову недостатність [2]. Хоча мієлома залишається інкурабельним захворюванням, виживаність пацієнтів за останні 15 років суттєво покращилася завдяки застосуванню активніших і менш токсичних лікарських препаратів [3]. Наслідком подовження життя пацієнтів є підвищення значущості кардіоваскулярних подій як причин погіршення прогнозу та якості життя пацієнтів.

Кардіоваскулярні захворювання є одними з найбільш частих побічних ефектів протипухлинного лікування, є все більше доказів, що вони можуть бути причиною передчасної смерті хворих, які вижили після лікування [4]. Це може бути результатом кардіотоксичності, що включає безпосередні ефекти протипухлинного лікування на морфофункціональний стан серцево-судинної системи або може бути наслідком прискорення розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо за наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [5].

## Мета роботи

Пошук та узагальнення доказових даних щодо прогнозу та діагностики виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множину мієлому.

Для реалізації мети використовували систематичні огляди, результати метааналізів і клінічних досліджень із баз даних доказової медицини – Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM) з її електронно-пошуковою системою PubMed, Clinical Trials. Період пошуку – жовтень – грудень 2019 р.

При множинній мієломі зміни у складі плазми та базова терапія збільшують ризик тромбоемболічних подій до 1–2 % [6]. Кардіоваскулярний ризик може збільшуватися до 25 % залежно від застосованих хіміотерапевтичних та імунних засобів. Крім того, неконтрольована продукція легких ланцюгів імуноглобулінів пов'язана з розвитком амілоїдозу міокарда й тяжких ускладнень.

Впровадження в лікування множинної мієломи (особливо рефрактерних стадій захворювання) сучасних імуномодулювальних ліків та інгібіторів протеасом суттєво покращило загальну виживаність пацієнтів [7]. Так, імуномодулятори (леналідомід) асоціюються зі збільшенням ризику тромбоемболічних подій, а інгібітори протеасом, (карфілзоміб) – зі збільшенням ризику серцевої недостатності (СН) та аритмій.

До кардіоваскулярних подій, що виникають після лікування гематологічних неоплазій, належать міокардіальна дисфункція і СН, ішемічна хвороба серця, вади серця, артеріальна гіпертензія, порушення ритму та провідності, тромбоемболічні події, захворювання периферичних судин та інсульт, легенева гіпертензія, перикардіальні ускладнення. Кардіоваскулярні події є причиною зниження виживання та якості життя хворих, які вижили після лікування основного захворювання [8].

Необхідно зазначити, що причиною виникнення кардіоваскулярних подій можуть бути порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом множинної мієломи, а також порушення, які пов'язані з її лікуванням. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – також впливають на розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на множину мієлому. Зокрема, парапротеїн, який синтезується пухлинними клітинами, може накопичуватися в міокарді, ендотелії судин, що спричиняє порушення серцево-судинної системи [9]. Відомо, що при лімфопроліферативних захворюваннях навіть під час регресії клітини мікрооточення можуть синтезувати біологічно активні речовини, у тому числі інтерлейкін-6 і CD40L [10], що може впливати не тільки на проліферацію пухлинного клону, але й бути одним із механізмів виникнення кардіоваскулярних подій.

У лікуванні множинної мієломи застосовують хіміотерапію, яка може зумовлювати виникнення кардіоваскулярних подій. Хіміотерапія, особливо антрацикліни, збільшують ризик виникнення СН і вад серця. У пацієнтів похилого віку з факторами ризику після хіміотерапії збільшується розвиток СН. Комбінація негативних ефектів хіміотерапії та загальноновизнаних кардіоваскулярних факторів ризику може бути причиною виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 25 років після лікування [11].

За останні 10 років з появою нових комбінацій цитостатиків і таргетних препаратів спектр побічних кардіоваскулярних ефектів хіміотерапевтичних засобів збільшився. Розвиток атеросклерозу може прискорюватися в пацієнтів

після хіміотерапії [13]. Багато ліків можуть індукувати кардіотоксичність при комбінованому застосуванні, особливо за наявності коморбідної патології та факторів ризику. За ACC (American College of Cardiology) та АНА (American Heart Association), пацієнти, які отримують хіміотерапію, можуть бути класифіковані як СН групи А [12].

Дисфункція міокарда та СН, які пов'язують із кардіотоксичністю, є найбільш значущими ускладненнями протипухлинного лікування у зв'язку з їхньою здатністю збільшувати смертність [14]. Клінічні ознаки кардіотоксичності можуть маніфестувати впродовж тривалого часу після лікування множинної мієломи. Деякі протипухлинні препарати, наприклад антрацикліни, можуть спричиняти прогресування кардіального ремоделювання внаслідок раннього пошкодження кардіоміоцита, що є причиною розвитку кардіоміопатії. Втім багато протипухлинних ліків можуть бути причиною транзиторних порушень функції серця без тривалих наслідків [15].

Порушення серцево-судинної системи при призначенні протипухлинних лікарських препаратів (антрацикліни, алкілувальні засоби, інгібітори протеасом тощо) можуть бути обмежувальними факторами в лікуванні множинної мієломи [16].

До найтяжчих кардіоваскулярних подій належить СН, передусім після лікування антрациклінами та циклофосфамідом [17]. Ознаки тяжкої кардіотоксичності виникають після режимів конденсування, які містять мелфалан [18].

Клінічні ознаки кардіоваскулярної токсичності залежать від часу після специфічного лікування онкогематологічної неоплазії. Гострі прояви кардіотоксичності виникають упродовж 48 годин і включають артеріальну гіпотензію, зміни сегмента ST, подовження QT, аритмії, блокади, транзиторну дисфункцію лівого шлуночка з відносно сприятливим прогнозом. Підгострі прояви кардіоваскулярної токсичності виникають у період від декількох тижнів до декількох місяців після хіміотерапії та найчастіше характеризуються міоперикардитом внаслідок ураження міокардіоцитів, смертність сягає 60 % [19].

Хронічні або пізні ознаки кардіоваскулярної токсичності виникають через місяці й роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу міоцитів і проявляються від субклінічної дисфункції шлуночків до дилатаційної або рестриктивної кардіоміопатії з переважанням обох шлуночків і розвитком СН, несподіваної коронарної смерті [20]. Експерти Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярних досліджень визначили кардіальну токсичність як зниження ФВ більше ніж на 10 % до рівня менше ніж 53 % [21].

Високі дози алкілувальних препаратів, як-от циклофосфамід, можуть бути причиною гідроперикарда, тампонади, СН та аритмій, які можуть становити загрозу життю [22]. Симптоми негативного впливу циклофосфаміду на серцево-судинну систему залежать від дози й можуть виникати і через декілька тижнів, і протягом 20 років після хіміотерапії.

Інгібітори протеасом, які застосовують у лікуванні множинної мієломи, можуть бути причиною дисфункції міокарда. Випадки СН після застосування бортезомібу нечасті (до 4 %) порівняно з карфілзомібом, хоча їхня частота збільшується при комбінації з глюкокортикоїдами [23]. У дослідженні APEX частота виникнення кардіоваскулярних подій у групі хворих, які отримували лікування бортезомібом, наближалася до групи хворих, які не отримували бортезоміб [24].

Суттєве покращення загальної відповіді на лікування порівняно з бортезомібом дало змогу затвердити застосування карфілзомібу FDA у 2012 р. та EMA у 2016 р. Збільшення частоти виникнення артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця під час застосування карфілзомібу зафіксовано в дослідженні ASPIRE, що було причиною виділення окремої гілки дослідження з посиленням моніторингом стану кардіальної функції [25].

У дослідженні ENDEAVOR визначили ефективність і безпеку карфілзомібу порівняно з бортезомібом. Так, встановили збільшення ризику кардіальних побічних ефектів (артеріальна гіпертензія та серцева недостатність).

Ізаксоміб, який є пероральним інгібітором протеасом, затверджений для лікування множинної мієломи FDA і EMA у 2015 р. У більшості досліджень ізаксоміб не виявив суттєву кардіотоксичну активність [26]. Цікаво, що інгібітори протеасом можуть мати протективні властивості у пацієнтів зі збільшеним ризиком венозних тромбоемболій. Так, пацієнти, які отримували лікування леналідомідом і дексаметазоном, мали менший ризик виникнення тромбоемболічних подій під час додавання ізаксомібу.

Отже, ідентифікація пацієнтів із підвищеним ризиком кардіотоксичності включає оцінювання кардіоваскулярних факторів ризику, визначення наявних захворювань серця, чинників стилю життя, попереднє протипухлинне лікування. Обмежена кількість досліджень вказує на загальний ризик для різних когорт хворих на онкологічні захворювання [27].

Стратегія скринінгу та виявлення кардіоваскулярних подій передбачає кардіальні методи візуалізації (ехокардіографія, ізотопне сканування, магнітно-резонансна томографія) і застосування біомаркерів (тропоніни, натрійуретичні пептиди) [28]. Обмежена кількість досліджень присвячена пошуку шкал факторів ризику для онкогематологічних хворих [29]. Жодна з цих шкал факторів ризику не показала свою валідність у проспективних дослідженнях, тому на індивідуальному рівні на першому плані залишається клінічне оцінювання ризику, що включає анамнез життя пацієнта та дослідження функціонального стану серця. Ризик розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії збільшують деякі фактори, що включають ступінь експозиції препарату (введення великої дози або великої кумулятивної дози) [30].

Для пацієнтів із нормальними показниками функції серця та без факторів ризику рекомендують виконувати ехокардіографію кожні 4 цикли хіміотерапії з застосуван-

ням антрациклінів після досягнення кумулятивної дози 200 мг/м<sup>2</sup>. Більша частота ехокардіографії запропонована для пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, структурними захворюваннями серця перед хіміотерапією. Пацієнти, які перевищили кумулятивну дозу 300 мг/м<sup>2</sup>, а також хворі, в яких розвинулася кардіотоксичність під час хіміотерапії, повинні проходити ехокардіографію терміном від 1 до 5 років після хіміотерапії. Необхідно зазначити, що ці результати отримані переважно в дослідженнях із залученням дітей і підлітків, які хворі на супутні онкологічні захворювання [31].

Оптимальний моніторинг у безсимптомних дорослих пацієнтів після хіміотерапії без симптомів кардіотоксичності залишається невизначеним і ґрунтується ймовірніше на консенсусі експертів, ніж на даних клінічних досліджень. Клінічний моніторинг, який ґрунтується на виявленні симптомів СН, недостатньо ефективний, оскільки порушення скорочувальної функції, що пов'язані з лікуванням множинної мієломи, можуть медикаментозно корегуватися ще до виявлення об'єктивних проявів патології серцево-судинної системи.

Біопсію правого шлуночка, ехокардіографію, радіонуклідну вентрикулографію застосовують для діагностики кардіотоксичності після хіміотерапії [32]. Типові гістологічні зміни тканини правого шлуночка: зменшення кількості міофібрил, подовження саркоплазматичного ретикулуму, вакуолізація цитоплазми. Порівняно з іншими методами ендоміокардіальна біопсія характеризується найбільшою вірогідністю результатів, але, на жаль, її низька специфічність не дає змогу виключити пошкодження міокарда. До недоліків методу належить його висока вартість та інвазивність.

Радіонуклідну вентрикулографію застосовували для визначення кардіотоксичності [33]. Але автори дійшли до висновку, що визначення функції лівого шлуночка за допомогою радіонуклідної вентрикулографії не дає змоги вчасно спрогнозувати розвиток кардіоміопатії. Для досягнення цієї мети необхідно виконувати серію досліджень протягом місяців і років після хіміотерапії. Радіонуклідну ангіографію впродовж років застосовували для діагностики кардіотоксичності, яка виникала внаслідок хіміотерапії, але променева експозиція та обмеження додаткової інформації структури серця й гемодинаміки, вартість обладнання та радіопрепаратів обмежують застосування цього методу [34].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) має певні переваги порівняно з ехокардіографією. Насамперед, це коректніший аналіз функції лівого шлуночка, який не залежить від якості ультразвукового вікна та геометрії шлуночків. Результати, які отримали, краще відтворюються порівняно з двовимірною ехокардіографією [35]. Пошкодження міокарда внаслідок протипухлинного лікування характеризується процесами запалення та міокардіальним набряком, що може бути ідентифіковане за допомогою МРТ [36]. На жаль, магнітно-резонансні томографи, що дають змогу оцінити функцію серцево-судинної системи, дорогі, і тому недоступні для більшості

лікарень в Україні. Суттєвим обмеженням є ожиріння та потреба седатії деяких пацієнтів перед МРТ.

Ехокардіографія (Ехо-КГ) – метод вибору для верифікації міокардіальної дисфункції до, протягом та після протипухлинного лікування [37]. Ехо-КГ дає змогу виявити інші ускладнення протипухлинного лікування: вади серця, захворювання перикарда, легеневу гіпертензію.

Дослідження функціонального стану міокарда за допомогою Ехо-КГ також можна застосовувати для прогнозу кардіоваскулярних подій. Перевагою методу порівняно з радіонуклідними методами є відсутність іонізуючого випромінювання. Визначили тісні кореляції між результатами ангіографії та ехокардіографії. Застосування стандартних трансмітральних показників обмежене залежністю від післянавантаження та частоти серцевого ритму, недостатньою чутливістю та специфічністю. Недоліки Ехо-КГ: складність відтворюваності результатів під час повторних досліджень, залежність від якості зображення та досвіду лікаря [38].

Інші ехокардіографічні методики передбачають контрастну Ехо-КГ, яка показана пацієнтам із субоптимальними значеннями при Ехо-КГ для покращення візуалізації межі ендокарда лівого шлуночка. Стрес-Ехо-КГ може бути корисною для виявлення пацієнтів із високим ризиком ішемічної хвороби серця. Але немає доступних даних, які б свідчили про прогностичну цінність ехокардіографічних методів для прогнозу розвитку СН у пацієнтів після лікування не тільки множинної мієломи, але й усіх онкологічних захворювань загалом.

У зв'язку з недостатньою чутливістю визначення ФВ лівого шлуночка під час двовимірної Ехо-КГ для оцінювання функції міокарда привернуло увагу визначення деформації міокарда, яка має значно меншу варіабельність результатів дослідження [39]. Декілька досліджень у хворих на лімфопроліферативні захворювання визначили можливість застосування оцінювання деформації міокарда як детектора субклінічної дисфункції лівого шлуночка [40]. У більшості цих досліджень деформація міокарда змінювалася перед зниженням ФВ лівого шлуночка, ці зміни спостерігали протягом протипухлинного лікування. Оцінювання деформації міокарда має переваги у визначенні регіональних порушень усіх шарів міокарда.

Найсильнішими предикторними властивостями в детекції кардіотоксичності вважають глобальну поздовжню систолічну деформацію міокарда [41]. Важливим обмеженням у застосуванні визначення деформації міокарда є відмінності результатів при застосуванні різного обладнання та програмного забезпечення. Відносно зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда на понад 15 % вважають маркером ранньої субклінічної дисфункції лівого шлуночка [42].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка доволі часто трапляється у хворих на неоплазії як до, так і після лікування. Але в доступних фахових джерелах немає доказів, що протипухлинне лікування може бути модифіковане або припинене через діастолічну дисфункцію.

У клінічних дослідженнях для діагностики та прогнозу кардіоваскулярних подій доволі часто застосовують кардіальні маркери у зв'язку з мінімальною інвазивністю методики взяття крові, відносно доступним визначенням їхньої концентрації у крові, низькою варіабельністю результатів [43]. Деякі з кардіальних маркерів запропоновані для діагностики і прогнозу кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування неоплазій. Оскільки хіміотерапевтичні засоби порушують цілісність мембран клітин, зокрема кардіоміоцитів, із клітин вивільнюються біологічно активні речовини. Ці субстанції (лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа та кардіальний тропонін) застосовують для визначення наявності та поширеності пошкодження міокарда [44].

Кардіальні тропоніни – стандартні біомаркери для виявлення міокардіального пошкодження. Тропонін Т застосовують для виявлення пошкодження міокардіоцитів і нині використовують для діагностики й прогнозу ішемії міокарда. У декількох дослідженнях показано, що навіть незначне підвищення кардіального тропоніну після застосування доксорубіцину асоціюється з пошкодженням міокарда. Тропонін І є маркером міокардіального пошкодження в дорослих, які отримували лікування антрациклінами [45]. Пацієнти з персистентною елевацією тропоніну І мають ризик розвитку кардіоваскулярних подій [46].

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-BNP) є визнаними біомаркерами оцінювання функції серця [47]. NT-pro-BNP утворюється в шлуночках серця у відповідь на перевантаження об'ємом і тиском [48]. Ці нейрогормони відіграють принципову роль у компенсаторних механізмах при початковій СН, передусім завдяки впливу на гомеостаз нирок, водно-сольову рівновагу, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему в умовах зниженого серцевого викиду.

Вміст NT-pro-BNP і BNP у плазмі крові підвищується протягом першого року після хіміотерапії, особливо при включенні антрациклінів [49]. Необхідно зазначити, що не отримали докази прогностичного значення рівня BNP щодо розвитку симптоматичної дисфункції міокарда. Хоча під час лікування антрациклінами діагностична цінність визначення BNP не порівняна з визначенням фракції викиду лівого шлуночка, підвищення рівня BNP у плазмі може бути застосоване для ідентифікації пацієнтів із ризиком розвитку порушення функції серця у віддалений період. Дослідження показали, що NT-pro-BNP має більший час напівжиття, ніж BNP, тому останні дослідження здійснювали із NT-pro-BNP.

Натрійуретичні пептиди, тропоніни можна розглядати як доповнення для збільшення зіставності результатів. Але складно виявити субклінічні порушення серцево-судинної системи, які могли б впливати на вибір кардіопротекторної терапії. Ці біомаркери мають деякі обмеження. Насамперед, тропонін Т, крім міоцитів, міститься в скелетних м'язах, тому може прямо не вказувати на пошкодження міокарда. Крім того, не визначений оптимальний час для оцінювання рівня біологічних маркерів. Перспективним вважають вивчення

ролі кардіальних біомаркерів у моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації [50].

У клінічних дослідженнях дефіцит карнітину пов'язаний із розвитком кардіоміопатії, виявили зв'язок між концентрацією карнітину у плазмі крові та дисфункцією міокарда [51]. На жаль, прогностична значущість карнітину в розвитку кардіоваскулярних подій недостатня.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль відіграють фіброгенез, ангіогенез і запалення [52]. Галектин-3 – інтерстиційний комплексний пептид, який є медіатором кардіального фіброгенезу. Галектин-3 запропонований для прогнозу небажаних подій і затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [53]. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з розвитком СН і пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій [54]. Водночас невідомо, як галектин-3 регулюється на транскрипторному й трансляційному рівнях у серці. Доведено, що кардіальні фібробласти й макрофаги – основні постачальники галектину-3. Після секреції в міжклітинний простір галектин-3 взаємодіє з рецепторами на поверхні клітин і впливає на трансмембранні сигнальні шляхи [55]. Галектин має значення у прогресії кардіального ремоделювання, процесах ангіогенезу у хворих на множинну мієлому, тому може застосовуватися для прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів [56]. У когортних дослідженнях галектину-3 (COACH, PRIDE, UMD H-23258) визначені суттєві незалежні предикторні властивості щодо серцевої недостатності та госпіталізацій, що пов'язані з СН [57]. Порівняно з іншими біомаркерами (NT-pro-BNP та ST2) галектин-3 має переваги: більшу стабільність і меншу залежність від гемодинамічних показників. Галектин-3 можна застосовувати як ранній індикатор кардіального фіброзу, ремоделювання шлуночків, пошкодження нирок у хворих на СН [58].

Декілька досліджень показали: множинна мієлома, як і солідні пухлини, супроводжуються індукцією ангіогенезу. До ключових регуляторів росту судин належать кадгерини, які є сімейством трансмембранних рецепторів міжклітинної взаємодії, що експресуються в ендотеліоцитах артеріальних, венозних і лімфатичних судин [59]. VE-кадгерин відіграє важливу роль в інтеграції контактів ендотеліальних клітин і стабільності ендотеліальних з'єднань. Більшість захворювань, включаючи множинну мієлому, супроводжуються дефектами міжклітинних взаємодій. Збільшення рівня кадгеринів виявили при онкогематологічних захворюваннях, у тому числі мієломі [60]. У хворих на множинну мієлому, які не отримували лікування, рівень кадгеринів був істотно вищий не тільки порівняно з практично здоровими особами, але й із хворими з частковою ремісією множинної мієломи. Є відомості про можливу роль VE-кадгерину як прогностичного маркера кардіоваскулярних подій при множинній мієломі [61].



## Висновки

1. Завдяки застосуванню сучасних лікарських препаратів виживаність хворих на множинну мієлому за останні 15 років істотно поліпшилось, наслідком чого є підвищення значущості кардіоваскулярних подій як причин погіршення прогнозу та якості життя пацієнтів.

2. Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії множинної мієломи залишається несприятливим. Але збільшення рівня кардіальних біомаркерів може бути шляхом для ідентифікації пацієнтів із ризиком виникнення кардіоваскулярних подій протягом тривалого часу після лікування плазмоклітинних неоплазій.

3. Перспективним є вивчення ролі кардіальних біомаркерів у моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

### Відомості про авторів:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко М. О., старший лаборант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Information about authors:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko M. O., Senior Laboratory Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Сведения об авторах:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко М. А., старший лаборант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Список літератури

- [1] Multiple myeloma among chornobyl accident clean, up workers – state and perspectives of analytical study / D. A. Bazyka, N. A. Gudzenko, I. S. Dyagil et al. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. № 18. С. 169-172.
- [2] Множественная миелома: патогенез и новые подходы к терапии / Т. Ю. Пазина, Е. А. Корнеева, Д. С. Орлов, О. В. Шамова. *Патогенез*. 2017. Т. 15, № 1. С. 4-10.
- [3] Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life / T. R. Osborne, C. Ramsenthaler, S. de Wolf-Linder et al. *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14, Iss. 1. P. 496. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
- [4] Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. Vol. 12, Iss. 9. P. 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients / M. B. Heckmann, S. Doroudgar, H. A. Katus, L. H. Lehmann. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10. P. S4296-S4305. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>
- [6] De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014. Vol. 40, Iss. 3. P. 338-347. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370793>
- [7] Cornell R. F., Kassim A. A., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation*. 2016. Vol. 51, Iss. 4. P. 479-491. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.307>
- [8] Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердца / Н. Т. Ватулин, Е. В. Складная, А. Н. Шевелек и др. *Практична анеміологія*. 2017. № 1. С. 52-65.
- [9] Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure / B. Kevane, M. P. Crowley, O. Gilligan et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, Iss. 18. P. E67– E68. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.6713>
- [10] Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies / N. H. Fowler, C. Y. Cheah, R. D. Gascoyne et al. *Haematologica*. 2016. Vol. 101, Iss. 5. P. 531-540. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139493>
- [11] Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии / В. Л. Лакомкин, А. А. Абрамов, В. В. Грамович и др. *Кардиология*. 2017. Т. 57, № 1. С. 59-64. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.59-64>
- [12] Akazawa H. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*. 2017. Vol. 44, Iss. 13. P. 2058-2063.
- [13] Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність: Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. 1. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 11-19.
- [14] Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 15. P. 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [15] Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. Лекарственные болезни сердца и сосудов. *Педиатрия*. 2015. Т. 94, № 2. С. 169-174.
- [16] Анохин В. Н., Чушкин М. И., Колганов А. В. Антрациклиновая кардиомиопатия. *Терапевтический архив*. 2011. Т. 83, № 10. С. 72-76.
- [17] Амосова К. М. Кардиоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференціальної діагностики. Ч. 1. *Серце і судини*. 2016. № 2. С. 7-18.
- [18] Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning / D. S. Ritchie, J. F. Seymour, A. W. Roberts et al. *Bone Marrow Transplantation*. 2001. Vol. 28, Iss. 1. P. 101-103. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703098>
- [19] Скрипник І. М., Маслова Г. С., Лиманець Т. В. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклінодуваної кардіотоксичності. *Врачебное дело*. 2016. № 5-6. С. 47-52.
- [20] Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Gulati, A. Jabbour, T. F. Ismail et al. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2013. Vol. 309, Iss. 9. P. 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [21] Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 10. P. 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [22] Cardiotoxicity of chemotherapies / M. Castel, F. Despas, A. Modesto et al. *Presse Med*. 2013. Vol. 42, Iss. 1. P. 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [23] Willis M. S., Patterson C. Mechanisms of Disease Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction – Alzheimer's Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368, Iss. 5. P. 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
- [24] Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma / P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster et al. *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 352, Iss. 24. P. 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445>
- [25] Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma / A. K. Stewart, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos et al. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372, Iss. 1. P. 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [26] Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko et al. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374, Iss. 17. P. 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [27] Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоваскулярний ризик. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 26-32.
- [28] Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy / D. Cardinale, G. Biasillo, M. Salvatici et al. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2017. Vol. 17, Iss. 3. P. 245-256. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1283219>
- [29] Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors / E. J. Chow, Y. Chen, L. C. Kremer et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33, Iss. 5. P. 394-402. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1373>

- [30] Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association / S. E. Lipshultz, J. Adams, S. D. Colan et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128, Iss. 17. P. 1927-1995. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>
- [31] Возможности эхокардиографии в оценке кардиотоксичности химиотерапевтического лечения больных онкологического профиля: состояние проблемы в литературе, результаты собственных исследований / О. И. Солодянникова, Т. С. Головкин, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук. *Клиническая онкология*. 2012. № 8. С. 144-150.
- [32] Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / О. А. Фандеев, С. С. Васечкин, М. Н. Алехин и др. *Кардиология*. 2011. Т. 51, № 7. С. 40-46.
- [33] Радионуклидные методы исследования в оценке кардиотоксичности антрациклинов / В. И. Чернов, Т. Д. Кравчук, П. В. Зельчан, В. Е. Гольдберг. *Кардиология*. 2015. Т. 55, № 7. С. 57-62.
- [34] Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance – Are they interchangeable? / N. G. Bellenger, M. I. Burgess, S. G. Ray et al. *European Heart Journal*. 2000. Vol. 21, Iss. 16. P. 1387-1396. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2011>
- [35] Left ventricular papillary muscle mass: Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging / J. Vogel-Claussen, J. P. Finn, A. S. Gomes et al. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2006. Vol. 30, Iss. 3. P. 426-432. <https://doi.org/10.1097/00004728-200605000-00013>
- [36] Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping / P. Thavendiranathan, M. Walls, S. Giri et al. *Circulation-Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 5, Iss. 1. P. 102-110. <https://doi.org/10.1161/circimaging.111.967836>
- [37] Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 10. P. 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [38] Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes Application to Patients Undergoing Cancer Chemotherapy / P. Thavendiranathan, A. D. Grant, T. Negishi et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 1. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [39] Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В. Значимость циркулирующего галектина-3 в прогнозировании кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 6. С. 44-47.
- [40] Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab / H. Sawaya, I. A. Sebag, J. C. Plana et al. *Circulation-Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 5, Iss. 5. P. 596-603. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.973321>
- [41] Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, Iss. 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- [42] Биомаркеры при сердечной недостаточности – новые ориентиры лечебной тактики? / В. А. Визир, В. В. Попов, Н. П. Копица, И. Н. Волошина. *Сердце и сосуды*. 2011. № 2. С. 108-113.
- [43] Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. *Сердцева недостатність*. 2015. № 2. С. 16-27.
- [44] Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55, Iss. 3. P. 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [45] Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines / G. Specchia, C. Vuquicchio, N. Pansini et al. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005. Vol. 145, Iss. 4. P. 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.02.003>
- [46] Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay / R. M. Dorizzi, M. Caputo, A. Ferrari et al. *Clinical Chemistry*. 2002. Vol. 48, Iss. 12. P. 2294-2296.
- [47] Soker M., Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Medical Journal*. 2005. Vol. 26, Iss. 8. P. 1197-1202.
- [48] Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration / T. Suzuki, D. Hayashi, T. Yamazaki et al. *American Heart Journal*. 1998. Vol. 136, Iss. 2. P. 362-363. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.89908>
- [49] Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal of Africa*. 2013. Vol. 24, Iss. 7. P. 286-289. <https://doi.org/10.5830/cvja-2013-055>
- [50] Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity / N. Yaris, N. Ceviz, T. Coskun et al. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2002. Vol. 21, Iss. 2. P. 165-170.
- [51] Del Pinto R., Ferri C. Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 12, Article 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [52] 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary; K093758 // US Food and Drug Administration. 2013. URL [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K093758.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf)
- [53] Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Запорожський медичний журнал*. 2014. № 5. С. 13-17. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.28742>
- [54] Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages / H. Sano, D. K. Hsu, J. R. Appgar et al. *Journal of Clinical Investigation*. 2003. Vol. 112, Iss. 3. P. 389-397. <https://doi.org/10.1172/jci200317592>
- [55] Krzeslak, A., Lippinska, A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2004. Vol. 9, Iss. 2. P. 305-328.
- [56] Самура Б. Б. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. № 4. С. 11-16. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [57] Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH / A. R. van der Velde, L. Gullestad, T. Ueland et al. *Circulation-Heart Failure*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 219-226. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000129>
- [58] Amin H. Z., Amin L. Z., Wijaya I. P. Galectin-3: A novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Medical*. 2017. Vol. 90, Iss. 2. P. 129-132. <https://doi.org/10.15386/cjmed-751>
- [59] The role of differential VE-cadherin dynamics in cell rearrangement during angiogenesis / K. Bentley, C. A. Franco, A. Philippides et al. *Nature Cell Biology*. 2014. Vol. 16, Iss. 4. P. 309-321. <https://doi.org/10.1038/ncb2926>
- [60] Samura B. Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*. 2016. Vol. 255. P. 56-61.
- [61] Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3, Iss. 1. P. 125-132. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6413>

## References

- [1] Bazyka, D. A., Gudzenko, N. A., Dyagil, I. S., Babkina, N. G., Chumak, V. V., Bakhanova, E. V., Paramonov, V. V., & Romanenko A. Ye. (2013). Multiple myeloma among chornobyl accident clean, up workers – state and perspectives of analytical study. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*, (18), 169-172. [in Ukrainian].
- [2] Pazina, T. Yu., Korneva, E. A., Orlov, D. S., & Shamova, O. V. (2017). Mnozhestennaja mieloma: patogenez i novye podhody k terapii [Multiple myeloma: pathogenesis and new approaches to therapy]. *Patogenez*, 15(1), 4-10. [in Russian].
- [3] Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., de Wolf-Linder, S., Schey, S. A., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., & Higginson, I. J. (2014). Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *Bmc Cancer*, 14, Article 496. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
- [4] Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*, 12(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Heckmann, M. B., Doroudgar, S., Katus, H. A., & Lehmann, L. H. (2018). Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *Journal of Thoracic Disease*, 10, S4296-S4305. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>

- [6] De Stefano, V., Za, T., & Rossi, E. (2014). Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 40(3), 338-347. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370793>
- [7] Cornell, R. F., & Kassim, A. A. (2016). Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation*, 51(4), 479-491. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.307>
- [8] Vatutin, N. T., Sklyanaya, E. V., Shevelek, A. N., Smirnova, A. S., El'-Khatib, M. A., Gritsenko, Yu. P., Kolesnikov, V. S., & Taratorina, A. A. (2017). Preparaty, vyzyvayushchie ili ukhudsheyushchie techenie serdechnoi nedostatocnosti. Obzor rekomendatsii Amerikanskoi assotsiatsii serdtsa [Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 52-65. [in Ukrainian].
- [9] Kevane, B., Crowley, M. P., Bolster, M., & Gilligan, O. (2014). Myeloma Relapse Involving the Heart and Presenting As Acute Cardiac Failure. *Journal of Clinical Oncology*, 32(18), E67-E68. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.6713>
- [10] Fowler, N. H., Cheah, C. Y., Gascoyne, R. D., Gribben, J., Neelapu, S. S., Ghia, P., ... Dunleavy, K. (2016). Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies. *Haematologica*, 101(5), 531-540. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139493>
- [11] Lakomkin, V. L., Abramov, A. A., Gramovich, V. V., Vyborov, O. N., Lukoshkova, E. V., Ermishkin, V. V., & Kapelko, V. I. (2017). Dinamika formirovaniya sistolicheskoi disfunktsii serdtsa pri doksorubitsinovi kardiomiopatii [The Time Course of Formation Of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy]. *Kardiologiya*, 57(1), 59-64. [in Russian]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.59-64>
- [12] Akazawa, H. (2017). Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 44(13), 2058-2063.
- [13] (2017). Likuvannia onkologichnykh zakhvoriuvan i sertsevo-sudynna tokychnist: Tochka zoru Yevropeiskoho tovarystva kardiologiv. Ch. 1 [The perspective of the European Society of Cardiologists. Cancer treatment and cardiovascular toxicity. Part. 1]. *Sertse i sudyny*, (2), 11-19. [in Ukrainian].
- [14] Suter, T. M., & Ewer, M. S. (2013). Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*, 34(15), 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [15] Postnikov, S. S., Gratianskaya, A. N., & Kostyleva, M. N. (2015). Lekarstvennye bolezni serdtsa i sosudov [Drug diseases of heart and blood vessels]. *Pediatrics*, 94(2), 169-174. [in Russian].
- [16] Anokhin, V. N., Chushkin, M. I., & Kolganov, A. V. (2011). Antratsiklinovaya kardiomiopatiya [Anthracycline cardiomyopathy]. *Terapevticheskii arkhiv*, 83(10), 72-76. [in Russian].
- [17] Amosova, K. M. (2016). Kardiomiopatii: suchasnyi pohliad na pytannia klasyfikatsii, etiologii, diahnozyky ta dyferentsialnoi diahnozyky [Cardiomyopathies: modern view on the issues of classification, etiology, diagnosis and differential diagnosis. Part 1]. *Sertse i sudyny*, 2, 7-18. [in Ukrainian].
- [18] Ritchie, D. S., Seymour, J. F., Roberts, A. W., Szer, J., & Grigg, A. P. (2001). Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 28(1), 101-103. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703098>
- [19] Skrypnyk, I. M., Maslova, H. S., & Lymanets, T. V. (2016). Ishemichna khvoroba sertsia yak faktor ryzyku antratsyklinindukovanoi kardiotoxichnosti [Ischemic heart disease as a risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity]. *Vrachebnoe delo*, 5-6, 47-52. [in Ukrainian].
- [20] Gulati, A., Jabbour, A., Ismail, T. F., Guha, K., Khwaja, J., Raza, S., ... Prasad, S. K. (2013). Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 309(9), 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [21] Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [22] Castel, M., Despas, F., Modesto, A., Gales, C., Honton, B., Galinier, M., Senard, J. M., & Pathak, A. (2013). Cardiotoxicity of chemotherapies. *Presse Med*, 42(1), 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [23] Willis, M. S., & Patterson, C. (2013). Mechanisms of Disease Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction – Alzheimer's Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*, 368(5), 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
- [24] Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., ... Investigators, A. (2005). Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352(24), 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445>
- [25] Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., ... Investigators, A. (2015). Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 372(2), 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [26] Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., ... Grp, T. -M. S. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 374(17), 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [27] Nesen, A. O. (2014). Khronichni neinfektsiini zakhvoriuvannia: aksent na komorbidnist i pidvyshchenni kardiovassialarny ryzyk [Chronic non-communicable diseases: accent on comorbidity and increased cardiovascular risk]. *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*, (2), 26-32. [in Ukrainian].
- [28] Cardinale, D., Biasillo, G., Salvatici, M., Sandri, M. T., & Cipolla, C. M. (2017). Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(3), 245-256. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1283219>
- [29] Chow, E. J., Chen, Y., Kremer, L. C., Breslow, N. E., Hudson, M. M., Armstrong, G. T., ... Yasui, Y. (2015). Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(5), 394-402. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1373>
- [30] Lipshultz, S. E., Adams, J., Colan, S. D., Constine, L. S., Herman, E. H., Hsu, D. T., ... Council Nutr Phys Activity, M. (2013). Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 128(17), 1927-1995. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>
- [31] Solodiannikova, O. I., Golovko, T. S., Lavryk, G. V., & Shevchuk, L. A. (2012). Vozmozhnosti ekhokardiografii v otsenke kardiotoxichnosti khimioterapevticheskogo lecheniya bol'nykh onkologicheskogo profilya: sostoyanie problemy v literature, rezul'taty sobstvennykh issledovaniy [Echocardiography capability in assessment of chemotherapy's cardiotoxicity of oncologic patients (literature review, results of own examinations)]. *Klinicheskaya onkologiya*, (8), 144-150. [in Russian].
- [32] Fandeev, O. A., Vasechkin, S. S., Alekhin, M. N., Odintsov, S. V., Kallistov, V. E., & Sidorenko, B. A. (2011). Klinicheskoe znachenie kardiotoxichnosti antratsiklinov: sovremennye podkhody k diahnozyke, profilaktike i lecheniyu [Clinical Value of Anthracycline Toxicity: Modern Approaches to Diagnosis, Prevention, and Treatment]. *Kardiologiya*, 51(7), 40-46. [in Russian].
- [33] Chernov, V. I., Kravchuk, T. L., Zelchan, R. V., & Goldberg, V. E. (2015). Radionuklidnye metody issledovaniya v otsenke kardiotoxichnosti antratsiklina [Radionuclide Methods in the Assessment of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity]. *Kardiologiya*, 55(7), 57-62. [in Russian].
- [34] Bellenger, N. G., Burgess, M. I., Ray, S. G., Lahiri, A., Coats, A. J. S., Cleland, J. G. F., Pennell, D. J., & Christmas Study Steering Comm, I. (2000). Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance – Are they interchangeable? *European Heart Journal*, 21(16), 1387-1396. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2011>
- [35] Vogel-Claussen, J., Finn, J. P., Gomes, A. S., Hundley, G. W., Jerosch-Herold, M., Pearson, G., ... Bluemke, D. A. (2006). Left ventricular papillary muscle mass: Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 30(3), 426-432. <https://doi.org/10.1097/00004728-200605000-00013>
- [36] Thavendiranathan, P., Walls, M., Giri, S., Verhaert, D., Rajagopalan, S., Moore, S., Simonetti, O. P., & Raman, S. V. (2012). Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping. *Circulation-Cardiovascular Imaging*, 5(1), 102-110. <https://doi.org/10.1161/circimaging.111.967836>
- [37] Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [38] Thavendiranathan, P., Grant, A. D., Negishi, T., Plana, J. C., Popovic, Z. B., & Marwick, T. H. (2013). Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes Application to Patients Undergoing Cancer

- Chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [39] Samura, B. B., Kolesnyk, Yu. M., & Syvolap, V. V. (2014). Znachennia tsykliuvichoho halektynu-3 v prohnozuvanni kardiovaskularnykh podii u patsientiv iz khronichnoi limfotsytarnoiu leukemiiu v remisii [Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission]. *Zaporozhye medical journal*, 2014, (6), 44-47. [in Ukrainian].
- [40] Sawaya, H., Sebag, I. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Tan, T. C., ... Scherrer-Crosbie, M. (2012). Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circulation-Cardiovascular Imaging*, 5(5), 596-603. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.973321>
- [41] Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., ... Badano, L. P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(1), 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- [42] Vizir, V. A., Popov, V. V., Kopitsa, N. P., & Voloshyna, I. N. (2011). Biomarkery pri serdechnoi nedostatochnosti – novye orientiry lechebnoi taktiki? [Biomarkers in heart failure – new objectives of therapeutic tactics?]. *Sertse i sudyny*, (2), 108-113. [in Russian].
- [43] Berezin, A. E. (2015). Biologicheskie markery v diagnostike, prognozirovani i otsenke effektivnosti terapii serdechnoi nedostatochnosti s sokhranenoii i snizhennoi kontraktil'noi funktsiei [Biological markers in the diagnosis, prediction and evaluation of the effectiveness of heart failure therapy with preserved and reduced contractile function]. *Sertseva nedostatnist*, (2), 16-27. [in Russian].
- [44] Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomo, G., ... Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [45] Specchia, G., Buquicchio, C., Pansini, N., Di Serio, F., Liso, V., Pastore, D., ... Liso, A. (2005). Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 145(4), 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.02.003>
- [46] Dorizzi, R. M., Caputo, M., Ferrari, A., Lippa, L., & Rizzotti, P. (2002). Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clinical Chemistry*, 48(12), 2294-2296.
- [47] Soker, M., & Kervancioglu, M. (2005). Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Medical Journal*, 26(8), 1197-1202.
- [48] Suzuki, T., Hayashi, D., Yamazaki, T., Mizuno, T., Kanda, Y., Komuro, I., ... Yazaki, Y. (1998). Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *American Heart Journal*, 136(2), 362-363. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.89908>
- [49] Maries, L., & Manitiu, I. (2013). Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal of Africa*, 24(7), 286-289. <https://doi.org/10.5830/cvja-2013-055>
- [50] Yaris, N., Ceviz, N., Coskun, T., Akyuz, C., & Buyukpamukcu, M. (2002). Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 21(2), 165-170.
- [51] Del Pinto, R., & Ferri, C. (2018). Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), Article 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [52] US Food and Drug Administration. (2013, July 1). 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary; K093758. [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K093758.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf)
- [53] Syvolap, V. D., Lashkul, D. A. (2014). Vzaimozv'iazky mizh rivnem markeriv fibrozu ST2, halektynu-3, strukturno-funktsionalnymy parametramy livoho shlunochka ta funktsiiei nryok pry khronichnii sertsevi nedostatnosti ishemichnoho henezu [The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure]. *Zaporozhye medical journal*, 2014, (5), 13-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.28742>
- [54] Sano, H., Hsu, D. K., Apgar, J. R., Yu, L., Sharma, B. B., Kuwabara, I., Izui, S., & Liu, F. T. (2003). Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, 112(3), 389-397. <https://doi.org/10.1172/jci200317592>
- [55] Krzeslak, A., & Lippinska, A. (2004). Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 9(2), 305-328.
- [56] Samura, B. (2015). Prognosticheskaia rol galektina-3 u pacientov so mnozhestvennoj mielomoi v remisii [The prognostic role of galectin-3 in patients with multiple myeloma in remission]. *Zaporozhye Medical Journal*, (4), 11-16. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [57] van der Velde, A. R., Gullestad, L., Ueland, T., Aukrust, P., Guo, Y., Adourian, A., ... de Boer, R. A. (2013). Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure Data From CORONA and COACH. *Circulation-Heart Failure*, 6(2), 219-226. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000129>
- [58] Amin, H. Z., Amin, L. Z., & Wijaya, I. P. (2017). Galectin-3: A novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Medical*, 90(2), 129-132. <https://doi.org/10.15386/cjmed-751>
- [59] Bentley, K., Franco, C. A., Philippides, A., Blanco, R., Dierkes, M., ... Gerhardt, H. (2014). The role of differential VE-cadherin dynamics in cell rearrangement during angiogenesis. *Nature Cell Biology*, 16(4), 309-321. <https://doi.org/10.1038/ncb2926>
- [60] Samura, B. (2016). Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*, 255, 56-61.
- [61] Samura, B. B. (2016). Predictive value of circulating N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*, 3(1), 125-132. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6413>