

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 № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 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. № 6/20.

Том 13, № 2(33), травень – серпень 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. Гладишев (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 Джєннєро Паганє (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. 2 May – August 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



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом вискоєфективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 Velchynska O. V.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 Kryshchyn-Dylevych A. P.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniiivska V. H., Korniiivskyi Yu. I., D. Didenko D. A.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.

Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладисhev В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.

Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.

Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.

Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.

Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 Samura B. B., Panasenko M. O.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 Anishchenko M. A.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 Stetsenko H. S.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – <http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions>



Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

A. S. Hotsulia^{*A-E}, Ye. H. Knysh^F

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 combination of derivatives of 1,2,4-triazole and theophylline creates fertile soil for biologically active substances. The use of these heterocyclic systems allows the use of simple chemical modification methods and available reagents. This determines the relevance of the chosen direction of scientific research.

The aim of the work was to study synthesis methods and study the properties of heterocyclic systems containing theophylline and 1,2,4-triazole fragment in their structure, create a chemical variety that was interesting from a scientific point of view and was promising in the search for biologically active substances.

Materials and methods. Theophylline was used as the starting material. Using alkylation reactions, hydrazinolysis, interaction with a carbon disulfide followed by heterocyclization with an excess of hydrazine hydrate, 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline was obtained. The following stages of the chemical conversion included alkylation reactions with haloalkanes, the formation of azomethine compounds by reaction with aromatic aldehydes, and the reaction with aromatic carboxylic acid chlorides. The structure of the obtained compounds was confirmed by data of elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy and IR-spectrophotometry. The individuality of substances was established by using high performance liquid chromatography with diode-array and mass spectrometric detection.

Results. S-alkyl derivatives of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)-theophylline, Schiff bases and carboxamides were synthesized, their structure was proved, and physical properties were investigated.

The synthesized compounds have been subjected to the *in silico* molecular docking study against the kinases of anaplastic lymphoma by using the 2XP2 ligand, lanosterol 14- α -demethylase by using the 3LD6 ligand, cyclooxygenase-2 by using the ligand 4ZOL which were downloaded from the protein data bank (PDB).

Conclusions. Molecular docking has shown the ability of the synthesized compounds to influence the kinase activity of anaplastic lymphoma, cyclooxygenase-2 and lanosterol-14- α -demethylase.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

А. С. Гоцуля, Є. Г. Книш

Поєднання похідних 1,2,4-тріазолу й теофіліну створює підґрунтя для одержання біологічно активних речовин. Застосування цих гетероциклічних систем дає змогу використовувати нескладні методи хімічної модифікації та доступні реагенти. Це зумовлює актуальність обраного напрямку наукових пошуків.

Мета роботи – дослідження методів синтезу та вивчення властивостей гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі теофілін і 1,2,4-тріазольний фрагмент, створюють цікаве з наукового погляду хімічне різноманіття та є перспективними в галузі пошуку біологічно активних субстанцій.

Матеріали та методи. Як вихідну речовину використали теофілін. За допомогою реакцій алкілування, гідразінолізу, взаємодією з карбон дисульфідом із наступною гетероциклізацією за участю надлишку гідразин гідрату отримали 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофілін. Наступні стадії хімічного перетворення включали реакції алкілування галогеналканами, утворення азометинових сполук шляхом взаємодії з ароматичними альдегідами та реакції взаємодії з хлорангідридами ароматичних карбонових кислот. Структура одержаних сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектрофотометрії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією.

Результати. Синтезували S-алкілпохідні 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну, основи Шиффа та карбоксаміди, довели їхню будову та дослідили фізичні властивості. Синтезовані сполуки піддали докінговим дослідженням *in silico* для визначення

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207019>

UDC 547.748.3'792'367.057.022.03

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207019](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207019)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 176–181

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, physical-chemical properties, molecular docking.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 10.03.2020 // Revised: 27.03.2020 // Accepted: 06.04.2020

можливого впливу на кіназу анапластичної лімфоми з використанням ліганда 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу з використанням ліганда 3LD6, циклооксигеназу-2 з використанням ліганда 4Z0L, які отримали з Банку даних білків (PDB).

Висновки. Молекулярний докінг показав можливість синтезованих сполук впливати на активність кіназу анапластичної лімфоми, ланостерол 14- α -деметилази та циклооксигенази-2.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, теофілін, фізико-хімічні властивості, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 176–181

Синтез, строение и свойства производных 7'-((4-амино-5-тио-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина

А. С. Гоцуля, Е. Г. Кныш

Сочетание производных 1,2,4-триазола и теофиллина создает благодатную почву для получения биологически активных веществ. Применение этих гетероциклических систем позволяет использовать несложные методы химической модификации и доступные реагенты. Это обуславливает актуальность выбранного направления научных поисков.

Цель работы – исследование методов синтеза и изучение свойств гетероциклических систем, содержащих в своей структуре теофиллин и 1,2,4-триазольный фрагмент, создают интересное с научной точки зрения химическое разнообразие и являются перспективными в области поиска биологически активных субстанций.

Материалы и методы. Как исходное вещество использовали теофиллин. С помощью реакций алкилирования, гидразинолиза, взаимодействием с карбон дисульфидом с последующей гетероциклизацией с участием избытка гидразин гидрата получен 7'-((4-амино-5-тио-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллин. Следующие стадии химического превращения включали реакции алкилирования галогеналканами, образования азометиновых соединений путем взаимодействия с ароматическими альдегидами и реакции взаимодействия с хлорангидридами ароматических карбоновых кислот. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ^1H ЯМР-спектроскопии и ИК-спектрофотометрии. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричной и масс-спектрометрической детекцией.

Результаты. Синтезированы S-алкилпроизводные 7'-((4-амино-5-тио-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина, основания Шиффа и карбоксамиды, доказано их строение и исследованы физические свойства. Синтезированные соединения подвергнуты докинговым исследованиям *in silico* для определения возможного влияния на киназу анапластической лимфомы с использованием лиганда 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу с использованием лиганда 3LD6, циклооксигеназу-2 с использованием лиганда 4Z0L, которые получены из Банка данных белков (PDB).

Выводы. Молекулярный докиннг продемонстрировал возможность синтезированных соединений влиять на активность киназы анапластической лимфомы, ланостерол 14- α -деметилазы и циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, теофиллин, физико-химические свойства, молекулярный докиннг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 176–181

The combination of xanthine and 1,2,4-triazole fragments provides a promising direction in the search for biologically active substances. There are many examples to support this [7]. Thus, substances with analgesic, bronchodilatory and antituberculosis activity were found in this class of compounds.

Methods of combining these compounds involve the formation of a 1,2,4-triazole moiety using xanthine as the starting compound. The literature describes various approaches to the conditions of this transformation [7]. But determining the optimal conditions for this process remains relevant despite the advances in research in this direction.

Aim

The aim of our work was to search for promising compounds from the point of biological activity in a series of derivatives that combine heterocyclic fragments of theophylline and 1,2,4-triazole.

Materials and methods

The implementation of the experimental part of the work has been accompanied by the use of traditional methods of organic synthesis [2,4,8]. Melting points were determined

in open capillary tubes in a “MPA 100”. The elemental analysis (C, H, N) were performed through the “Elementar vario EL cube” analyzer. IR spectra (4000–400 cm^{-1}) were taken using “ALPHA FT-IR spectrometer”. ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe_4 as internal standard in $\text{DMSO}-d_6$ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Chemistry

In the primary stage, the synthesis of theophylline ester was performed using 2-chloroacetic acid, followed by hydrazinolysis and heterocyclization in excess of hydrazine. The formed thiols were used in the reactions of alkylation, synthesis of Schiff bases and carboxamides. The influence of the nature of the solvent and the duration of heating on the yield of the reaction products were investigated. Sodium salt, ester and hydrazide were prepared according to known methods [7]. Hydrazinolysis and subsequent heterocyclization carried out using traditional methods of organic synthesis. The resulting 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline

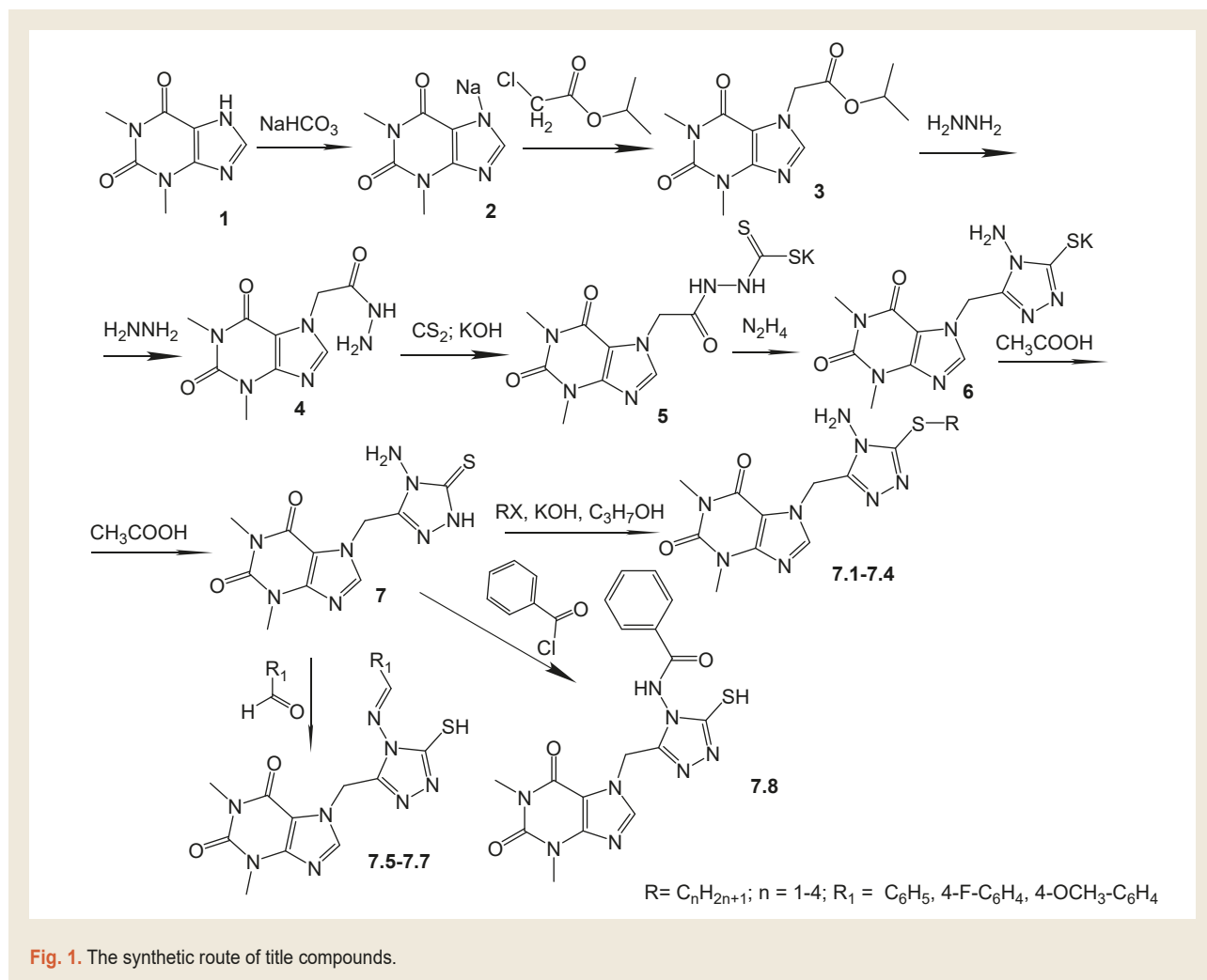


Fig. 1. The synthetic route of title compounds.

was used in *S*-alkylation and derivative reactions involving the amino group (Fig. 1).

7'-((4-Amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (7). 1 g (0.02 mol) N₂H₄·H₂O was added to a solution of 3.66 g (0.01 mol) of the potassium 2-(2-(theophylline-7-yl) acetyl)hydrazine-1-carbodithioate dissolved in 3 ml of water. The mixture was refluxed for 2 h, cooled, diluted with water and acidified with CH₃COOH. The product was crystallized from ethanol and isolated as a white solid.

Alkyl derivatives of 7'-((4-amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (7.1-7.4). To dissolved in 30 ml of propan-1-ol mixture of 0.005 mol of the thiol (7) and an equivalent amount of NaOH add also an equivalent amount of halogenalkane (iodomethane, iodoethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane). Heat for 2 h, cooled, the precipitate is filtered, washed with water and crystallized from methanol.

7'-((4-Arylideneamino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (7.5-7.7). The corresponding aldehyde (0.005 mol) and 4 drops of H₂SO₄ concentrated were added to the compound 7 (0.005 mol) in 1,4-dioxane (50 ml). The reaction mixture was refluxed for 8 h and then diluted with 50 ml of H₂O. The product was crystallized from ethanol.

N-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-3-thioxo-1,2,4-triazole-4-yl)benzamide (7.8). Benzoyl chloride (0.005 mol) was added to a mixture of compound 7 (0.005 mol) and triethylamine (0.7 ml, 0.005 mol) in tetrahydrofuran (50 ml). The reaction mixture was stirred for 10 h. The product was crystallized from ethanol.

Molecular docking

Molecular docking was performed to obtain structural information on the interaction of the synthesized compounds and the corresponding biological structure [5]. The X-ray crystal structures of the corresponding biological targets from the protein database (PDB-ID) in complex with the standard ligand were previously downloaded: kinases of anaplastic lymphoma in the complex of crizotinib (2XP2), lanosterol 14- α -demethylase with ketoconazole (3LD6), cyclooxygenase-2 with diclofenac (4Z0L). The ligands (crizotinib, ketoconazole, diclofenac) were previously removed from the primary structures. Carried out the joining of different ligands to the protein using AUTODOCK. The conformations of the ligand were analyzed in terms of energy, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between the ligand and

the receptor protein. A detailed analysis of the ligand-receptor interactions was performed and the final coordinates of the ligand and receptor were saved as pdb files. The binding energy (FEB) of all compounds was calculated.

Results

Optimal conditions were determined and 7'-((4-amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)-methyl)theophylline was synthesized and its new derivatives. The alkylation reactions, synthesis of Schiff bases and carboxamides were carried out with the synthesized thiols (Fig. 1) [2,4]. The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry and elemental analysis.

In obedience to the IR spectroscopic data of the compounds **7**, **7.5–7.8** the observation of C=S stretching bands at 1203–1217 cm⁻¹. Valence vibrations of bonds of C-H alkyl groups form bands in area 2935–2850 cm⁻¹. The synthesized compounds are also characterized by valence vibrations of the C=C bond of the aromatic rings at 1468–1453 cm⁻¹.

In the ¹H NMR spectra of compounds (**7.1–7.4**) protons of the S-alkyl fragments resonate in a strong field as a singlet, a triplet or a multiplet in area 3.17–0.97 ppm. Proton of the N=CH fragment forms a signal in the form of the singlet at 8.82–8.71 ppm. The signal in the spectrum of compound **7.8** at 8.09 ppm corresponds to the proton of the CONH fragment and resonates in the form of a singlet.

In the chromatographic mass spectra, individual peaks of the molecular ion and peaks of the fragment ions are recorded, which have a high intensity, which confirms the structure and identity of the compounds **7**, **7.1–7.8**.

7'-((4-Amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7**). Yield: 86 %, m. p. 243–245 °C; IR (cm⁻¹): 3437, 3282 (N-H); 2873 (C-H aliphatic); 1692, 1650 (C=O); 1539 (N-H), 1468, 1455 (C=C, C=N), 1217 (C=S); ¹H NMR, δ (ppm): 13.52 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.01 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H, NH₂), 7.93 (s, 1H, CH), 5.15 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.56 (s, 3H, N³-CH₃), 3.39 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₀H₁₂N₈O₂S: C, 38.96; H, 3.92; N, 36.34; S, 10.40. Found: C, 38.86; H, 3.93; N, 36.43; S, 10.37.

7'-((4-Amino-3-methylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.1**). Yield: 68 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3312, 3183 (N-H); 2865 (C-H aliphatic); 1694, 1653 (C=O); 1472, 1455 (C=C, C=N). ¹H NMR, δ (ppm): 7.96 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.02 (s, 2H, N⁷-CH₂), 5.34 (s, 2H, NH₂), 3.54 (s, 3H, N³-CH₃), 3.45 (s, 3H, N¹-CH₃), 2.68 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd. for C₁₁H₁₄N₈O₂S: C, 40.99; H, 4.38; N, 34.76; S, 9.95. Found: C, 40.88; H, 4.37; N, 34.85; S, 9.98.

7'-((4-Amino-3-ethylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.2**). Yield: 81 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3317, 3177 (N-H); 2865 (C-H aliphatic); 1697, 1648 (C=O); 1461, 1453 (C=C, C=N); ¹H NMR, δ (ppm): 7.98 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.27 (s, 2H, NH₂), 5.03 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.52 (s, 3H, N³-CH₃), 3.47 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.17 (m, 2H, S-CH₂-CH₃), 1.34 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H, S-CH₂-CH₃). Anal. calcd. for C₁₂H₁₆N₈O₂S: C, 42.85; H, 4.79; N, 33.31; S, 9.53. Found: C, 42.97; H, 4.78; N, 33.39; S, 9.50.

7'-((4-Amino-3-propylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.3**). Yield: 73 %, m. p. 201–203 °C; IR (cm⁻¹): 3319, 3173 (N-H); 1699, 1646 (C=O); 1468, 1455 (C=C, C=N); ¹H NMR, δ (ppm): 7.99 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.35 (s, 2H, NH₂), 5.00 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.55 (s, 3H, N³-CH₃), 3.42 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.77–1.74 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.06 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Anal. calcd. for C₁₃H₁₈N₈O₂S: C, 44.56; H, 5.18; N, 31.98; S, 9.15. Found: C, 44.67; H, 5.17; N, 31.98; S, 9.23.

7'-((4-Amino-3-butylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.4**). Yield: 69 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3318, 3175 (N-H); 1711, 1638 (C=O); 1459, 1451 (C=C, C=N); ¹H NMR, δ (ppm): 8.01 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.39 (s, 2H, NH₂), 4.98 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.51 (s, 3H, N³-CH₃), 3.44 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43–1.39 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Anal. calcd. for C₁₄H₂₀N₈O₂S: C, 46.14; H, 5.53; N, 30.88; S, 8.80. Found: C, 46.03; H, 5.52; N, 30.82; S, 8.82.

7'-((4-(Benzylideneamino)-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.5**). Yield: 79%, m. p. 224–226 °C; IR (cm⁻¹): 3097 (C-H Ar); 1683, 1646 (C=O); 1468, 1453 (C=C, C=N), 1208 (C=S), 685 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.54 (s, 1H, N²-H, triazole), 9.83 (s, 1H, SH), 8.71 (s, 1H, N=CH), 8.06 (s, 1H, C⁸H theophylline), 7.42 – 7.33 (m, 5H, C₆H₅), 5.11 (s, 2H, N⁷-CH₂), 4.65 (s, 2H, CH₂), 3.50 (s, 3H, N³-CH₃), 3.42 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₇H₁₆N₈O₂S: C, 51.51; H, 4.07; N, 28.27; S, 8.09. Found: C, 51.64; H, 4.06; N, 28.34; S, 8.07.

7'-((3-Thio-4-((4-methoxybenzylidene)amino)-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.6**). Yield: 71 %, m. p. 235–237 °C; IR (cm⁻¹): 3092 (C-H Ar); 1699, 1641 (C=O); 1595, 1474, 1453 (C=C, C=N), 1203 (C=S), 790 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.57 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.82 (s, 1H, N=CH), 8.03 (s, 1H, C⁸H theophylline), 7.61 – 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2,6, C₆H₄OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-3,5, C₆H₄OCH₃), 4.88 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.82 (s, 3H, C₆H₄OCH₃), 3.41 (s, 3H, N³-CH₃), 3.22 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₈H₁₈N₈O₃S: C, 50.70; H, 4.25; N, 26.28; S, 7.52. Found: C, 50.58; H, 4.26; N, 26.22; S, 7.54.

7'-((4-(4-Fluorobenzylideneamino)-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline (**7.7**). Yield: 68 %, m. p. 222–224 °C; IR (cm⁻¹): 3097 (C-H Ar); 1683, 1646 (C=O); 1591, 1468, 1453 (C=C, C=N), 1208 (C=S), 695 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.53 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.75 (s, 1H, N=CH), 8.04 (s, 2H, C⁸H theophylline), 7.62 (t, 2H, H-2,6, C₆H₄F), 7.07 (t, 2H, H-3,5, C₆H₄F), 4.93 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.52 (s, 3H, N³-CH₃), 3.43 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₇H₁₅FN₈O₂S: C, 49.27; H, 3.65; N, 27.04; S, 7.74. Found: C, 49.41; H, 3.66; N, 26.96; S, 7.72.

N-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-3-thio-1,2,4-triazole-4-yl)benzamide (**7.8**). Yield: 63 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3097 (C-H Ar); 1687, 1642 (C=O); 1465, 1448 (C=C, C=N), 1209 (C=S), 713, 689 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.56 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.09 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, C⁸H theophylline), 7.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2,6, C₆H₅), 7.56

(t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4, C_6H_5), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3,5, C_6H_5), 5.01 (s, 2H, N^7-CH_2), 3.41 (s, 3H, N^3-CH_3), 3.22 (s, 3H, N^1-CH_3). Anal. calcd. for $C_{17}H_{16}N_8O_3S$: C, 49.51; H, 3.91; N, 27.17; S, 7.77. Found: C, 49.37; H, 3.92; N, 27.09; S, 7.79.

The methodology for rational drug development involves the use of molecular docking. Docking experiments of synthesized compounds (**7**, **7.1–7.8**) with the 2XP2 (ALK tyrosine kinase receptor) receptor revealed that compound **7.8** is the most active with a calculated binding energy of 8.1 kcal/mol (Table 1) [3,6,8–10].

Analysis of complexes of synthesized compounds with anaplastic lymphoma kinase showed the participation of the following amino acid residues: A: ASP 1203, A: ALA 1148, A: ARG 1253, A: VAL 1130, A: LEU 1122, A: LEU 1198, A: LEU 1256 (Fig. 2).

The next stage is reaching at the base of the specified disparity of synthesizing compounds to the site of the enzyme's link cyclooxygenase-2 (COX-2) (Table 2) [9]. Visualization of the interaction of the most active compound (**7**) with the center of COX-2 allowed to establish that it has a hydrogen bond with the amino acid residue D: TYR 3355, in addition, three pi-alkylhydrophobic interactions with D: LEU 3531, D: 3523, D: 3352.

Docking of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives and reference compound (ketoconazole) against the generated homology model for lanosterol-14 α -demethylase was carried out (Table 3) [9].

Analysis of the complex of the most active compound with lanosterol-14 α -demethylase showed interactions with the following amino acid residues: B: His 447, B: TYR 131, B: ILE 377, B: ILE 379, B: PRO 376, B: MET 487.

Table 1. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with anaplastic lymphoma kinase (2XP2)

N	* E_{min} ¹ kcal/mol	N	* E_{min} ¹ kcal/mol	N	* E_{min} ¹ kcal/mol
7	-6.8	7.3	-7,1	7.6	-8,0
7.1	-6,7	7.4	-7,8	7.7	-7,9
7.2	-7,0	7.5	-7,9	7.8	-8,1
Crizotinib	-9,4				

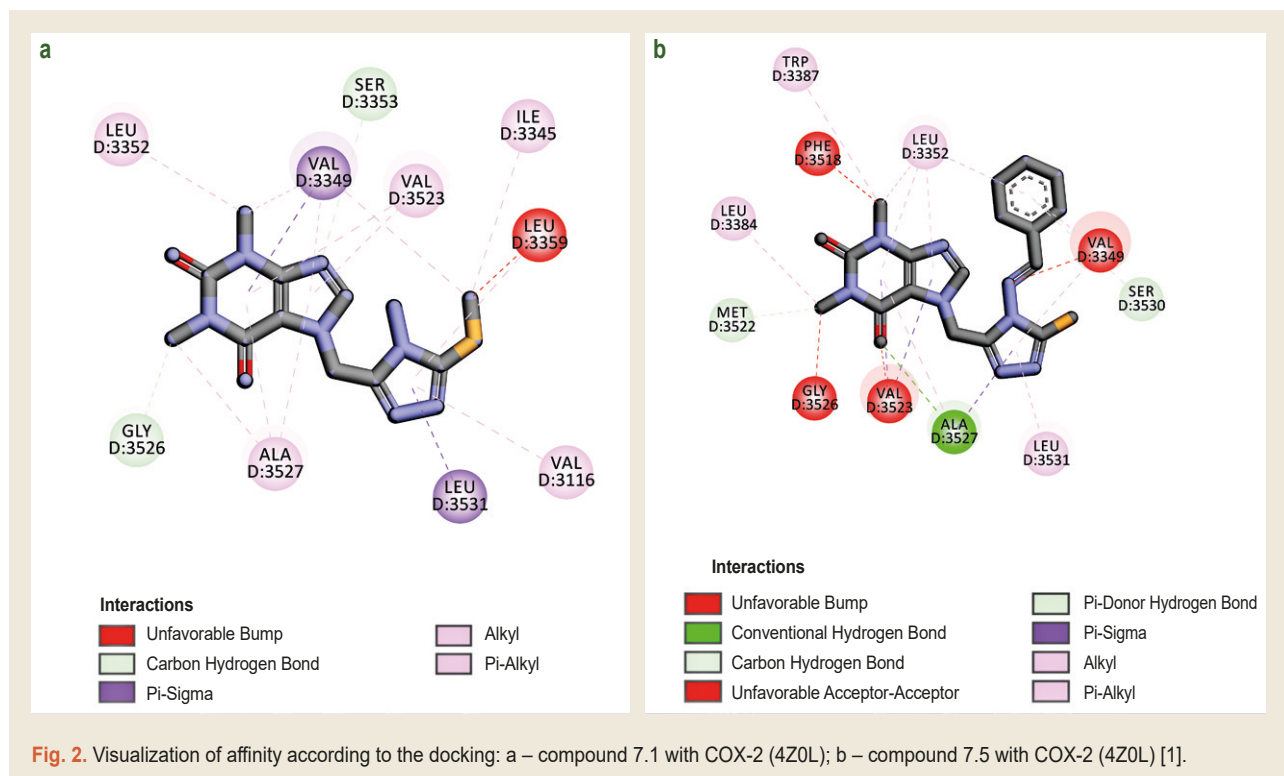
* E_{min} ¹: The minimum energy of complex formation, kcal/mol.

Table 2. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with COX-2 (4Z0L)

N	E_{min} ¹ kcal/mol	N	E_{min} ¹ kcal/mol	N	E_{min} ¹ kcal/mol
7	-7,3	7.3	-3,6	7.6	-1,6
7.1	-5,1	7.4	-6,0	7.7	-2,7
7.2	-4,9	7.5	-2,3	7.8	-0,4
Diclofenac	-6,6				

Table 3. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with lanosterol-14 α -demethylase (3LD6)

N	E_{min} ¹ kcal/mol	N	E_{min} ¹ kcal/mol	N	E_{min} ¹ kcal/mol
7	-7.4	7.3	-8.5	7.6	-9.8
7.1	-7.5	7.4	-8.7	7.7	-9.5
7.2	-8.0	7.5	-9.4	7.8	-9.6
Ketoconazole	-10.1				



Discussion

The results of molecular docking using three classes of substances demonstrate the different nature of the interactions of synthesized substances with amino acid residues anaplastic lymphoma kinase (2XP2), COX-2 (4Z0L) and lanosterol-14 α -demethylase (3LD6).

Amino acid modification of the starting molecule led to an increase in the number of hydrogen chemical bonds and hydrophobic interactions with anaplastic lymphoma kinase (2XP2) and lanosterol-14 α -demethylase (3LD6).

The appearance of an alkyl substituent for Sulfur of synthesized substances may be justified in planning further studies related to the search for inhibitors COX-2.

Conclusions

1. An universal method for the preparation of *S*-alkyl derivatives of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline was developed. It was found that the highest yield of the products of this chemical transformation was observed in propan-1-ol medium and heated for two hours.

2. The synthesis was substantiated and the peculiarities of the formation of reactions were established of the Schiff bases and carboxamides based on 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline. The most suitable solvent for synthesis of the Schiff bases was 1,4-dioxane, for carboxamides – tetrahydrofuran.

3. The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, IR and LC-MS spectra, elemental analysis.

4. The prospect of studying the antifungal activity of the synthesized compounds based on the use of molecular docking has been shown.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand classes of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the RDW 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 action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

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

Information about authors:

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

Knysh Ye. H., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

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

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, 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] Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287* [Software]. <http://www.3dsbiovia.com/>
- [2] Boraie, A. T. A., El Ashry, E. S. H., & Duerkop, A. (2016). Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0165-0>
- [3] ChemAxon. (2015). *MarvinSketch, Version 6.3.0*. [Software]. <http://www.chemaxon.com>
- [4] El-Shaieb, K. M., Mohamed, A. H., & Abdel-latif, F. F. (2019). Investigation of the reactivity of 4-amino-5-hydrazineyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol towards some selected carbonyl compounds: synthesis of novel triazolotriazine-, triazolotetrazine-, and triazolophthalazine derivatives. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 74(11-12), 847-855. <https://doi.org/10.1515/znb-2019-0140>
- [5] 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>
- [6] Kaur, R., Dwivedi, A. R., Kumar, B., Kumar, V. Recent (2016). Developments on 1,2,4-triazole nucleus in anticancer compounds. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(4), 465-489. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150819121106>
- [7] Gotsulya, A. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., Knyazevich, P. S. (2015). Synthesis and physical-chemical research of 7'-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline carbonyl derivatives. *Zaporozhye Medical Journal*, (3), 103-107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.3.44510>
- [8] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Abbas Bukhari, S. N., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.024>
- [9] Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. <http://www.pdb.org>
- [10] Filimonov, D. A., Druzhilovskiy, D. S., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Dmitriev, A. V., Pogodin P. V., & Poroikov, V. V. (2018). Komp'yuternoe prognozirovaniye 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>



Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

A. S. Hotsulia^{A,C,E,F}, S. O. Fedotov^{*B,C,D}

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

Increased attention to thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives is determined by the extensive structural modification capabilities of heterocyclic system derivatives and their high pharmacological potential. Synthesis of new molecules containing, along with the 1,2,4-triazole moiety, thiadiazole is a promising trend in the field of biologically active substances.

The aim of this work was to study the reaction of nucleophilic substitution of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione with haloalkanes and to establish the structure of the obtained compounds.

Materials and methods. Thiosemicarbazide was used as the key starting reagent. As a result of the reaction of the starting material with carbon disulfide in dimethylformamide, a thione was obtained which was further reacted with the *iso*-propyl ester of the chloroethane acid. The resulting ester was used for further transformations using hydrazinolysis reaction, nucleophilic addition, and intramolecular alkaline heterocyclization. The alkyl derivatives of the obtained 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were synthesized by reaction with bromoalkanes, in an alcohol medium with an equimolar amount of alkali. The structure of the synthesized compounds was confirmed by modern physical-chemical methods of analysis: ¹H NMR spectroscopy, IR spectrophotometry, and elemental analysis data. The individuality of substances was established by means of high-performance liquid chromatography.

Results. The method of obtaining 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione has been optimized. The optimal conditions for the synthesis S-alkyl derivatives of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were determined. The structure of the synthesized compounds was established and their physical properties were investigated.

Conclusions. A number of S-alkyl derivatives of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were obtained and their structure was confirmed by modern physical-chemical methods of analysis.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Увага до похідних тіадіазолу та 1,2,4-тріазолу зумовлена широкими можливостями структурної модифікації похідних цих гетероциклічних систем та їхнім високим фармакологічним потенціалом. Синтез нових молекул, що містять тіадіазол поряд із фрагментом 1,2,4-тріазолу, – перспективний напрям у галузі створення біологічно активних субстанцій.

Мета роботи – вивчення реакції нуклеофільного заміщення 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону за участю галогеналканів і встановлення структури одержаних сполук.

Матеріали та методи. Як ключовий вихідний реагент використали тіосемікарбазид. У результаті реакції взаємодії вихідної речовини з карбон дисульфідом у середовищі диметилформаміду отримали тіон, який надалі піддали взаємодії з *ізо*-пропіловим естером кислоти хлоретанової. Естер, що одержали, застосували для наступних перетворень, використовуючи реакції гідразинолізу, нуклеофільного приєднання та внутрішньомолекулярної лужної гетероциклізації. Алкілпохідні 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону синтезовані взаємодією з бромалканами за наявності еквімолекулярної кількості луку у спиртовому середовищі. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу: ¹H ЯМР спектроскопії, ІЧ-спектрофотометрії та даними елементного аналізу. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. Оптимізували методику одержання 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіона. Визначили оптимальні умови синтезу S-алкілпохідних 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, встановили будову синтезованих сполук і дослідили їхні фізичні властивості.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207062>

UDC 547.792'211'532.024.03/.04.057

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207062](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 182–186

Key words: 5-aminothiadiazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 12.02.2020 // Revised: 27.04.2020 // Accepted: 04.05.2020

Висновки. Отримали ряд S-алкілпохідних 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, структуру яких підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Ключові слова: 5-амінотіадіазол, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 182–186

Синтез и свойства 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона и его некоторых S-производных

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Повышенное внимание к производным тиадиазола и 1,2,4-триазола определяется широкими возможностями структурной модификации производных этих гетероциклических систем и их высоким фармакологическим потенциалом. Синтез новых молекул, содержащих тиадиазол наряду с фрагментом 1,2,4-триазола, – перспективное направление в области создания биологически активных субстанций.

Цель работы – изучение реакции нуклеофильного замещения 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона при участии галогеналканов, а также установление структуры полученных соединений.

Материалы и методы. В качестве ключевого исходного реагента использован тиосемикарбазид. В результате реакции взаимодействия исходного вещества с карбон дисульфидом в среде диметилформамида получен тион, который подвергали взаимодействию с *изо*-пропиловым эфиром кислоты хлорэтановой. Полученный эфир использован для дальнейших преобразований с использованием реакций гидразинолиза, нуклеофильного присоединения и внутримолекулярной щелочной гетероциклизации. Алкилпроизводные полученного 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона синтезированы взаимодействием с бромалканами в присутствии эквимолекулярного количества щелочи в спиртовой среде. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов анализа: ¹H ЯМР спектроскопии, ИК-спектрофотометрии и данными элементного анализа. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Оптимизирована методика получения 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона. Определены оптимальные условия синтеза S-алкилпроизводных 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, установлено строение синтезированных соединений и исследованы их физические свойства.

Выводы. Получен ряд S-алкилпроизводных 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, структура которых подтверждена с помощью современных физико-химических методов анализа.

Ключевые слова: 5-аминотиадиазол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 182–186

It is known that derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole have a broad spectrum of pharmacological activities such as analgesic, antimicrobial, anti-inflammatory, antiviral, anticonvulsant, and antidepressant activity [2,6,13]. Special attention is paid to studying antimicrobial, anticonvulsant and antidepressant properties of these heterocycles. Nowadays, microbial infections are resistant to an antibiotic. That's why it is one of the biggest problems, which threaten human health and the quality of life [10,12]. Infectious diseases are one of the main causes of a large number of deaths [4,11,15]. It is common knowledge that more efficient antimicrobial compounds can be synthesized by combining two or more biologically active heterocyclic systems in a single molecular framework [1,3,8].

Aim

The purpose of the work was to study the reaction of nucleophilic substitution of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione with haloalkanes and to establish the structure of the obtained compounds.

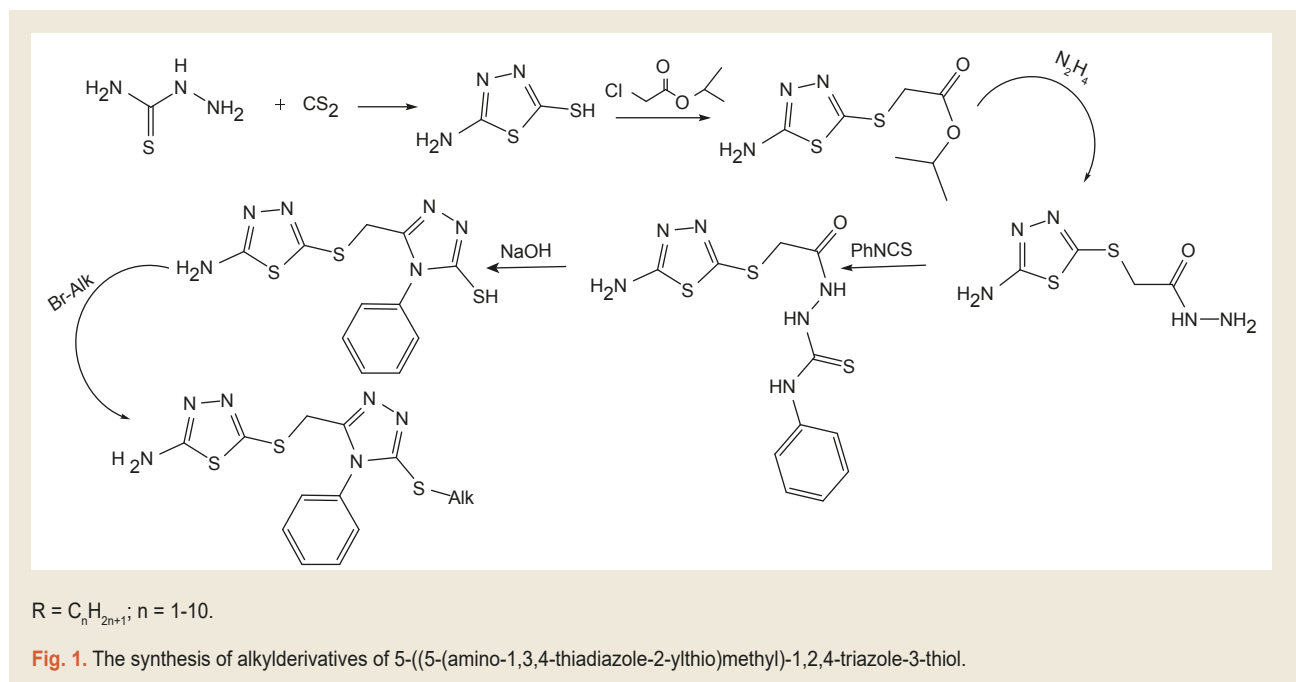
Materials and methods

Thiosemicarbazide was used as a key starting reagent. As a result of reaction with carbon disulfide in a dimethylforma-

midium, 1,2,4-triazole-3-thione was obtained. It was subsequently reacted with isopropyl ether of chloroethanoic acid. The resulting ester was used in reactions of hydrazinolysis, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate and intramolecular alkaline heterocyclization with acidification of the medium to neutral [5,7].

The modern analysis methods were used to establish the structure and confirm the purity of the obtained compounds. Melting points were established in open capillary tubes using “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N, S) was realized by the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectra (a frequency range 4000 – 400 cm⁻¹) were obtained on the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ¹H NMR spectra (at 400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe₄ as internal standard in DMSO-*d*₆ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the “Agilent 1260 Infinity HPLC” fitted with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)) [9,14].

S-alkyl derivatives of 5-((5-(amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione (table 1). To a previously obtained solution of 0.005 mol sodium hydroxide and 0.005 mol of 5-((5-(amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)



methyl)-1,2,4-triazole-3-thione in 30 ml propan-2-ol was added an equivalent amount of alkylation reagent bromoalkanes. The mixture was boiled for two hours and cooled. Than white crystalline substances were crystallized from methanol (*Fig. 1*) [16].

Results

The synthesis of the number *S*-substituted 1,2,4-triazole has been carried out. The synthesis process for alkyl derivatives of 5-((5-(amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol is presented in *Fig. 1*. The establishment of optimal reaction conditions was carried out in carbinol with NaOH, at various temperatures of the reaction mass and chemical process time. The purity of the new compounds was confirmed in acceptable mistakes interval by elemental analyses, and their identities were confirmed by ¹H NMR and IR spectra.

5-(((5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (2.1). Yield: 73 %; m. p.: 216-218 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 12.71(s, 1H, SH) 7.54 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.40 (t, 1H, C₆H₅), 7.32 (t, 1H, C₆H₅), 6.90 (t, 1H, C₆H₅), 5.26 (s, 2H, H₂N), 4.14 (s, 2H, S-CH₂). Analytical calculated (%) for C₁₁H₁₀N₆S₃: C, 40.98; H, 3.13; N, 26.06; S, 29.83. Found: C, 41.06; H, 3.12; N, 26.00; S, 29.89.

5-(((5-Methylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.2). Yield: 81 %; m. p.: 195-197 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.52 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.38 (t, 1H, C₆H₅), 7.31 (t, 1H, C₆H₅), 6.93 (t, 1H, C₆H₅), 5.28 (s, 2H, H₂N), 4.67 (s, 2H, S-CH₂), 2.70 (s, 3H, S-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₂H₁₂N₆S₃: C, 42.84; H, 3.59; N, 24.98; S, 28.59. Found: C, 42.75; H, 3.60; N, 25.03; S, 28.52.

5-(((5-Ethylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.3). Yield: 83 %; m. p.: 192-194 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.50 (dd, $J=7.7$

Hz, 2H, C₆H₅), 7.40 (t, 1H, C₆H₅), 7.32 (t, 1H, C₆H₅), 6.87 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N) 4.69 (s, 2H, S-CH₂), 3.25 (t, 2H, S-CH₂-CH₃), 1.40 (t, 3H, S-CH₂-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₃H₁₄N₆S₃: C, 44.55; H, 4.03; N, 23.98; S, 27.45. Found: C, 44.46; H, 4.02; N, 24.03; S, 27.39.

5-(((4-Phenyl-5-propylthio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.4). Yield: 77 %; m. p.: 185-187 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.55 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.37 (t, 1H, C₆H₅), 7.30 (t, 1H, C₆H₅), 6.90 (t, 1H, C₆H₅), 5.21 (s, 2H, H₂N), 4.66 (s, 2H, S-CH₂), 3.16 (t, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.71-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.05 (t, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₄H₁₆N₆S₃: C, 46.13; H, 4.42; N, 23.06; S, 26.39. Found: C, 46.22; H, 4.43; N, 23.01; S, 26.34.

5-(((5-Butylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.5). Yield: 73 %; m. p.: 179-181 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.53 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.35 (t, 1H, C₆H₅), 7.31 (t, 1H, C₆H₅), 6.88 (t, 1H, C₆H₅), 5.25 (s, 2H, H₂N), 4.69 (s, 2H, S-CH₂), 3.13 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.68-1.65 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.41-1.37 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.95 (t, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₅H₁₈N₆S₃: C, 47.59; H, 4.79; N, 22.20; S, 25.41. Found: C, 47.50; H, 4.78; N, 22.16; S, 25.45.

5-(((5-Pentylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.6). Yield: 75 %; m. p.: 175-173 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.51 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.41 (t, 1H, C₆H₅), 7.29 (t, 1H, C₆H₅), 6.92 (t, 1H, C₆H₅), 5.23 (s, 2H, H₂N), 4.67 (s, 2H, S-CH₂), 3.09 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.72-1.65 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.38-1.34 (m, 4H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.86 (t, 2H, S-(CH₂)₄-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₆H₂₀N₆S₃: C, 48.95; H, 5.14; N, 21.41; S, 24.50. Found: C, 49.01; H, 5.13; N, 21.38; S, 24.54.

5-(((5-Hexylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.7). Yield: 77 %; m. p.: 180-178 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.56 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.38 (t, 1H, C₆H₅), 7.30 (t, 1H, C₆H₅), 6.90 (t, 1H, C₆H₅), 5.26 (s, 2H, H₂N), 4.69 (s, 2H, S-CH₂), 3.15 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.67-1.63 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.31-1.26 (m, 6H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.92-0.86 (m, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₇H₂₂N₆S₃: C, 50.22; H, 5.45; N, 20.67; S, 23.66. Found: C, 50.31; H, 5.46; N, 20.63; S, 23.61.

5-(((5-Heptylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.8). Yield: 72 %; m. p.: 171-169 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.52 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.36 (t, 1H, C₆H₅), 7.32 (t, 1H, C₆H₅), 6.88 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N), 4.67 (s, 2H, S-CH₂), 3.17 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.72-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.35-1.25 (m, 8H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₄-CH₃), 0.91-0.88 (m, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₈H₂₄N₆S₃: C, 51.40; H, 5.75; N, 19.98; S, 22.87. Found: C, 51.30; H, 5.76; N, 19.94; S, 22.82.

5-(((5-Octylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.9). Yield: 75 %; m. p.: 163-161 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.50 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.39 (t, 1H, C₆H₅), 7.35 (t, 1H, C₆H₅), 6.91 (t, 1H, C₆H₅), 5.21 (s, 2H, H₂N), 4.70 (s, 2H, S-CH₂), 3.20 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.72-1.64 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.29-1.23 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.91-0.86 (m, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₉H₂₆N₆S₃: C, 52.50; H, 6.03; N, 19.34; S, 22.13. Found: C, 52.41; H, 6.04; N, 19.30; S, 22.17.

5-(((5-Nonylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.10). Yield: 70 %; m. p.: 167-165 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.54 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.42 (t, 1H, C₆H₅), 7.32 (t, 1H, C₆H₅), 6.88 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N), 4.67 (s, 2H, S-CH₂), 3.19 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.73-1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.34-1.23 (m, 12H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₆-CH₃), 0.87-0.81 (m, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃). Analytical calculated (%) for C₂₀H₂₈N₆S₃: C, 53.54; H, 6.29; N, 18.73; S, 21.44. Found: C, 53.64; H, 6.27; N, 18.77; S, 21.39.

5-(((5-Decylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.11). Yield: 67 %; m. p.: 161-159 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.51 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.37 (t, 1H, C₆H₅), 7.29 (t, 1H, C₆H₅), 6.91 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N), 4.69 (s, 2H, S-CH₂), 3.11 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 1.73-1.70 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.34-1.30 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.27-1.22 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.93-0.83 (m, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃). Analytical calculated (%) for C₂₁H₃₀N₆S₃: C, 54.51; H, 6.54; N, 18.16; S, 20.79. Found: C, 54.40; H, 6.53; N, 18.20; S, 20.83.

Discussion

Analyzing the results of spectral studies, it should be noted that the ¹H NMR spectra of the substances obtained correspond to the above formulas. Thus, the spectrum of

5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol is characterized by characteristic chemical shifts of protons. The protons of the free amino group (-NH₂) appear as a two-proton singlet at 5.26 ppm. The presence of a singlet at δ 12.71 may be due to the proton SH, indicating that compound 2.1 existed as a thiol tautomeric form in solution. The protons of the S-alkyl moiety are fixed in the expected magnetic field, and their parameters correspond to the literature.

For example, the proton signals of a methyl group are expressed in 2.70 as a singlet (2.2). Increasing the length of the alkyl chain causes the proton signals to shift in the direction of a stronger field. Thus, the proton signals of the methyl moiety (2.2–2.11) gradually changed to 0.83 ppm; the proton signals of the methylene moiety were observed in the strong field in the form of triplets (3.25–3.11) or multiplets (1.42–1.21 ppm, 1.75–1.65 ppm). In the field of absorption of aromatic protons, there are signals in the form of multiplets (7.87–7.54 ppm).

The IR spectra of the synthesized compounds (2.1–2.11) show characteristic absorption bands that reflect the valence or deformation vibrations of the structural elements of the molecule: 3473–3419 cm⁻¹ (amino groups), 3346–3293 cm⁻¹ (amino groups), 1612–1578 cm⁻¹ (amino groups). In the IR-spectrum of synthesized alkyl derivatives (2.2–2.11) observe deformation vibrations of alkyl groups in ranges from 645 cm⁻¹ to 1390 cm⁻¹ and H-C-H fragment in a narrow area of frequency 1485–1360 cm⁻¹.

In the mass spectrum, there are molecular ion peaks and fragment ion peaks that confirm this structure.

Conclusions

Using the appropriate bromalkanes as alkylating agents (bromopropane, bromobutane, bromopentane, bromohexane, bromoheptane, bromooctane, bromonan, bromodecane), the reaction of nucleophilic substitution of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol was investigated. 11 new compounds were obtained. The structure was confirmed by complex modern physical-chemical methods of analysis (elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy, IR spectrometry), and their individuality was proved with chromatographic mass spectrometry.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line and identify among them promising biologically active compounds.

Funding

The research is carried out within the RDW 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 action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

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

Information about authors:

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

Fedotov S. O., 5th year Student of the Pharmaceutical Faculty № 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

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

Федотов С. О., студент 5 курсу І фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

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

Федотов С. О., студент 5 курса I фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Abdelriheem, N. A., Mohamed, A. M. M., & Abdelhamid, A. O. (2017). Synthesis of Some New 1,3,4-Thiadiazole, Thiazole and Pyridine Derivatives Containing 1,2,3-Triazole Moiety. *Molecules*, 22(2), Article 268. <https://doi.org/10.3390/molecules22020268>
- [2] Altintop, M. D., Can, O. D., Ozkay, U. D., & Kaplancikli, Z. A. (2016). Synthesis and Evaluation of New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antinociceptive Agents. *Molecules*, 21(8), Article 1004. <https://doi.org/10.3390/molecules21081004>
- [3] Castelino, P. A., Dasappa, J. P., Bhat, K. G., Joshi, S. A., & Jalalpure, S. (2016). Some novel Schiff bases of 1,2,4 triazole bearing haloarene moiety-synthesis and evaluation of antituberculosis properties and neutrophil function test. *Medicinal Chemistry Research*, 25(1), 83-93. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1461-2>
- [4] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Abbas Bukhari, S. N., Abdela-zeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.024>
- [5] Hotsulia A. S., Fedotov S. O. (2019). Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), P. 245-249. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184170>
- [6] Kucukguzel, S. G., & Cikla-Suzgun, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [7] Li, Y. S., Tian, H., Zhao, D. S., Hu, D. K., Liu, X. Y., Jin, H. W., Song, G. P., & Cui, Z. N. (2016). Synthesis and bioactivity of pyrazole and triazole derivatives as potential PDE4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(15), 3632-3635. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.002>
- [8] Oh, T., Hayat, F., Yoo, E., Cho, S. N., Sheen, Y. Y., Kim, D. K., & Choo, H. Y. P. (2015). Antitubercular Activities of the Novel Synthesized 1,2,4-Triazole Derivatives. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 36(1), 43-51. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10009>
- [9] Olesiejuk, M., Kudelko, A., Swiatkowski, M., & Kruszynski, R. (2019). Synthesis of 4-Alkyl-4H-1,2,4-triazole Derivatives by Suzuki Cross-Coupling Reactions and Their Luminescence Properties. *Molecules*, 24(3), Article 652. <https://doi.org/10.3390/molecules24030652>
- [10] Rao, D. V. N., Prasad, A. R. G., Spoorthy, Y. N., Rao, D. R., & Ravindranath, L. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(5), 590-595. <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [11] Saidov, N. B., Kadamov, I. M., Georgiyants, V. A., & Taran, A. V. (2014). Planning, Synthesis, and Pharmacological Activity of Alkyl Derivatives of 3-Mercapto-4-Phenyl-5-Arylaminoethyl-1,2,4-Triazole-(4H). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(11), 581-585. <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1011-0>
- [12] Sayed, S., Khalil, M., & Raslan, M. (2014). Synthesis of pyrazole, 1,3-dithiolan and thiophene derivatives pendant to thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole moiety. *European journal of chemistry*, 5(2), 356-362. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.5.2.356-362.1022>
- [13] Seelam, N., Shrivastava, S. P., Prasanthi, S., & Gupta, S. (2016). Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20(4), 411-418. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.11.011>
- [14] Singh, R., Kashaw, S., Mishra, V., Mishra, M., Rajoriya, V., & Kashaw, V. (2018). Design and synthesis of new bioactive 1,2,4-triazoles, potential antitubercular and antimicrobial agents. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 80(1), 36-45. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000328>
- [15] Szulczyk, D., Tomaszewski, P., Jozwiak, M., Koziol, A. E., Lis, T., Collu, D., Iuliano, F., & Struga, M. (2017). Synthesis and Biological Activities of Ethyl 2-(2-pyridylacetate) Derivatives Containing Thiourea, 1,2,4-triazole, Thiadiazole and Oxadiazole Moieties. *Molecules*, 22(3), Article 409. <https://doi.org/10.3390/molecules22030409>
- [16] Tatar, E., Kucukguzel, S. G., Karakus, S., De Clercq, E., Andrei, G., Snoeck, R., Pannecouque, C., Oktem Okullu, S., Unubol, N., Kocagoz, T., Kalayci, S., Sahin, F., & Kucukguzel, I. (2015). Synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives from L-methionine as antituberculosis and antiviral agents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19(2), 88-102.



Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

О. В. Вельчинська*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Під час цілеспрямованого пошуку активних субстанцій серед піримідинів з ароматичними властивостями використовують найпоширеніші шляхи їхньої хімічної модифікації, як-от реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення. Антиметаболіти піримідинового обміну як преформовані сполуки в низці біосинтетичних процесів, які гальмують пухлинний ріст, є одним з об'єктів найуспішніших і найбільш перспективних напрямів пошуку високоефективних протипухлинних засобів.

Мета роботи – вивчення реакційної здатності сполуки N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу до реакцій алкілювання з алкілюючими агентами різної хімічної будови для розширення кола її оригінальних похідних із потенційною біологічною активністю.

Матеріали та методи. Дослідження виконали, застосовуючи методи органічного синтезу, фізичні та інструментальні методи аналізу органічних сполук (¹H-ЯМР-спектроскопія, газорідинна хроматографія з УФ-детектуванням, ІЧ-спектрометрія, елементний аналіз).

Результати. Синтезували нові алкіл похідні N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю, які отримані на основі N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу та алкілюючих агентів різної хімічної будови: йодистий метил, диметилсульфат у лужному середовищі, етилен, ацетилен, етиленоксид. Встановили, що алкілювання йодистим метилом або диметилсульфатом у лужному середовищі призводить до утворення продуктів заміщення за атомом Карбону С⁽⁵⁾. Реакції алкілювання етиленом, ацетиленом, етиленоксидом мають аналогічний перебіг. Напрямо алкілювання підтверджено даними ¹H-ЯМР-спектроскопії. Раніше встановили, що структурні аналоги синтезованих сполук можна успішно використовувати для створення молекулярних сумішей з бактерійними лектинами 102 та 668 як найбільш активними продуцентами позаклітинних лектинів. Наприклад, біс-похідна N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу у складі молекулярної суміші з бактерійним лектином 102, який є неактивною компонентою на лімфосаркомі Плісса, проявляє протипухлинний ефект до 48,0 % на цьому штамі пухлини. При заміні у складі молекулярної суміші лектинової компоненти, а саме лектину 102 на лектин 668, на лімфосаркомі Плісса зареєстрували більший процент гальмування росту пухлини: відсоток гальмування росту пухлини змінився з 48,0 до 50,0 при дозі 24,0 мг/кг (препарат порівняння 5-ФУ: гальмування росту лімфосаркоми Плісса – 55,0 %).

Висновки. Синтезовані похідні вихідного N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацилу дадуть можливість розширити коло об'єктів для пошуку оригінальних біологічно активних речовин із потенційною протипухлинною активністю, яка обґрунтовано прогнозується внаслідок наявності в синтезованих молекулах відповідних фармакофорів та отримання позитивних результатів щодо протипухлинної активності у попередньо синтезованих структурних аналогів вихідної хімічної сполуки.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

O. V. Velchynska

The most common ways of their chemical modification are used namely, electrophilic and nucleophilic substitution reactions during the purposeful search for active substances among pyrimidines with aromatic properties. Antimetabolites of pyrimidine metabolism are one of the objects of the most successful and promising areas of search for highly effective antitumor drugs.

The aim of the work was the purposeful search for biologically active substances by carrying out alkylation reactions on the heterocyclic nucleus.

Materials and methods. Methods of organic synthesis, physical and instrumental methods of analysis of organic compounds (NMR-spectroscopy ¹H, gas-liquid chromatography with UV-detection, IR-spectrometry, elemental analysis).

Results. Objects of the study were new alkyl derivatives of N(1)-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil which synthesized on the basis of N(1)-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil and alkylating agents of different chemical structure: methyl iodide, dimethyl sulfate in alkaline medium, ethylene, acetylene, ethylene oxide. In the course of this work, we investigated the range of chemical properties of the synthesized substances on the example of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil (I), in particular the ability to engage in a variety of substitution reactions, namely, alkylation reactions across a heterocyclic nucleus to produce new biologically active derivatives. As a result of the transformations, a number of derivatives were obtained – compounds II-V. Thus, alkylation with methyl iodide or dimethyl sulfate in an alkaline medium led to the formation of carbon atom C⁽⁵⁾ substitution products (Compound II). The reactions of alkylation with

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207064>

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207064](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207064)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 187–193

Ключові слова: урацил, алкілювання, електрофільне заміщення, протипухлинна активність, лімфосаркома Плісса.

*E-mail: Elena_wvu@ukr.net

Надійшла до редакції: 24.02.2020 // Після доопрацювання: 30.04.2020 // Прийнято до друку: 13.05.2020

ethylene (compound III), acetylene (compound IV), and ethylene oxide (compound V) were similar. It had previously been established that the structural analogs of the synthesized compounds can be successfully used to create molecular mixtures with bacterial lectins 102 and 668 as the most active products of extracellular lectins. For example, the bis-derivative of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil (I) as part of a molecular mixture with bacterial lectin 102, which was the inactive component on lymphosarcoma Plissa, exhibits antitumor effect of up to 48.0 % on the specified tumor strain. It was found that when replacing of lectin's component at the molecular mixture, namely, lectin 102 on lectin 668, for lymphosarcoma Plissa registered higher % of inhibition of tumor growth: % of inhibition of tumor growth changed from 48.0 to 50.0 at a dose of 24.0 mg/kg (for comparison preparation 5-FU: growth inhibition of lymphosarcoma Plissa was – 55.0 %).

Conclusion. Thus, synthesized derivatives of the source N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil – compounds II–V, will allow to expand the range of objects to search for original biologically active substances from potential antitumor activity that was reasonably predicted by the presence of appropriate pharmacophores in the synthesized molecules and the positive antitumor activity in the previously synthesized structural analogues of the parent compound.

Key words: uracil, alkylation, electrophilic substitution, antitumor activity, lymphosarcoma Plissa.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 187–193

Синтез новых алкил производных N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацила с потенциальной противоопухолевой активностью

Е. В. Вельчинская

При целенаправленном поиске активных субстанций среди пиримидинов с ароматическими свойствами используют наиболее распространенные пути их химической модификации, а именно реакции электрофильного и нуклеофильного замещения. Анти-метаболизмы пиримидинового обмена как преформированные соединения в цепочке биосинтетических процессов, тормозящие рост опухоли, – один из объектов наиболее успешных направлений поиска новых противоопухолевых средств.

Цель работы – изучение реакционной способности соединения N⁽¹⁾-(2'-бром-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацила к реакциям алкилирования с алкилирующими агентами разного химического строения для расширения круга его оригинальных производных с потенциальной биологической активностью.

Материалы и методы. Исследование выполнили с использованием методов органического синтеза, физических и инструментальных методов анализа органических соединений (¹H-ЯМР-спектроскопия, газожидкостная хроматография с УФ-детектированием, ИК-спектроскопия, элементный анализ).

Результаты. Синтезированы новые алкил производные N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацила с потенциальной противоопухолевой активностью, которые получены на основе N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацила и алкилирующих агентов разной химической природы: йодистый метил, диметилсульфат в щелочной среде, этилен, ацетилен, этиленоксид. Найдено, что алкилирование йодистым метилом или диметилсульфатом в щелочной среде приводит к образованию продуктов замещения по атому Карбона С⁽⁶⁾. Реакции алкилирования этиленом, ацетиленом, этиленоксидом проходят аналогично. Направление алкилирования подтверждено данными ¹H-ЯМР-спектроскопии. Ранее установлено, что структурные аналоги синтезированных соединений можно успешно использовать для создания молекулярных смесей с бактериальными лектинами 102 и 668 как наиболее активными продуцентами внеклеточных лектинов. Например, бис-производное N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацила в составе молекулярной смеси с бактериальным лектином 102, который является неактивной компонентой на лимфосаркоме Плисса, проявляет противоопухолевый эффект до 48,0 % на этом штамме опухоли. Найдено, что при замене в составе молекулярной смеси лектиновой компоненты, а именно лектина 102 на лектин 668, на лимфосаркоме Плисса зарегистрирован более высокий процент торможения роста опухоли: процент торможения роста опухоли увеличился с 48,0 до 50,0 при дозе 24,0 мг/кг (препарат сравнения 5-ФУ: торможение роста лимфосаркомы Плисса – 55,0 %).

Выводы. Синтезированные производные исходного соединения N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлороетил)урацила позволят расширить круг объектов для поиска оригинальных биологически активных веществ с потенциальной противоопухолевой активностью, что обоснованно прогнозируется благодаря наличию в синтезированных молекулах соответствующих фармакофоров и получению положительных результатов по исследованию противоопухолевой активности у ранее синтезированных структурных аналогов исходного химического соединения.

Ключевые слова: урацил, алкилирование, электрофильное замещение, противоопухолевая активность, лимфосаркома Плисса.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 187–193

Найпоширенішими шляхами модифікації азинів для цілеспрямованого пошуку активних субстанцій нині є використання загальноприйнятих способів заміщення атомів Гідрогену на молекулярні фрагменти з незначною молекулярною масою. У випадку гетероциклів з ароматичними властивостями для цього застосовують реакції електрофільного (алкілювання, ацилювання) та нуклеофільного (амідування, гідроксилювання) заміщення. Найчастіше для розробки методів уведення

різноманітних фізіологічно активних угруповань у структуру урацилів використовують реакції алкілювання [1]. Зазвичай алкілювання проводять за допомогою алкіл галогенідів як алкілувальних агентів за умов наявності неорганічних основ.

Як алкілувальні агенти використовують також діалкілсульфати (реакції відбуваються в умовах каталізу), алкени, алкіни, альдегіди активовані, епоксиди [2]. Три-метилсилільні похідні урацилів – зручніші агенти, оскільки

ки мають хорошу розчинність в органічних розчинниках за умов наявності SnCl₄. Алкілювання урацилів виконують, використовуючи естери за умов наявності кислот Льюїса. Як алкілювальні агенти використовують також ацетали, 1,3-діоксолани [3]. Під час реакцій урацилів із хлороангідридами карбонових кислот, що виконують у нейтральних розчинниках та за наявності органічних основ, відбувається ацилювання гетероциклічного кільця: передусім за N⁽¹⁾, а потім за N⁽³⁾, іноді за атомом Оксигену. Ангідриди карбонових кислот або кислоти можуть замінити в подібних реакціях хлорангідриди карбонових кислот. Такі реакції виконують за наявності реагентів, що конденсують: солей 1-метилпіридинію, заміщеного за положенням 2 атоми галогену [4–6].

Реакції ацилювання можуть перебігати за позицією молекули гетероциклу C⁽⁵⁾ за наявності в молекулі заміщених атомів Гідрогену при N⁽¹⁾ та N⁽³⁾ і навіть за наявності вільної аміногрупи за позицією молекули гетероциклу C⁽⁶⁾. Формілювання молекули урацилу за позицією C⁽⁵⁾ виконують за реакцією Вільсмейера при дії на гетероцикл POCl₃ у ДМФА [7]. За певних умов можливе заміщення атома Броду при менш електрофільному центрі C⁽⁵⁾. Крім простого обміну галогену на аміногрупу, в реакції може брати участь алкільний радикал у положенні C⁽⁶⁾: паралельно з заміною атома Броду можливе введення аміно- або амідогрупи у структуру алкіл радикала при C⁽⁶⁾. Якщо такий радикал відсутній, реакція відбувається за атомом Карбону C⁽⁶⁾.

Для урацилів характерні не тільки реакції нуклеофільного заміщення галогенів, але й реакції обміну. Наприклад, гідроксигрупа в 5-оксиурацилах заміщується на алкільний радикал під дією ілідів фосфору, атом Оксигену карбонільної групи в позиції циклу C⁽⁴⁾ заміщується на атом Нітрогену під дією натрієвої солі *n*-толуолсульфаміду (N-(ω-бромоалкіл)урацили). Урацили, які активовані електроноакцепторними групами при атомі C⁽⁵⁾, є чутливішими до дії нуклеофілів. При взаємодії урацилів із первинними аліфатичними амінами або бутиллігієм відбувається реакція переалкілювання за позицією молекули гетероциклу N⁽¹⁾ [2].

Нові біологічно активні речовини (БАР) із неспецифічною дією з широким спектром реалізації біологічного впливу та з високою специфічністю є важливим об'єктом хімічних досліджень. Перша група – це БАР із невстановленим механізмом дії, з кількома метаболічними шляхами. До другої групи належать так звані «малі молекули», що мають чіткий механізм дії, атакують конкретну біологічну мішень. Це інгібування або активація певного ферменту, рецептора; інтеркаляція в конкретну послідовність нуклеотидів тощо [8–11].

У попередніх дослідженнях показано, що бактерійні лектини *Bacillus polytuxa* 102 та *Bacillus subtilis* 668 у складі молекулярних сумішей із заміщеними урацилами мають виражений і вибірковий протипухлинний ефект щодо пухлин різного виду [12,13].

Тому певний інтерес викликало отримання нових похідних заміщеного урацилу, який показав значущу

протипухлинну активність у складі молекулярної суміші з бактерійним лектином, з вивченням надалі їхньої біологічної активності як перспективних потенційних протипухлинних агентів.

Мета роботи

Вивчення реакційної здатності сполуки N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу до реакцій алкілювання з алкілюючими агентами різної хімічної будови для розширення кола її оригінальних похідних із потенційною біологічною активністю.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нові алкіл похідні N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу, синтезовані на основі N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу та алкілювальними агентами різної хімічної будови: йодистим метилом, диметилсульфатом у лужному середовищі, етиленом, ацетиленом, етиленоксидом. Температури плавлення (Т.пл.) одержали на приладі фірми «Buchi» модель В-520. Елементний аналіз (N) здійснювали на приладі Euro EA-3000 фірми EuroVector.

Аналітичну ТШХ виконали на шарі силікагелю на алюмінієвих пластинах Silufol UV₂₅₄ (5 см × 15 см) «Kavalier» (Чеська Республіка) в системі розчинників ацетонітрил – гексан 2:1. Газорідинну хроматографію виконали на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором («Perkin», ФРН); умови вимірювання: колонка з неіржавної сталі розміром 250,0 × 4,6 мм, із розміром часток 5 мкм; рухома фаза А: 0,1 % (об/об) розчин ортофосфорної кислоти; рухома фаза В: ацетонітрил; детектування за довжини хвилі 266 нм; температура колонки 40 °С; швидкість рухомої фази 1 мл/хв. Протягом хроматографування в наведених умовах час утримування: 5-флуороурацилу – майже 4,7 хвилини; натрієвої солі дифенілфосфорної кислоти – майже 7,5 хвилини (точність ±2 %).

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Hena», ФРН) у таблетках KBr. Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладах «Bruker WP-200 SY» («Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» («Varian», США) з робочою частотою 132–200 МГц у ДМСО-*d*₆, CDBr₃, CDCl₃, CF₃COOH, D₂O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС.

Розчинники марки «ч» або «хч» одержували з комерційних джерел, для очищення здійснювали процедури: для ацетонітрилу – перегонка над P₂O₅; діетиловий естер – над металевим натрієм; ДМФА, ДМСО, бензол, піридин, дихлоретан, хлороформ – перегонка в умовах зниженого тиску, інші очищено простою перегонкою.

N(1)-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-метилурацил (II). *Спосіб 1*. До розчину 0,8 г (0,02 моль) натрій гідроксиду у 20 мл води додають при перемішуванні 2,87 г (0,01 моль) урацилу (I), охолоджують до 0 °С, додають розчин 0,05 г (0,01 моль) йодистого метилу у 20 мл ацетону. Випадає осад. Реакційну суміш

перемішують 6 годин при 0 °С, залишають на ніч, осад відфільтровують, промивають водою та метанолом, сушать на повітрі. Кристалічний осад кремового кольору (II). Т.пл. 271–274 °С, вихід 50 % (1,49 г).

Спосіб 2. До розчину 0,8 г (0,02 моль) натрій гідроксиду у 20 мл води додають при перемішуванні 2,87 г (0,01 моль) урацилу (I), охолоджують до 0 °С, додають розчин 0,01 моль диметилсульфату в 20 мл ацетону. Випадає осад. Реакційну суміш перемішують 6 годин при 0 °С, залишають на ніч, осад відфільтровують, промивають водою та метанолом, сушать на повітрі. Кристалічний осад кремового кольору (II). Т.пл. 271–274 °С, вихід 61 % (1,81 г).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-етилурацил (III) синтезують аналогічно на основі сполуки (I) шляхом пропускання етилену через реакційну суміш. Кристалічний осад кремового кольору (III). Т.пл. 266–269 °С, вихід 49 % (1,54 г).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-вінілурацил (IV) одержують аналогічно на основі речовини (I) шляхом пропускання ацетилену через реакційну суміш. Кристалічний осад молочного забарвлення. Т.пл. 288–291 °С, вихід 38 % (1,18 г).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-(гідроксиетил)урацил (V). До суспензії 2,87 г (0,01 моль) урацилу (I) в 40 мл сухого діоксану краплями додають 0,03 моль етиленоксиду, нагрівають до температури 140 °С;

перемішування та нагрівання продовжують протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до 22 °С, надлишок етиленоксиду видаляють під вакуумом. Залишок-осад промивають 30 мл суміші діетиловий етер – гексан (1:1), висушують у вакуумі водострумного насоса. Кристалічний осад жовтого забарвлення. Т.пл. 308–311 °С, вихід 37 % (1,22 г).

Результати

Протягом роботи дослідили коло хімічних властивостей синтезованих речовин на прикладі N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацилу (I), зокрема здатність вступати в різноманітні реакції заміщення, як-от реакції алкілювання за гетероциклічним ядром для одержання нових біологічно активних похідних. У результаті перетворень отримали ряд похідних – сполуки II–V. Так, алкілювання йодистим метилом або диметилсульфатом у лужному середовищі призводить до утворення продуктів заміщення за атомом Карбону С⁽⁵⁾ (сполука II). Реакція алкілювання етиленом (сполука III), ацетиленом (сполука IV), етиленоксидом (сполука V) має аналогічний перебіг (рис. 1).

Дані елементного аналізу синтезованих сполук II–V відповідають обчисленим значенням (табл. 1).

Напрямок алкілювання підтверджений даними ¹H-ЯМР-спектроскопії: у спектрах продуктів алкілюван-

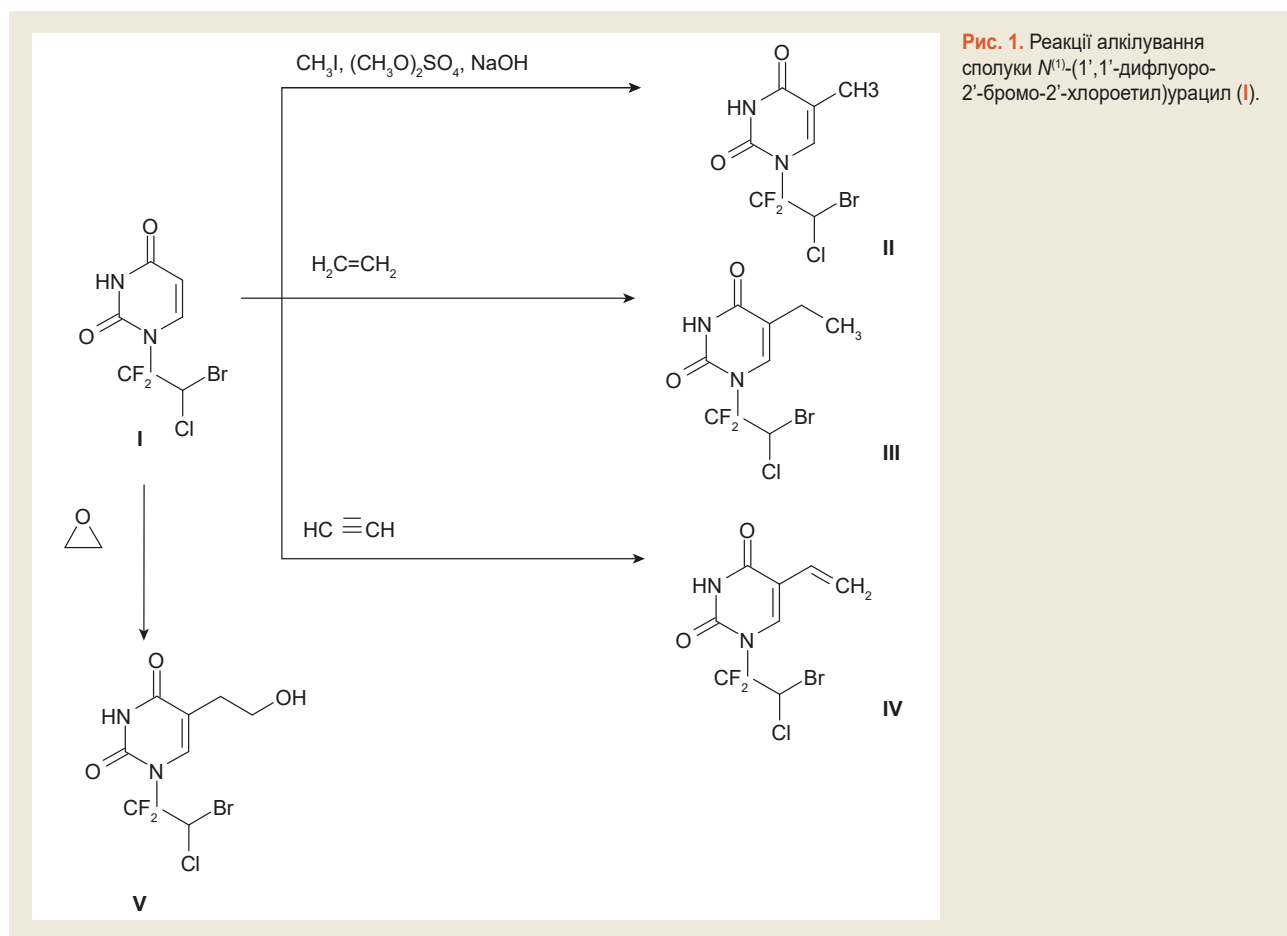
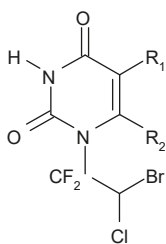


Рис. 1. Реакції алкілювання сполуки N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацил (I).

Таблиця 1. Дані елементного аналізу, Т.пл., бруutto-формула, практичний вихід похідних *N*(1)-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу II–V

Сполука	R ₁	R ₂	Вихід, %, сп.1,2	Т.пл., °С	N, %, знайд./ вирах.	Брутто-формула, М.м.
II	CH ₃	H	50 61	271–274	9,31 9,32	C ₇ H ₆ BrClF ₂ N ₂ O ₂ 303,49
III	C ₂ H ₅	H	49	266–269	8,83 8,87	C ₈ H ₈ BrClF ₂ N ₂ O ₂ 317,52
IV	CH=CH ₂	H	38	288–291	8,89 8,93	C ₈ H ₆ BrClF ₂ N ₂ O ₂ 315,50
V	CH ₂ CH ₂ OH	H	37	308–311	8,46 8,47	C ₈ H ₈ BrClF ₂ N ₂ O ₃ 333,52

Таблиця 2. Спектральні характеристики сполук II–V

Сполуки	Дані ІЧ-спектрів: КВр, см ⁻¹	Дані спектрів ¹ Н-ЯМР: ДМСО- <i>d</i> ₆ , ТМС, δ, м.ч., J, Гц
II	550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (Alk)	1.72 (3H, с., CH ₃); 5.80–5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22–7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56 (1H, с., N ₍₃₎ H)
III	550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2819–3010 (Alk)	1.71 (3H, с., CH ₃); 4.31–4.43 (2H, м., CH ₂); 5.80–5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22–7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56–10.82 (1H, с., N ₍₃₎ H)
IV	550–690 (C–Hal); 1600, 1680 (C=C); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk)	5.50–5.90 (3H, м., CH=CH ₂); 5.81–5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22–7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56–10.82 (1H, с., N ₍₃₎ H)
V	550–690 (C–Hal); 1125, 1220 (C–O); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk)	1.48 (3H, с., CH ₃); 3.41–4.04 (H, м., CH); 5.81–5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22–7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56–10.81 (1H, с., N ₍₃₎ H); 15.03 (H, с., OH)

ня 5,6-незаміщеного урацилу спостерігають сигнали протонів при C⁽⁶⁾ у межах δ 7.22–7.36 м.ч. У спектрах усіх синтезованих речовин зареєстрували сигнали протонів N⁽³⁾-H. Віднесення сигналів в ІЧ- та ¹Н-ЯМР-спектрах сполук II–V наведено в таблиці 2.

Обговорення

Синтезовані похідні II–V – результат хімічної модифікації вихідної молекули *N*(1)-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацил (I), що використана раніше як *bis*-продукт для створення молекулярної суміші з бактерійними лектинами 102 та 668 – найактивнішими продуцентами позаклітинних лектинів.

Найбільш активну та стабільну протипухлинну дію щодо гальмування росту пухлин виявляє лектин 668 (позитивний ефект на 4 із 5 експериментальних пухлин). Менший протипухлинний ефект має лектин 102 (гальмування росту двох пухлин).

Дослідження щодо специфічної протипухлинної активності молекулярної суміші виконали на моделях експериментального пухлинного росту: лімфосаркомі Плісса, Саркомі 45, карциносаркомі Уокера 256 у дозах 24,0 мг/кг, 31 мг/кг, 35 мг/кг. Піддослідні тварини – білі неліній-

ні миші-самці, маса тіла – 17,0 ± 2,0 г та 22,0 ± 2,0 г. Препарат порівняння – 5-ФУ (ЛД₅₀ – 375 мг/кг).

Виявили, що при заміні у складі молекулярної суміші лектинової компоненти, як-от лектину 102 на лектин 668, на лімфосаркомі Плісса зареєстрували більший процент гальмування росту пухлини: відсоток гальмування росту пухлини змінився з 48,0 до 50,0 при дозі 24,0 мг/кг (препарат порівняння 5-ФУ: гальмування росту лімфосаркоми Плісса – 55,0 %) [14].

Отже, синтезовані похідні вихідного *N*(1)-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацилу – сполуки II–V – дадуть змогу розширити коло об'єктів для пошуку оригінальних біологічно активних речовин із потенційною протипухлинною активністю, яка є обґрунтовано прогнозованою внаслідок наявності в синтезованих молекулах відповідних фармакофорів та отримання позитивних результатів щодо протипухлинної активності в попередньо синтезованих структурних аналогів вихідної хімічної сполуки. Крім того, вивчення та аналіз взаємозв'язку хімічної будови біологічно активної сполуки з напрямом її фармакологічної дії та ступенем токсичності – необхідна умова формування професійної компетентності майбутніх учених в умовах кредитно-модульної системи освіти в Україні [15].

Можна стверджувати, що пошук протипухлинних препаратів, котрі створені на основі комбінацій ряду гетероциклів із біологічно активними компонентами біологічної природи, як-от бактерійні лектини, слід вважати перспективним напрямом, за умов розвитку якого відкривається можливість створення сучасних оригінальних препаратів із вираженою протипухлинною дією.

Висновки

1. Дослідили реакційну здатність вихідної для вивчення сполуки N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацил в реакціях алкілування з алкілувальними агентами різної хімічної будови для розширення кола її оригінальних похідних із потенційною біологічною активністю.

2. Напрямок алкілування підтвердили даними ¹H-ЯМР-спектроскопії: у спектрах продуктів алкілування вихідного урацилу спостерігали сигнали протонів при C⁽⁶⁾ у межах δ 7,22–7,36 м.ч.

3. Структурні аналоги синтезованих сполук використовували для створення молекулярних сумішей із бактерійними лектинами 102 та 668 як найбільш активними продуцентами позаклітинних лектинів.

4. Виражений протипухлинний ефект із високим процентом гальмування росту пухлини на лімфосаркомі Плісса для отриманих молекулярних сумішей (структурний аналог N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу – бактерійний лектин 102 або 668) дає змогу прогнозувати перспективність вивчення протипухлинних препаратів, що створені на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Вельчинська О. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Information about author:

Velchynska O. V., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical, Biological and Toxicological Chemistry, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторе:

Вельчинская Е. В., д-р фарм. наук, профессор каф. фармацевтической, биологической и токсикологической химии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] 5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships / J. L. Bernier, J. P. Henichart, V. Warin et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1985. Vol. 28, Iss. 4. 497-502. <https://doi.org/10.1021/jm00382a020>
- [2] Tetra-N-butylammonium hydroxide: an efficient catalyst for N-alkylation of pyrimidines and purines / Z. L. Mang, S. X. Zhou, X. W. Wang et al. *Chemical Research in Chinese Universities*. 2006. Vol. 22, Iss. 4. P. 451-454. [https://doi.org/10.1016/s1005-9040\(06\)60140-2](https://doi.org/10.1016/s1005-9040(06)60140-2)
- [3] Лозинський М. О., Ільченко А. Я. Хімія гетероциклічних сполук в Інституті органічної хімії НАН України. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2009. Т. 7, вип. 2. С. 3-17.
- [4] Взаимодействие N-амидоалкильных производных урацила и 5-фторурацила с хлористым тиониллом / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, Л. П. Приказчикова и др. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2009. Т. 7, вип. 4. С. 51-54.
- [5] Soltani Rad M. N., Soleimani F. One-pot protocol for N-alkylation of purine, pyrimidine andazole derivatives via alcohols using Ph3P/I2: simple route for carboacyclic nucleoside synthesis. *Tetrahedron*, 2016. Vol. 72, Iss. 32. P. 4947-4953. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.069>
- [6] Takahata H., Nakajima T., Yamazaki T. Bicyclic reagents and its reactions. *Synthesis Communications*. 2004. Vol. 10, Iss. 5. P. 519-532.
- [7] The tautomerism of heterocycles / J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda. N.Y.: Academic Press, 2003. P. 502-551.
- [8] Пошук засобів лікування пухлинної хвороби серед нових потенційних антиметаболітів – БІС-похідних бензімідазолу та імідазолу, їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко, В. В. Вільчинська. *Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка. Серія Біологія*. 2008. № 4. С. 80-86.
- [9] Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / H. V. Welchinskaya, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko et al. *Мікробіологічний журнал*. 2003. Vol. 65, Iss. 5. P. 20-25.
- [10] Uracil as the basis for medication creation / I. Nizhenkovska, N. Gorchakova, G. Zaychenko, V. Narokha. *Current Topics in Pharmacology*. 2018. Vol. 22. P. 19-26.
- [11] Nizhenkovska I. The Influence of a New Uracil Derivative Carbicyl on Myocardium Bioenergetic Processes. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. Vol. 3, Iss. 4. P. 162-166. <https://doi.org/10.11648/j.ajcem.20150304.16>
- [12] New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies / H. V. Welchinskaya, I. I. Kuzmenko, I. G. Kudryavtseva et al. *International journal of biological macromolecules*. 1999. Vol. 4. P. 243-248. [https://doi.org/10.1016/s0141-8130\(99\)00089-6](https://doi.org/10.1016/s0141-8130(99)00089-6)
- [13] Вельчинська О. В. Вивчення можливості лікування лімфосаркоми Плісса хіміко-біологічним аддуктом 1,1-біс-[5-бромопіридин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2-хлороетилу й бактерійного лектину. *Запорозький медичний журнал*. 2015. № 2. С. 53-56. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42048>
- [14] Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Москва: Медицина, 1984. С. 15-82.
- [15] Москаленко В. Ф., Ніженковська І. В., Вельчинська О. В. Формування професійної компетентності майбутнього фармацевта в умовах кредитно-модульної системи освіти. *Нові напрями впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладах України III-IV рівнів акредитації*: матеріали Всеукр. наук. навч.-метод. конф. Тернопіль: ТДМУ, 2011. С. 117-118.

References

- [1] Bernier, J. L., Henichart, J. P., Warin, V., Trentesaux, Ch., & Jardillier, J. C. (1985). 5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(4), 497-502. <https://doi.org/10.1021/jm00382a020>
- [2] Mang, Z. L., Zhou, S. X., Wang, X. W., Wang, H. T., Chen, Y. L., & Liu, J. Y. (2006). Tetra-n-butylammonium hydroxide: an efficient catalyst for N-alkylation of pyrimidines and purines. *Chemical Research in Chinese Universities*, 22(4), 451-454. [https://doi.org/10.1016/s1005-9040\(06\)60140-2](https://doi.org/10.1016/s1005-9040(06)60140-2)
- [3] Lozinsky, M. O. & Ilchenko, A. Ya. (2009). Khimii heterotsyklichnykh spolk v Instytuti orhanichnoi khimii NAN Ukrainy [Chemistry of Heterocyclic Compounds at Institute of Organic Chemistry Ukrainian National Academy of Sciences]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 7(2), 3-17. [in Ukrainian].
- [4] Khutova, B. M., Klyuchko, S. V., Prikazchikova, L. P., Gak, A. A., & Brovarets, V. S. (2009). Vzaimodeistvie N-amiidoalkil'nykh proizvodnykh uratsila i 5-ftoruratsila s khloristym tionilom [The interaction of N-amidoalkyl derivatives of uracyl and 5-fluorouracyl with thionil chloride]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 7(4), 51-54. [in Russian].

- [5] Soltani Rad, M. N., & Soleimani, F. (2016). One-pot protocol for N-alkylation of purine, pyrimidine andazole derivatives via alcohols using Ph3P/I2: simple route for carboacyclic nucleoside synthesis. *Tetrahedron*, 72(32), 4947-4953. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.069>
- [6] Takahata, H., Nakajima, T., & Yamazaki, T. (2004). Bicyclic reagents and its reactions. *Synthesis Communications*, 10(5), 519-532.
- [7] Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., & Linda, P. (2003). *The tautomerism of heterocycles*. NY: Academic Press.
- [8] Velchynska, O. V., Sharykina, N. I. Kovalenko, E. O., & Vilchynska V. V. (2008). Poshuk zasobiv likuvannia pukhlynnoi khvoroby sered novykh potentsiinykh antymetabolitiv – BIS-pokhidnykh benzimidazolu ta imidazolu, yikh molekuliarnykh kompleksiv z bakteriinymy lektynamy [Finding tumors for Tumor disease among new potential antimetabolites – bis-derivatives of benzimidazole and imidazole, their molecular complexes with bacterial lectins]. *Naukovi zapysky Ternopil'skoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. V. Hnatyuka. Seriya: Biolohiia*, (4), 80-86. [in Ukrainian].
- [9] Welchinskaya, H. V., Piecuszak, B., Kovalenko, E. A., Sharykina, N. I., Getman, K. I., & Podgorsky, V. S. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiolohichniy zhurnal (Kiev, Ukraine : 1993)*, 65(5), 20-25.
- [10] Nizhenkovska, I., Gorchakova, N., Zaychenko, G., & Narokha, V. (2018). Uracil as the basis for medication creation. *Current Topics in Pharmacology*, 22, 19-26.
- [11] Nizhenkovska, I. (2015). The Influence of a New Uracil Derivative Carbicyl on Myocardium Bioenergetic Processes. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3(4), 162-166. <https://doi.org/10.11648/j.ajcem.20150304.16>
- [12] Welchinskaya, H. V., Kuzmenko, I. I., Kudryavtseva, I. G., Sharikina, N. I., Kovalenko, E. A., & Podgorsky, V. S. (1999). New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 26, pp. 243–248). [https://doi.org/10.1016/S0141-8130\(99\)00089-6](https://doi.org/10.1016/S0141-8130(99)00089-6)
- [13] Welchinska, O. V. (2015). Vyvchennia mozhlyvosti likuvannia limfosarkomy Plisa khimiko-biolohichnym adduktom 1,1-bis-[5-bromopirydyn-2',4'-dion-1'-il]-2-bromo-2-khloroetyleny u bakteriynoho lektynu [Study of the use possibility of the chemical-biological adduct of the 1,1-bis-[5-bromopyrimidine-2',4'-diono-1'-il]-2-bromo-2'-chloroethylene and bacterial lectin for the treatment of the Pliss' lymphosarcoma]. *Zaporozhye Medical Journal*, 2(89), 53-56. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42048>
- [14] Blokhin, N. N., & Perevodchikova, N. I. (1984). *Khimioterapiya opukhlevykh zabolevanii* [Chemical therapy of cancer illness]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [15] Moskalenko, V. F., Nizhenkovskaya, I. V., & Welchinskaya, O. V. (2011). Formuvannia profesii noi kompetentnosti maibutnioho farmatsevta v umovakh kredytno-modulnoi systemy osvity [Formation of professional competence of the future pharmacist in the conditions of credit-modular system of education]. *Novi napriamky vprovadzhennia kredytno-modulnoi systemy orhanizatsii navchalnoho protsesu u vyshchykh medychnykh i farmatsevychnomu navchalnykh zakladakh Ukrainy III-IV rivniv akredytatsii*. Materials of Scientific and Practical Conference (pp. 117-118). Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].



Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів

А. П. Кришчешин-Дилевич 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Пошук нових біологічно активних сполук включає спрямований дизайн молекул на основі так званих базових структурних блоків, як правило, привілейованих структур, до яких належить 4-тіазолідиноновий цикл. Тому розробка методів синтезу малих «ліко-подібних» молекул з класу 2-ціанометиліден-4-тіазолідінонів і дослідження їхнього біологічного профілю є актуальним завданням сучасної медичної хімії.

Мета роботи – дизайн і синтез нових 5-іліденпохідних 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів і дослідження їхньої протипухлинної активності.

Матеріали та методи. Органічний синтез, дослідження спектральних характеристик 4-тіазолідінонів (^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопія та LC-MS-спектрометрія). Дослідження протипухлинної активності *in vitro* відповідно до програми DTP Національного інституту раку (NCI, США).

Результати. Синтезували ряд 5-заміщених похідних 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів. Структуру та чистоту синтезованих сполук підтверджено методами елементного аналізу, спектроскопії ^1H і ^{13}C ЯМР та хромато-мас-спектрометрії. Протипухлинну активність деяких із синтезованих сполук дослідили на панелі 59 ліній людських пухлинних клітин, що представляють 9 неопластичних захворювань.

Висновки. На основі модифікації C5 метиленової групи 4-тіазолідинонового циклу синтезували цільові 5-ариліден- та 5-амінометилен-2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетаміди. Ідентифікували «сполуку-хіт» 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-*N*-фенілацетамід, що селективно інгібував ріст деяких клітинних ліній раку ЦНС, нирок і молочної залози.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides

A. P. Kryshchshyn-Dylevych

Search for new biologically active compounds includes the directed design of molecules based on the so-called structural blocks – usually the privileged (structures, to which the 4-thiazolidinone cycle belongs). Therefore the development of methods for the synthesis of small “drug-like” molecules from 2-cyanomethylidene-4-thiazolidinone group as well as the study of their biological profile is an urgent task for modern medicinal chemistry.

Aim. To design and to the synthesis of novel 5-ylidene derivatives of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides. Study of the antitumor activity of synthesized compounds.

Materials and methods. Organic synthesis, study of the spectral characteristics of obtained 4-thiazolidinones (^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, LC- MS spectrometry). *In vitro* antitumor activity study according to the DTP Program of the National Cancer Institute (USA).

Results. A number of 5-substituted 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamide derivatives had been synthesized. The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by the methods of elemental analysis, ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy and LC-MS. The antitumor activity of some of the synthesized compounds was investigated on a panel of 59 human tumor cell lines representing nine neoplastic diseases.

Conclusions. Based on the C5 modification of the methylene group of the 4-thiazolidinone cycle, the target 5-ylidene and 5-aminomethylene-2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides had been synthesized. A hit-compound 2-cyano-2-[5-[(4-methoxyphenyl)methylene]-4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene]-*N*-arylacetamide was identified that selectively inhibited the growth of some cell lines of CNS, kidney and breast cancers.

Key words: 4-thiazolidinones, Knoevenagel condensation, enamines, antitumor activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 194–201

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207100>

УДК 615.276:547.791:542.91
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207100](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207100)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 194–201

Ключові слова: 4-тіазолідінони, реакція Кньювенегеля, енаміни, протипухлинна активність.

*E-mail: kryshchshyn.a@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.04.2020 // Після доопрацювання: 04.05.2020 // Прийнято до друку: 07.05.2020

Синтез и противоопухолевая активность 2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамидов

А. П. Кришшин-Дилевич

Поиск новых биологически активных соединений включает направленный дизайн молекул на основе так называемых базовых структурных блоков, как правило, привилегированных структур, к которым относится 4-тиазолидиноновый цикл. Поэтому разработка методов синтеза малых «drug-like» молекул из класса 2-цианометилден-4-тиазолидинонов и исследование их биологического профиля – актуальная задача современной медицинской химии.

Цель работы – дизайн и синтез новых 5-илиденпроизводных 2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамидов и исследование их противоопухолевой активности.

Материалы и методы. Органический синтез, исследование спектральных характеристик полученных 4-тиазолидинонов (спектроскопия ^1H и ^{13}C ЯМР, хромато-масс-спектрометрия). Исследование противоопухолевой активности *in vitro* по программе DTP Национального института рака (США).

Результаты. Синтезирован ряд 5-замещенных производных 2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамидов. Структура и чистота синтезированных соединений подтверждены методами элементного анализа, спектроскопии ^1H , ^{13}C ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. Противоопухолевая активность некоторых из синтезированных соединений исследована на панели 59 линий человеческих опухолевых клеток, представляющих 9 неопластических заболеваний.

Выводы. На основе модификации C5 метиленовой группы 4-тиазолидинонового цикла синтезированы 5-илиден и 5-аминометилден-2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамиды. Идентифицировано соединение-хит 2-циано-2-[5-[(4-метоксифенил)метилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден]-*N*-фенилацетамид, которое селективно ингибировало рост некоторых клеточных линий рака ЦНС, почек и молочной железы.

Ключевые слова: 4-тиазолидиноны, реакция Кневенагеля, енамины, противоопухолевая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 194–201

Різноманітні 4-тіазолідони, як-от 2-тіоксо-4-тіазолідоні (роданіни), 2,4-тіазолідиндіони, 2-аміно(іміно)- і 2-іліден-4-тіазолідиніони [1–7], – відомі та детально вивчені класи «малих молекул», що активно використовують для дизайну та синтезу потенційних лікоподібних сполук. 4-Тіазолідиніони є цікавими об'єктами в контексті низки сучасних стратегій пошуку нових лікарських засобів, а саме фрагмент-орієнтованого дизайну [8], полілігандного [9], політаргетного [10–12] та гібрид-фармакофорного підходів [13] тощо. 5-Ен-4-тіазолідиніони та їхні поліциклічні похідні належать до найкраще вивчених тіазолідонів, характеризуються широким спектром біологічної активності [2,14,15]. Цікавими для медичної хімії є ізомерні 2-іліден-4-тіазолідиніони (2-ен-4-тіазолідиніони), з-поміж яких ідентифікували сполуки із протираковою, антибактеріальною, протівірусною діями [16–18]. Яскравим прикладом сполук такого класу є відомі петльові діуретики озолінон – (2*Z*)-2-(3-метил-4-оксо-5-піперилін-1-іл-1,3-тіазолідин-2-іліден)ацетатна кислота та її етиловий естер – етозолін [19,20], а також антиконвульсант раліталін – [(2*Z*)-*N*-(2-хлоро-6-метилфеніл)-2-(3-метил-4-оксо-1,3-тіазолідин-2-іліден)ацетамід [21,22].

Один із найпоширеніших методів синтезу 2-іліден-тіазолідиніонів – реакція циклоконденсації сполук, що вміщують фрагмент $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ із α -галогенкарбонільними сполуками та метиленактивними сполуками [23–25].

Мета роботи

Дизайн і синтез нових 5-іліден- та 5-енамінопохідних 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів і дослідження їхньої протипухлинної активності.

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснили, використовуючи реактиви компаній «Merck» (Дармштадт, ФРН) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру та склад ключових синтезованих сполук підтвердили елементним аналізом, спектроскопією ^1H і ^{13}C ЯМР і хромато-мас-спектрометрією. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник $\text{DMSO}-d_6$, стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримані на Agilent 1100 Series LCMS із застосуванням методу електроспреевої іонізації (ESI). Елементний аналіз (C, H, N) виконали на аналізаторі Perkin–Elmer 2400 CHN, у межах $\pm 0,4\%$ від величин, які розраховали теоретично. Перебіг реакції та чистоту синтезованих сполук перевіряли методом тонкошарової хроматографії (алюмінієві пластинки Merck Silica Gel 60 F254). Температури плавлення речовин не виправлені.

Протипухлинна активність синтезованих сполук вивчена в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту рака (Бетезда, Мерленд, США) – DTP NCI (Developmental Therapeutic Program) [26–29] і полягала в тестуванні на 60 лініях ракових клітин, зокрема лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer)

(IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer) (PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468).

На першому етапі (первинний скринінг) досліджувані сполуки додавали в концентрації 10^{-5} М до культур клітин та інкубували протягом 48 годин. Кінцеву точку визначали за допомогою барвника – сульфородаміну Б. Результати для кожної сполуки виражали як відсоток росту (Growth percent, GP%) клітин щодо росту контрольних клітин без досліджуваних зразків. Вторинний скринінг полягав у дослідженні сполук у 5 концентраціях. Людські пухлинні клітини зі скринінгової панелі вирощували в середовищі RPMI 1640, що містить 5 % фетальної бичачої сироватки та 2 мМ L-глутаміну. Після інокуляції клітин мікротитрові планшети інкубували при 37 °С, 5 % CO₂, 95 % повітря та 100 % відносній вологості 24 год перед додаванням речовин, які досліджували. Після додавання досліджуваних речовин планшети інкубували протягом 48 год при 37 °С, 5 % CO₂, 95 % повітря та 100 % відносній вологості. Клітини фіксували *in situ* та інкубували протягом 60 хв при 4 °С. 0,4 % розчин сульфородаміну Б (SRB) (100 мкл) в 1 % ацетатній кислоті додавали до кожної лунки, планшети інкубували протягом 10 хв за кімнатної температури. Після фарбування незв'язаний барвник видаляли, детектували абсорбцію на автоматизованому рідері при довжині хвилі 515 нм. Відсоток росту клітин для кожної концентрації обчислювали, базуючись

на 7 вимірювань абсорбції: нульовий час (Tz), ріст у контрольній пробі (C) та ріст за наявності речовин, які досліджували, в 5 концентраціях (Ti). Відсоток інгібування росту обчислювали за формулами:

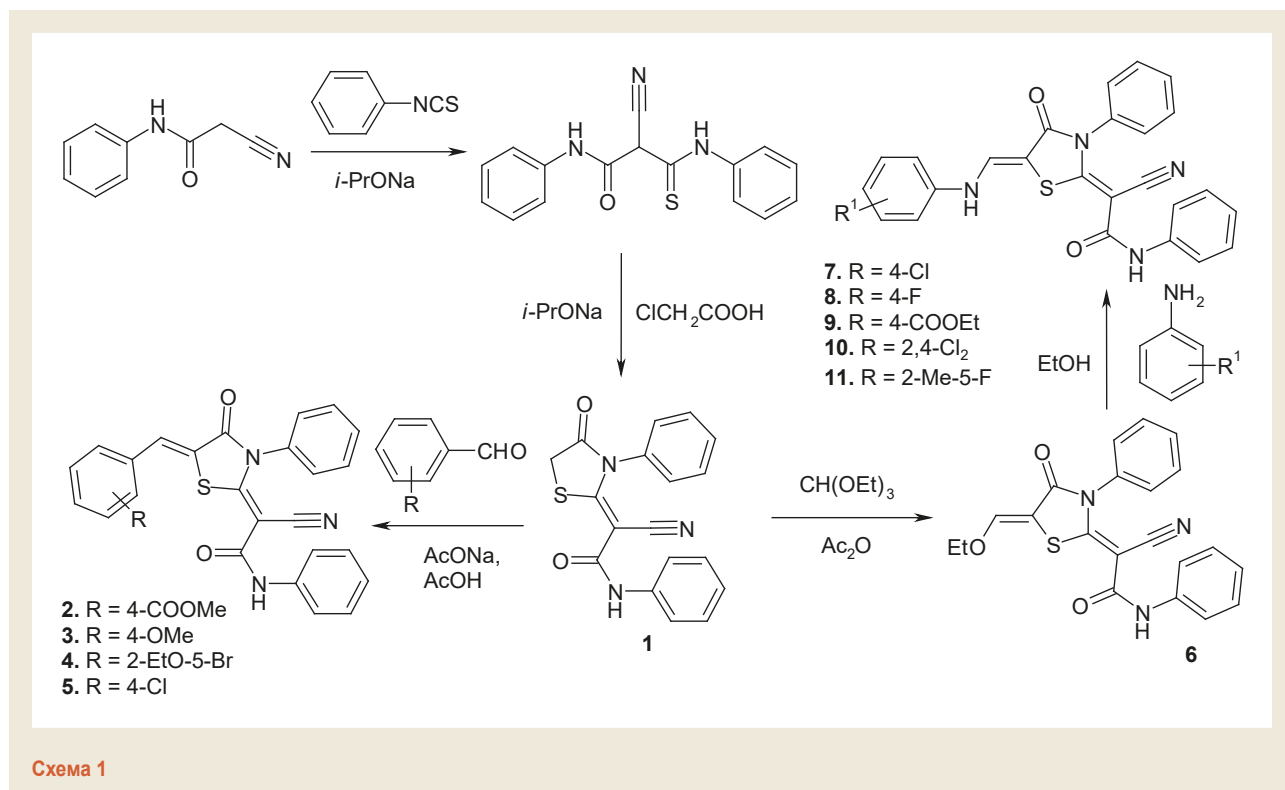
$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \text{ для концентрацій, для яких } Ti \geq Tz$$

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 \text{ для концентрацій, для яких } Ti < Tz.$$

Як результат, розраховували 3 дозозалежні параметри для кожної тестованої речовини: *i*) концентрація речовини, що спричиняє інгібування росту 50 % клітин – GI₅₀ (growth inhibition); *ii*) TGI (total growth inhibition) – концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст клітин; *iii*) LC₅₀ (lethal concentration) – концентрація, яка спричиняє загибель 50 % пухлинних клітин.

Результати

Вихідний 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамід **1** синтезували в однореакторній реакції при взаємодії фенілізотіоціанату, арилціанацетаміду та монохлорооцтової кислоти (Схема 1) [30]. Отриманий 2-іліден-4-тіазолідинон **1** містить активну метиленову групу у С5 положенні базового гетероциклу, що дало змогу отримати ряд 2-(5-ариліден-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-2-ціано-N-фенілацетамідів **2-5** в умовах реакції Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію). Взаємодією сполуки **1** із триетилортоформіатом у середовищі ацетангідриду отримали ціано-2-[5-етоксиметилен-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід **6**, на основі якого в реакції амінолізу з рядом ароматичних амінів одержали відповідні 5-амінометиленипохідні (5-енамінопохідні) **7-11**.



У спектрах ^1H ЯМР сигнали ароматичних протонів синтезованих сполук, як правило, накладаються, їх спостерігають в області від 6,83–7,07 м.ч. до 7,50–7,95 м.ч. Сигнал амідного протона утворює синглет при $\sim 9,16\text{--}9,65$ м.ч. Сигнал метиліденової групи 5-ариліденопохідних **2-5** характерний синглетом у ділянці 7,86–7,90 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію ариліденового фрагмента [2,7]. Для амінометиленопохідних **7-11** поряд з *Z*-ізомером є незначна кількість *E*-ізомеру, що підтверджено наявністю дублетів групи =CH при 8,09–8,57 м.ч. та групи NH при 9,75–10,77 із константами спіну-спінової взаємодії 9,5–12,3 Гц для основного ізомера та 2 подібних мінорних сигналів, які часто трансформовані у широкі синглети, для *E*-ізомера. На основі даних хромато-мас-спектрометрії співвідношення ізомерів становить від 11:1 до 5:1. Виняток – сполука **11**, в якій *E*-ізомера є достатня кількість (1,7:1,0), що можна пояснити наявністю *o*-замісника в арильному залишку.

Протипухлинну активність 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метилден]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-*N*-фенілацетаміду **3** та 2-[5-[(4-хлорофеніл)метилден]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-*N*-фенілацетаміду **5** досліджували в концентрації 10^{-5} М згідно з протоколом Developmental Therapeutic Program (Національний інститут раку, NCI, США). Сполука **3** селективно інгібувала ріст деяких ліній на понад 50 %: лінії A549/ATCC недрібноклітинного раку легень, лінії IGROV1, OVCAR-4, OVCAR-8 раку яєчників, HT29 раку прямої кишки, ліній TK-10 і UO-31 раку нирок. Найчутливішою до дії **3** була лінія TK-10, ріст клітин котрої після експозиції досліджуваної речовини становив усього 0,91 %. Заміна метоксильної групи на атом хлору в ариліденовому фрагменті сполуки **5** спричинила повну втрату активності (табл. 1).

На другому етапі скринінгу досліджували антипроліферативну активність 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метилден]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-*N*-феніл-ацетаміду **3** у градієнті концентрацій. У таблиці 2 наведені результати дослідження чутливості окремих ракових ліній до дії сполуки **3**.

Обговорення

У результаті біологічних досліджень ідентифікували сполуку-хіт **3** із перспективною протипухлинною дією.

Таблиця 1. Протипухлинна активність сполук **3** та **5** у концентрації 10 мкМ

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії та їхня мітотична активність, GP %
3	77,85	0,91–116,08	Лейкемія: CCRF-CEM (53,38 %), SR (56,69 %) Недрібноклітинний рак легень: A549/ATCC (32,84 %) Рак прямої кишки: HT29 (49,43 %) Рак ЦНС: SF-295 (56,89 %) Меланома: LOX IMVI (57,61 %) Рак яйників: IGROV1 (33,92 %), OVCAR-4 (31,85 %), OVCAR-8 (40,78 %); Рак нирок: CAKI-1 (54,55 %), TK-10 (0,91 %), UO-31 (35,34 %)
5	101,20	74,89–121,67	Рак ЦНС: SNB-75 (74,89 %) Рак нирок: UO-31 (75,31 %)

Так, сполука **3** інгібувала ріст 33 ліній ракових клітин з-поміж 59 тестованих. Значення інгібувальної активності GI_{50} щодо названих людських ракових клітинних ліній були на мікромольному рівні з середніми значеннями $GI_{50}/TGI/LC_{50} = 30,06/41,86/48,18$ мкМ. Це свідчить про перспективність дослідження 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-ацетамідів. Значення параметра GI_{50} були найнижчими для ліній лейкемії, раку нирок, молочної залози та ЦНС.

Ще один параметр оцінювання протипухлинної активності – індекс селективності SI обчислили як відношення MG-MID (мкМ) до індивідуального MG-MID для кожної субпанелі (мкМ) (табл. 2). Значення SI між 3 і 6 свідчать про помірну селективність, понад 6 – висока селективність, менше ніж 3 – неселективна дія [31]. За цією класифікацією, сполука **3** на рівні всіх обчислених параметрів селективно інгібувала ріст клітинної лінії SNB-75 раку ЦНС. Крім того, сполука **3** суттєво пригнічувала ріст лінії RXF 393 раку нирок і 2 ліній раку молочної залози – MDA-MB-231/ATCC і HS 578T.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетаміду (1). До 0,1 моль ізопропілату натрію в 100 мл ізопропанолу додають 0,1 моль фенілціанацетаміду та 0,1 моль фенілізотіаціанату. За кімнатної температури суміш перемішують протягом 0,5 год, нагрівають до кипіння. Після охолодження до реакційної суміші додають 0,1 моль монохлороцтової кислоти і кип'ятять протягом 2 год.

Осад, що утворюється, після охолодження відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід 85 %, Т.пл. 210–212 °С.

Знайдено $C_{18}H_{13}N_3O_2S$, %: С 64,46; Н 3,91; N 12,53. Вирахувано, %: С 64,93; Н 3,95; N 12,64.

*Загальна методика синтезу 2-(5-ариліден-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-2-ціано-*N*-арилацетамідів (2-5).* У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають 0,005 моль речовини **1**, 0,005 моль безводного ацетату натрію, 0,006 моль відповідного ароматичного альдегіду і 15 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3–5 годин і охолоджують. Продукти реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші, перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:1).

Таблиця 2. Протипухлинна активність сполуки 3*

Тип раку	Клітинна лінія	GI ₅₀ , мкМ	SI (GI ₅₀)	TGI, мкМ	SI (TGI)	LC ₅₀ , мкМ	SI (LC ₅₀)
Лейкемія	CCRF–CEM	7,78	1,62	15,5	1,85	30,9	1,33
	HL–60(TB)	16,8	0,75	>50	–	>50	–
	K–562	9,69	1,30	21,8	1,31	49,2	0,84
	MOLT–4	9,42	1,34	19,0	1,51	38,4	1,07
	RPMI–8226	23,7	0,53	>50	–	>100	–
	SR	8,20	1,54	15,3	1,87	28,7	1,44
	MG_MID	12,60		28,6		41,2	
Недрібноклітинний рак легень	HOP–62	15,1	2,21	>50	–	>50	–
	HOP–92	7,70	4,33	18,7	2,49	45,3	1,09
	NCI–H266	14,9	2,24	>50	–	>50	–
	NCI–H23	25,8	1,29	>50	–	>50	–
	NCI–H522	36,8	0,91	>50	–	>50	–
	MG_MID	33,37	–	46,52		49,48	–
Рак прямої кишки	HCT–116	23,7	1,95	>50	–	>50	–
	MG_MID	46,24		>50		>50	
Рак ЦНС	SF–268	10,9	0,84	>5016,	–	>50	–
	SF–295	5,29	1,73	1	1,84	49,1	0,94
	SF–539	10,7	0,86	37,3	0,79	>50	–
	SNB–19	21,2	0,43	>50	–	>50	–
	SNB–75	1,58	5,80	4,78	6,15	27,4	0,68
	U251	5,36	1,71	18,1	1,62	>50	–
	MG_MID	9,17	–	29,38	–	46,08	–
Меланома	LOX IMVI	18,7	2,22	>50	–	>50	–
	M14	38,0	1,09	>50	–	>50	–
	UACC–62	16,2	2,56	>50	–	>50	–
	MG_MID	41,43		>50		>50	
Рак яйників	IGROV1	15,1	2,63	42,2	–	>50	–
	SK–OV–3	13,3	2,99	>50	–	>50	–
	MG_MID	39,77	–	>50	–	>50	–
Рак нирок	786–0	12,0	1,67	43,4	0,80	>50	–
	A498	12,2	1,65	32,7	1,08	>50	–
	ACHN	6,74	2,98	18,5	1,89	>50	–
	CAKI–1	20,2	0,99	>100	–	>50	–
	RXF 393	1,53	13,12	8,37	4,17	>50	–
	TK–10	7,99	2,51	26,4	1,32	>50	–
	MG_MID	20,08		34,92		>50	–
Рак простати	DU–145	36,7	1,18	>50	–	>50	–
	MG_MID	43,35	0,86	>50	–	>50	–
Рак молочної залози	MDA–MB–231/ATCC	6,54	3,68	19,2	1,89	>50	–
	HS 578T	4,41	5,46	32,7	1,11	>50	–
	BT–549	9,46	2,55	29,8	1,22	>50	–
		MG_MID	24,08	–	36,34		>50
MG_MID		30,06		41,86		48,18	

*: наведено дані активності на клітинних лініях, для яких GI₅₀ < 50 мкМ.

Метил 4-[2-(2-аніліно-1-ціано-2-оксоетиліден)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-5-іліден]метилбензоат (**2**). Вихід 75 %, Т.пл. >290 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 3.87 (с, 3H, CH₃O), 7.12 (т, 1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.32 (т, 2H, J = 7.7 Гц, аром.), 7.55 (д, 2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.56-7.62 (м, 5H, аром.), 7.83 (с, 1H, =CH), 7.84 (д, 2H, J = 8.2 Гц, аром.), 8.11 (д, 2H, J = 8.2 Гц, аром.), 9.65 (с, 1H, CONH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 52.9 (CH₃), 80.2 (C=CN), 113.2 (CN), 121.9, 124.5, 124.9, 129.0, 129.8, 130.0, 130.5, 130.9, 131.2, 132.0, 135.4, 138.1, 138.3, 161.9 (CO), 162.9 (CO), 166.0 (CO), 166.3 (2-C). LCMS (ESI): m/z 482 (100 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₇H₁₉N₃O₄S, %: C 67.35; H 3.98; N 8.73. Знайдено, %: C 67.54; H 4.00; N 8.65.

2-Ціано-2-[5-(4-метоксифеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід (**3**). Вихід 76 %, Т.пл. >250 °С, ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.89 (с, 3H, OCH₃), 6.99-7.09 (м, 2H, аром.), 7.24 (м, 3H, аром.), 7.52-7.61 (м, 6H, аром.), 7.68 (д, 2H, аром.), 7.74 (с, 1H, CH=), 9.06 шс (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 454 (100 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₆H₁₉N₃O₃S, %: C 68.86; H 4.22; N 9.27. Знайдено, %: C 68.65; H 4.20; N 9.50.

2-[5-(5-Бromo-2-етоксифеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-N-фенілацетамід (**4**). Вихід 65 %, Т.пл. 250–252 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 1.37 (т, 3H, J = 6.9 Гц, CH₃), 4.16 (кв, 2H, J = 6.9 Гц, OCH₂), 7.06-7.16 (м, 2H, аром.), 7.30 (т, 2H, J = 7.9 Гц, аром.), 7.51-7.67 (м, 9H, аром.), 7.86 (с, 1H, CH=), 9.62 (с, 1H, CONH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 14.8 (CH₃), 65.1 (CH₂), 79.9 (C=CN), 112.5, 113.4 (CN), 115.6, 121.9, 123.2, 124.6, 124.8, 127.0, 129.0, 129.8, 130.0, 131.1, 131.6, 135.1, 135.4, 138.1, 157.0 (COCH₂CH₃), 162.1 (CO), 162.9 (CO), 166.3 (2-C). LCMS (ESI): m/z 546/548 (100 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₇H₂₀BrN₃O₃S, %: 59.35; H 3.69; N 7.69. Знайдено, %: C 59.60; H 3.75; N 7.74.

2-[5-(4-Хлорофеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-N-фенілацетамід (**5**). Вихід 74 %, Т.пл. >250 °С. Вираховано C₂₅H₁₆ClN₃O₂S, %: 65.57; H 3.52; N 9.18. Знайдено, %: C 65.82; H 3.52; N 9.22.

Методика синтезу 2-ціано-2-[5-(етоксиметилен)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетаміду (**6**). У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль сполуки **1**, додають 0,011 моль триетилортоформіату та 15–20 мл ацетангідриду. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1,5–2,0 год. Отриманий розчин виливають на воду, екстрагують етилацетатом, після цього органічний шар відганяють у вакуумі, отриманий осад перекристалізують із суміші ДМФА/етанол. Вихід 60 %, Т.пл. >220 °С, ЯМР ¹H, d, м.ч.: 1.43 (с, 3H, CH₂CH₃), 4.36 (кв, 2H, CH₂CH₃), 6.95–7.05 (м, 1H, аром.), 7.20–7.35 (м, 4H, аром.), 7.54 (шс, 5H, аром.), 7.95 (шс, 1H, аром.), 8.71 (шс, 1H, =CH), 10.42 (с, 1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 392 (80.0/18/0 %, [M+H]⁺). Знайдено C₂₁H₁₇N₃O₃S, %: C 64.43; H 4.38; N 10.73. Вираховано, %: C 64.70; H 4.40; N 10.69.

Загальна методика синтезу 2-ціано-2-[5-(аніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамідів (**7–11**). У круглодонній колбі до 0,01 моль 5-етоксиметиліденпохідного **6** додають 0,01 моль

відповідного ароматичного аміну, 3–5 мл ДМФА і 40–50 мл етанолу. Нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4–5 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад фільтрують і перекристалізують з ацетонітрилу або суміші ДМФА/етанол.

2-[5-(4-Хлороаніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-N-фенілацетамід (**7**). Вихід 68 %, Т.пл. 156–158 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 7.07 (т, 1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.29 (т, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.34 (д, 2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.39 (д, 2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.45 (д, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.50-7.60 (м, 5H, аром.), 8.10 (д, 1H, J = 9.5 Гц, =CH), 9.16 (с, 1H, CONH), 10.39 (д, 1H, J = 9.5 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 75.2 (C=CN), 94.0 (CN), 114.6 (5-C), 118.5, 121.1, 124.1, 127.6, 128.9, 129.6, 129.8, 130.0, 130.6, 136.1, 136.5, 138.9, 139.9, 163.2 (CO), 163.9 (CO), 166.6 (2-C). LCMS (ESI): m/z 473/475 (86.0/12/0 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₅H₁₇ClN₄O₂S, %: C 63.49; H 3.62; N 11.85. Знайдено %: C 63.32; H 3.75; N 11.90.

2-Ціано-2-[5-(4-флюороаніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід (**8**). Вихід 83 %, Т.пл. 144–146 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 7.00 (т, 1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.19 (т, 2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.29 (д, 2H, J = 7.6 Гц, аром.), 7.35 (дд, 2H, J = 3.8, 7.6 Гц, аром.), 7.46 (д, 2H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.50-7.60 (м, 5H, аром.), 8.09 (д, 1H, J = 11.9 Гц, =CH), 9.23 (с, 1H, CONH), 10.41 (д, 1H, J = 11.9 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 74.9 (C=CN), 93.1 (CN), 114.7 (5-C), 116.6 (д, J_{CF} = 22.8 Гц), 118.7 (д, J_{CF} = 7.5 Гц), 121.0, 124.1, 128.9, 129.6, 130.0, 130.6, 136.1, 137.4 (д, J_{CF} = 23.9 Гц), 138.9, 158.2, 159.0 (д, J_{CF} = 240.4 Гц), 163.2 (CO), 163.9 (CO), 166.7 (2-C). LCMS (ESI): m/z 457 (80.7/15.2 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₅H₁₇FN₄O₂S, %: C 65.78; H 3.75; N 12.27. Знайдено %: C 65.93; H 3.80; N 12.35.

Етил 4-[2-(2-аніліно-1-ціано-2-оксо-етиліден)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-5-іліден]метиламінобензоат (**9**). Вихід 83 %, Т.пл. 138–140 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 1.31 (т, 3H, J = 6.8 Гц, CH₃), 4.29 (кв, 2H, J = 6.8 Гц, OCH₂), 7.07 (т, 1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.30 (т, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.42 (д, 2H, J = 8.4 Гц, аром.), 7.47 (д, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.50-7.60 (м, 5H, аром.), 7.92 (д, 2H, J = 8.2 Гц, аром.), 8.17 (д, 1H, J = 11.7 Гц, =CH), 9.19 (с, 1H, CONH), 10.57 (д, 1H, J = 11.7 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 14.6 (CH₃), 60.9 (OCH₂), 75.7 (C=CN), 95.9 (CN), 114.5 (5-C), 116.2, 121.1, 124.2, 124.4, 128.9, 129.7, 130.0, 130.7, 131.4, 135.3, 136.0, 138.8, 145.0, 163.2 (CO), 163.8 (CO), 165.7 (CO), 166.7 (2-C). LCMS (ESI): m/z 511 (91.1/7.9 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₈H₂₂N₄O₄S, %: C 65.87; H 4.34; N 10.97. Знайдено, %: C 66.25; H 4.30; N 10.92.

2-Ціано-2-[5-(2,4-дихлороаніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід (**10**). Вихід 53 %, Т.пл. 235–237 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 7.07 (т, 1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.29 (т, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.43-7.65 (м, 10H, аром.), 8.57 (д, 1H, J = 12.2 Гц, =CH), 9.24 (с, 1H, CONH), 10.77 (д, 1H, J = 12.2 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 72.6 (C=CN), 96.4 (CN), 114.5 (5-C), 116.5, 121.2, 121.5, 121.6, 122.0, 124.5, 129.0, 129.8, 135.4, 135.5, 135.6, 138.6, 138.7, 138.8, 157.1, 163.6 (CO), 164.2 (CO), 166.3 (2-C). LCMS (ESI): m/z 507/509/511 (73.0/27.0 %,

[M+H]⁺). Вираховано C₂₅H₁₆Cl₂N₄O₂S, %: C 59.18; H 3.18; N 11.04. Знайдено, %: C 59.93; H 3.16; N 11.10.

2-Ціано-2-[5-[(5-флюоро-2-метил-аніліно)метил-лен]-4-оксо-3-феніл-тіазолідин-2-іліден]-N-феніл-ацетамід (11). Вихід 76 %, Т.пл. 230–232 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 1.91 (с, 3H, CH₃), 6.83, 6.95 (2*т, 1H, J = 8.4 Гц, аром.), 7.07 (м, 1H, аром.), 7.16, 7.23–7.32 (д, м, 3H, аром.), 7.37, 7.43 (2*д, 2H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.50–7.60 (м, 6H, аром.), 7.86, 8.55 (шс, д, J = 12.3 Гц, 1H, =CH), 9.19 (с, 1H, CONH), 9.78, 10.47 (шс, д, J = 12.3 Гц, 1H, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 21.5 (CH₃), 76.0 (C=CN), 93.0 (CN), 94.8 (CN), 114.6 (5-C), 121.1, 121.4, 124.1 (д, J_{CF} = 12.0 Гц), 128.9, 129.7 (д, J_{CF} = 11.2 Гц), 130.6, 130.9, 132.6, 135.4, 136.1, 138.8, 138.9, 140.0, 161.4 (д, J_{CF} = 241.1 Гц), 163.5 (CO), 163.9 (CO), 164.2 (CO), 167.0 (2-C), 167.1 (2-C). LCMS (ESI): m/z 471 (61.5/36.7 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₆H₁₉FN₄O₂S, %: C 66.37; H 4.07; N 11.91. Знайдено, %: C 65.96; H 4.05; N 11.84.

Висновки

1. Синтезували ряд нових 5-ариліден-і 5-енаміно-2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів, їхню структуру підтвердили методами спектроскопії ЯМР та хромато-мас-спектрометрії.

2. У результаті дослідження протипухлинної активності ідентифікували 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метил-лен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід, що селективно інгібував ріст клітинних ліній раку ЦНС, нирок і молочної залози.

Подяки

Автор статті вдячний доктору В. Л. Нараянану з відділення синтезу лікарських засобів та хімії Національного інституту раку США за *in vitro* дослідження протиракової активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Крицишин-Дилевич А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8713-7020](https://orcid.org/0000-0002-8713-7020) (P-4862-2017)

Information about author:

Kryshchshyn-Dylevych A. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Крицишин-Дилевич А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

[1] Recent applications of 1, 3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery / A. Ayati, S. Emami, A. Asadipour et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 699-718. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.015>

- [2] Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 140. P. 542-594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
- [3] 4-Oxothiazolidinones with Exocyclic C=C Double Bond(s): Synthesis, Structure, Reactions and Biological Activity / M. Stojanovic, Z. Dzambaski, B. Bondzic et al. *Current Organic Chemistry*. 2014. Vol. 18, Iss. 9. P. 1108-1148. <https://doi.org/10.2174/138527281809140624120436>
- [4] 4-Thiazolidinones: The advances continue / A. C. Tripathi, S. J. Gupta, G. N. Fatima et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 72. P. 52-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.017>
- [5] Jain V. S., Vora D. K., Ramaa C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21, Iss. 7. P. 1599-1620. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.029>
- [6] Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review / A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20, Iss. 11. P. 3378-3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
- [7] Lesyk R. B., Zimenkovsky B. S. 4-Thiazolidinones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004. Vol. 8, Iss. 16. P. 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [8] Крицишин А. П. Фрагмент-орієнтований дизайн лікарських засобів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2017. Т. 15, № 1. С. 28-44.
- [9] Morphy R., Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, Iss. 21. P. 6523-6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- [10] Designing multi-target drugs / eds. J. R. Morphy, C. J. Harris. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012. 356 p.
- [11] Zhang W. L., Pei J. F., Lai L. H. Computational Multitarget Drug Design. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2017. Vol. 57, Iss. 3. P. 403-412. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00491>
- [12] Bolognesi M. L., Cavalli A. Multitarget drug discovery and polypharmacology. *Chemmedchem*. 2016. Vol. 11, Iss. 12. P. 1190-1192. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600161>
- [13] Mishra S., Singh P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 124. P. 500-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
- [14] Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017. Vol. 12, Iss. 12. P. 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/147460441.2017.1388370>
- [15] Thiopyrano[2,3-d]thiazoles as new efficient scaffolds in medicinal chemistry / A. Kryshchshyn, O. Roman, A. Lozynskyi, R. Lesyk. *Scientia Pharmaceutica*. 2018. Vol. 86, Iss. 2. P. 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm86020026>
- [16] Novel 4-Heteroaryl-antipyridines: synthesis, molecular docking, and evaluation as potential anti-breast cancer agents / Z. Q. Tao, S. M. Gomha, M. G. Badrey et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018. Vol. 55, Iss. 10. P. 2408-2416. <https://doi.org/10.1002/jhet.3305>
- [17] Kumar R., Patil S. Biological prospective of 4-thiazolidinone: a review. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*. 2017. Vol. 9, Iss. 1. P. 80-97. <https://doi.org/10.15254/H.J.D.Med.9.2017.166>
- [18] Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents / M. A. A. Radwan, E. A. Ragab, N. M. Sabry, S. M. El-Shenawy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 15, Iss. 11. P. 3832-3841. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.024>
- [19] Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension / V. M. Musini, P. Rezapour, J. M. Wright et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. Iss. 8. P. Cd003825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003825.pub3>
- [20] Diuretic therapy for mild hypertension: a comparison of the metabolic effects of etozoline and chlorthalidone during long-term treatment / F. Galletti, P. Strazzullo, G. Barba et al. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 1991. Vol. 50, Iss. 2. P. 159-166.
- [21] Fisher R., Blum D. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1995. Vol. 36. P. S105-S114. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb05993.x>
- [22] Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Third Eilat Conference / M. Bialer, S. I. Johannessen, H. J. Kupferberg et al. *Epilepsy Research*. 1996. Vol. 25, Iss. 3. P. 299-319. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00081-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00081-2)
- [23] Kaminsky D., Gzella A. K., Lesyk R. Cyclocondensation of thioamides and haloacetic acid derivatives provides only 4-thiazolidinones; isomeric

- 5-thiazolidinones were not observed. *Synthetic Communications*. 2014. Vol. 44, Iss. 2. P. 231-236. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.800551>
- [24] Synthesis of some new thiazole derivatives of pharmaceutical interest / S. I. El-Desoky, S. B. Bondock, H. A. Etman et al. *Sulfur Letters*. 2003. Vol. 26, Iss. 3. P. 127-135. <https://doi.org/10.1080/0278611031000095331>
- [25] Cyanoacetamide derivatives as synthons in heterocyclic synthesis / A. A. Fadda, S. Bondock, R. Rabie, H. A. Etman. *Turkish Journal of Chemistry*. 2008. Vol. 32, Iss. 3. P. 259-286.
- [26] Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan et al. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1991. Vol. 83, Iss. 11. P. 757-766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
- [27] Boyd M. R., Pauli K. D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34, Iss. 2. P. 91-109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
- [28] Boyd M. R. Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval. *Cancer Drug Discovery and Development* / ed. A. Teicher. Totowa : Humana Press, 1997. Chapter 2. P. 23-43.
- [29] Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*. 2006. Vol. 6, Iss. 10. P. 813-823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
- [30] A convenient route to pyridones, pyrazolo[2,3-a]pyrimidines and pyrazolo[5,1-c]triazines incorporating antipyrine moiety / A. M. Farag, K. M. Dawood, H. A. Elmenoufy. *Heteroatom Chemistry*. 2004. Vol. 15, Iss. 7. P. 508-514. <https://doi.org/10.1002/hc.20046>
- [31] Rostom S. A. F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea (-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 14, Iss. 19. P. 6475-6485. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020>
- References**
- [1] Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., & Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 699-718. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.015>
- [2] Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., & Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 542-594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
- [3] Stojanovic, M., Dzambaski, Z., Bondzic, B., Aleksic, J., & Baranac-Stojanovic, M. (2014). 4-Oxothiazolidines with Exocyclic C=C Double Bond(s): Synthesis, Structure, Reactions and Biological Activity. *Current Organic Chemistry*, 18(9), 1108-1148. <https://doi.org/10.2174/138527281809140624120436>
- [4] Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A., & Saraf, S. K. (2014). 4-Thiazolidinones: The advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 52-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.017>
- [5] Jain, V. S., Vora, D. K., & Ramaa, C. S. (2013). Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(7), 1599-1620. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.029>
- [6] Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K., & Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(11), 3378-3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
- [7] Lesyk, R. B., & Zimenkovsky, B. S. (2004). 4-thiazolidinones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [8] Kryshchshyn, A. P. (2017). Fragment-orientovanyi dyzain likarskykh zasobiv [Fragment-based drug design (FBDD)]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 15(1), 28-44. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/zofh.17.913>
- [9] Morphy, R., & Rankovic, Z. (2005). Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(21), 6523-6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- [10] Morphy, J. R., & Harris C. J. (Eds.). (2012). *Designing multi-target drugs*. Royal Society of Chemistry.
- [11] Zhang, W. L., Pei, J. F., & Lai, L. H. (2017). Computational Multitarget Drug Design. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(3), 403-412. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00491>
- [12] Bolognesi, M. L., & Cavalli, A. (2016). Multitarget Drug Discovery and Polypharmacology. *Chemmedchem*, 11(12), 1190-1192. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600161>
- [13] Shaveta, Mishra, S., & Singh, P. (2016). Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 500-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
- [14] Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., & Lesyk, R. (2017b). Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(12), 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>
- [15] Kryshchshyn, A., Roman, O., Lozynskyi, A., & Lesyk, R. (2018). Thiopyrano 2,3-d Thiazoles as New Efficient Scaffolds in Medicinal Chemistry. *Scientia Pharmaceutica*, 86(2), Article Unsp 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm86020026>
- [16] Tao, Z. Q., Gomha, S. M., Badrey, M. G., El-Idreesy, T. T., & El-debss, T. M. A. (2018). Novel 4-Heteroaryl-antipyrines: Synthesis, Molecular Docking, and Evaluation as Potential Anti-breast Cancer Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(10), 2408-2416. <https://doi.org/10.1002/jhet.3305>
- [17] Kumar, R. & Patil, S. (2017). Biological prospective of 4-thiazolidinone: a review. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*, 9(1), 80-97. <https://doi.org/10.15254/H.J.D.Med.9.2017.166>
- [18] Radwan, M. A. A., Ragab, E. A., Sabry, N. M., & El-Shenawy, S. M. (2007). Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(11), 3832-3841. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.024>
- [19] Musini, V. M., Rezapour, P., Wright, J. M., Bassett, K., & Jauca, C. D. (2012). Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8), Article Cd003825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003825.pub3>
- [20] Galletti, F., Strazzullo, P., Barba, G., Cappuccio, F. P., Iacone, R., & Mancini, M. (1991). Diuretic therapy for mild hypertension – a comparison of the metabolic effects of etozoline and chlorthalidone during long-term treatment. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*, 50(2), 159-166.
- [21] Fisher, R., & Blum, D. (1995). Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 36, S105-S114. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb05993.x>
- [22] Bialer, M., Johannessen, S. I., Kupferberg, H. J., Levy, R. H., Loiseau, P., & Perucca, E. (1996). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Third Eilat Conference. *Epilepsy Research*, 25(3), 299-319. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00081-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00081-2)
- [23] Kaminsky, D., Gzella, A. K., & Lesyk, R. (2014). Cyclocondensation of thioamides and haloacetic acid derivatives provides only 4-thiazolidinones; isomeric 5-thiazolidinones were not observed. *Synthetic Communications*, 44(2), 231-236. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.800551>
- [24] El-Desoky, S. I., Bondock, S. B., Etman, H. A., Fadda, A. A., & Metwally, M. A. (2003). Synthesis of some new thiazole derivatives of pharmaceutical interest. *Sulfur Letters*, 26(3), 127-135. <https://doi.org/10.1080/0278611031000095331>
- [25] Fadda, A. A., Bondock, S., Rabie, R., & Etman, H. A. (2008). Cyanoacetamide derivatives as synthons in heterocyclic synthesis. *Turkish Journal of Chemistry*, 32(3), 259-286.
- [26] Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigrowolf, A., Graygoodrich, M., Campbell, H., Mayo, J., & Boyd, M. (1991). Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor-cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, 83(11), 757-766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
- [27] Boyd, M. R., & Pauli, K. D. (1995). Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, 34(2), 91-109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
- [28] Boyd, M. R. (1997). The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. In *Anticancer Drug Development Guide* (pp. 23-42). Humana Press, Totowa, NJ.
- [29] Shoemaker, R. H. (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*, 6(10), 813-823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
- [30] Farag, A. M., Dawood, K. M., & Elmenoufy, H. A. (2004). A convenient route to pyridones, pyrazolo 2,3-a pyrimidines and pyrazolo 5,1-c triazines incorporating antipyrine moiety. *Heteroatom Chemistry*, 15(7), 508-514. <https://doi.org/10.1002/hc.20046>
- [31] Rostom, S. A. F. (2006). Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno 1,2-c-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(19), 6475-6485. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020>



Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

М. І. Романенко^{A,D}, Д. Г. Іванченко^{*B,E}, К. В. Александрова^F, О. Б. Макоїд^C

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

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний із розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їхній основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення низки лікарських засобів (амінофілін, дипрофілін, пентоксифілін, компламін тощо), які успішно застосовують донині. Відомо, що похідні 1- і 7-бензилксантинів виявляють різнобічну фармакологічну дію. Слід зазначити, що 8-бромоксантини, які містять бензильні замісники в положеннях 1 або 7, – зручні синтони для структурної модифікації ксантинової молекули.

Мета роботи – вивчення умов реакції 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантину з первинними і вторинними аліфатичними амінами, дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС).

Результати. Реакцію 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину з амінами проводили у сталевому автоклаві в середовищі метанолу при 170 °С. Треба наголосити: незважаючи на надлишок первинного чи вторинного аміну, заміщується тільки атом Броду в положенні 8 молекули ксантину з утворенням відповідних 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів. Отримані 8-аміноксантини – білі кристалічні сполуки з високими температурами плавлення, що зумовлено їхнім існуванням як асоціатів через наявність водневих зв'язків. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії.

Висновки. Розробили прості за виконанням методики синтезу 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, однозначно підтвердивши їхню будову. Показали перспективність синтезованих речовин для наступної модифікації їхньої структури.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

M. I. Romanenko, D. H. Ivanchenko, K. V. Aleksandrova, O. B. Makoid

The current stage of scientific and technological progress in pharmaceutical science is associated with the development of the targeted synthesis of biologically active compounds and the creation of new highly effective and low-toxic drugs on their basis that could compete with expensive imported drugs. A wide range of biological activity of natural xanthines stimulated the search for biologically active compounds among their synthetic analogs, which led to the creation of a row of drugs (Aminophylline, Diprophyllinum, Pentoxiphyllinum, Complamin, etc.) that are used successfully to nowadays. It is known that derivatives of 1- and 7-benzylxanthines exhibit versatile pharmacological effects. It should be noted that 8-bromoxanthines containing benzyl substituents at positions 1 or 7 are convenient synthons for further structural modification of the xanthine molecule.

The aim of this work is to study the reaction conditions of 8-bromo-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine with primary and secondary aliphatic amines and to study their physical-chemical properties.

Materials and methods. The melting point has been determined with the open capillary method using the PTP-M device. Elemental analysis has been performed with the Elementar Vario L cube, NMR-spectra has been taken on a spectrometer Bruker SF-400 (operating frequency – 400 MHz, solvent – DMSO, internal standard – TMS).

Results. The reaction of 7-m-bromobenzyl-8-bromo-3-methylxanthine with amines was carried out in a steel autoclave in methanol at 170 °C. It should be noted that despite the excess of the primary or secondary amine, only the Bromine atom in position 8 of the xanthine molecule was replaced with the formation corresponding 8-amino-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthines. The obtained 8-aminoxanthines

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207111>

УДК 547.857.4'211.024.03/04.057
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207111](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207111)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 202–205

Ключові слова: ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія.

*E-mail: ivanchenko230181@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.03.2020 // Після доопрацювання: 13.03.2020 // Прийнято до друку: 16.03.2020

were white crystalline compounds with high melting points in virtue of their existence in the form of associates due to hydrogen bonds. The structure of the synthesized compounds was unambiguously proved by the method of NMR-spectroscopy.

Conclusions. Simply implemented methods for the synthesis of 8-amino-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthines were developed. NMR-spectroscopic study of the obtained compounds, which clearly confirms their structure, was conducted. The prospective of the synthesized compounds for subsequent modification of their structure was demonstrated.

Key words: xanthine, organic synthesis, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 202–205

Синтез и физико-химические свойства 8-аминопроизводных 7-м-бромобензил-3-метилксантина

Н. И. Романенко, Д. Г. Иванченко, Е. В. Александрова, О. Б. Макоед

Современный этап научно-технического прогресса фармацевтической науки связан с развитием целенаправленного синтеза биологически активных соединений и созданием на их основе новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств, которые могли бы конкурировать с дорогими импортными препаратами. Широкий спектр биологической активности природных ксантинов стимулировал поиск биологически активных соединений среди их синтетических аналогов, что привело к созданию ряда лекарственных средств (аминофиллин, дипрофиллин, пентоксифиллин, компламин и др.), которые успешно применяют. Известно, что производные 1- и 7-бензилксантинов проявляют разностороннее фармакологическое действие. Следует отметить, что 8-бромоксантины, содержащие бензильные заместители в положениях 1 или 7, – удобные синтоны для дальнейшей структурной модификации ксантиновой молекулы.

Цель работы – изучение условий реакции 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантина с первичными и вторичными алифатическими аминами и исследование их физико-химических свойств.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом с использованием прибора ПТП (М). Элементный анализ выполнили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker SF-400 (рабочая частота – 400 МГц, растворитель – ДМСО, внутренний стандарт – ТМС).

Результаты. Реакцию 7-м-бромобензил-8-бром-3-метилксантина с аминами проводили в стальном автоклаве в среде метанола при 170 °С. Необходимо отметить, что, несмотря на избыток первичного или вторичного амина, замещается только атом Брома в положении 8 молекулы ксантина с образованием соответствующих 8-амино-7-м-бромобензил-3-метилксантинов. Полученные 8-аминоксантины – белые кристаллические соединения с высокими температурами плавления, что обусловлено их существованием в виде ассоциатов за счет водородных связей. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии.

Выводы. Разработаны простые в исполнении методики синтеза 8-аминопроизводных 7-м-бромобензил-3-метилксантина. Проведено ПМР-спектроскопическое изучение полученных соединений, которое однозначно подтверждает их строение. Показана перспектива синтезированных соединений для дальнейшей модификации их структуры.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 202–205

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їхній основі нових високоєфективних і малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення низки лікарських засобів (амінофілін, дипрофілін, пентоксифілін, компламін тощо), які успішно застосовують донині [1]. Відомо, що похідні 1- та 7-бензилксантинів виявляють антиоксидантну, діуретичну, протимікробну дію [2–6] та регулюють рівень інсуліну шляхом активації Kir6.2/SUR1 каналів [7]. Слід зазначити, що 8-бромоксантини, які містять бензильні замісники в положеннях 1 або 7, є зручними синтонами для наступної структурної модифікації ксантинової молекули.

Мета роботи

Вивчення умов реакції 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантину з первинними і вторинними алифатичними

амінами, дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М).

Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Результати елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в *таблицях 1, 2*.

Синтез 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину (2–10). Суміш 3,0 г (0,0072 моль) 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину (1) [8], 0,03–0,04 моль відповідного аміну, 50 мл метанолу нагрівають у сталевому автоклаві 5 год при 170 °С, охолоджують, розводять водою.

Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Результати

Оскільки нижчі первинні та вторинні аміни є досить леткими сполуками з невисокою температурою кипіння (<80 °С), реакцію 7-м-бромобензил-8-бromo-3-метилксантину (1) з амінами проводили в сталевому автоклаві в середовищі метанолу при 170 °С протягом 5 год (рис. 1). Треба наголосити: незважаючи на надлишок первинного чи вторинного аміну, заміщується тільки атом Бром у положенні 8 молекули ксантину з утворенням відповід-

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–13)

Сполука	T _{плавн} , °С	Емпірична формула	Вихід, %
2	290–291	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₅ O ₂	51,1
3	293–294	C ₁₄ H ₁₄ BrN ₅ O ₂	43,3
4	245–246	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	81,5
5	285–286	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	77,8
6	195–196	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	75,9
7	270–271	C ₁₆ H ₁₈ BrN ₅ O ₂	85,7
8	280–281	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	28,6
9	237–238	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	82,8
10	224–225	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	58,6

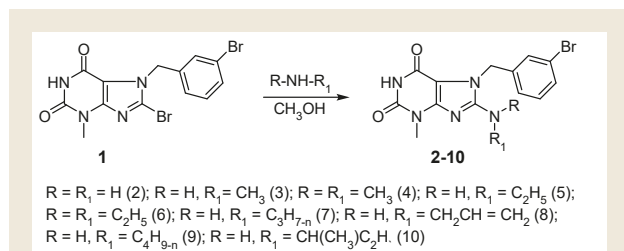


Рис. 1. Схема синтезу 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів.

них 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів (2–10). Отримані 8-аміноксантини 2–10 – білі кристалічні сполуки з високими температурами плавлення (табл. 1), що зумовлено їхнім існуванням як асоціатів унаслідок наявності водневих зв'язків. Спектри ПМР синтезованих сполук (табл. 2) однозначно доводять їхню будову.

Обговорення

За даними, що наведені в таблиці 2, у спектрі ПМР 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантину (2) чітко зареєстрували синглет протона в положенні 1 молекули ксантину при 10,54 м.ч. та двопротонний синглет аміногрупи в положенні 8 при 6,96 м.ч. Двопротонний синглет при 5,21 м.ч. зумовлений резонансом протонів метиленової групи в положенні 7, а інтенсивний синглет при 3,28 м.ч. (3H) характеризує наявність метильної групи в положенні 3 молекули ксантину. Ароматичні протони м-заміщеного бензольного ядра зареєстровані у спектрі як синглет при 7,58 м.ч. (1H), 5,21 м.ч. (д, 1H) та мультиплет при 7,25 м.ч. (2H). У спектрах інших 8-аміноксантинів 3–10 чітко зафіксували всі протони у відповідному полі, відповідної форми та інтенсивності.

Треба зазначити, що наявність N¹H-групи в молекулах 8-аміноксантинів 2–10 дає можливість значної структурної модифікації шляхом вивчення реакцій електрофільного та нуклеофільного заміщення, а отже може значно розширити їхні фармакологічні властивості.

Висновки

1. Розробили прості у виконанні методики синтезу 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину.
2. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, що однозначно підтверджує їхню будову.
3. Показана перспектива синтезованих речовин для модифікації їхньої структури надалі.

Таблиця 2. Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах бензиліденгідрозидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцтової кислоти (2–13)

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	C ⁸ NH	N ⁷ CH ₂ (с, 2H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
2	10,54	7,52 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,25 (м, 2H)	6,96 (с, 2H)	5,21	3,28	–
3	10,60	7,49 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,24 (м, 2H)	7,08 (кв, 1H)	5,20	3,32	2,82 (д, 3H)
4	10,76	7,37 (м, 2H); 7,24 (т, 1H); 7,12 (д, 1H)	–	5,37	3,37	2,90 (с, 6H)
5	10,51	7,50 (с, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,22 (м, 2H)	7,07 (т, 1H)	5,22	3,32	3,37 (м, 2H); 1,18 (т, 3H)
6	10,80	7,37 (м, 2H); 7,21 (т, 1H); 7,12 (д, 1H)	–	5,30	3,37	3,21 (кв, 4H); 1,04 (т, 6H)
7	10,50	7,50 (с, 1H); 7,37 (т, 1H); 7,21 (м, 2H)	7,03 (т, 1H)	5,24	3,32 (с, 5H) +NCH ₂	1,57 (м, 2H); 0,87 (т, 3H)
8	10,60	7,50 (с, 1H); 7,37 (с, 1H); 7,25 (м, 2H)	7,28 (т, 1H)	5,27	3,30	5,90 (м, 1H); 5,14-5,05 (м, 2H); 3,98 (т, 2H)
9	10,56	7,50 (с, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,22 (м, 2H)	7,08 (т, 1H)	5,23	3,31 (с, 5H) +NCH ₂	1,51 (м, 2H); 1,30 (м, 2H); 0,91 (т, 3H)
10	10,53	7,50 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,22 (м, 2H)	6,75 (д, 1H)	5,27 (кв, 2H)	3,30	3,84 (м, 1H); 1,53 (м, 2H); 1,17 (д, 3H); 0,84 (т, 3H)

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Іванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Макоїд О. Б., канд. біол. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Romanenko M. I., Dr.Hab., Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivanchenko D. H., Dr.Hab., Associate Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Aleksandrova K. V., Dr.Hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Makoid O. B., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Романенко М. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Иванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Макоид О. Б., канд. биол. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. Москва : ООО «Издательство Новая волна», 2012. 1216 с.
- [2] Іванченко Д. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-тіопокідні 1-п-метилбензилтеоброміну. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 4-8. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389>
- [3] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-R-тіопокідних 1-бензилтеоброміну / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Б. А. Самура, В. І. Корнієнко. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 69-77.
- [4] Іванченко Д. Г. Пошук сполук з антиоксидантною дією серед 1,8-дизаміщених теоброміну. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 22-25.
- [5] Експериментальне дослідження діуретичних властивостей нових 7-N-метилбензил-8-заміщених теофіліну / О. П. Матвійчук, О. М. Гладченко, А. В. Матвійчук, Д. Г. Іванченко. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 64-69. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6654>

- [6] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3. С. 272-277. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113253>
- [7] Structure-Activity Relationships, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Kir6.2/SUR1-Specific Channel Opener VU0071063 / S. V. Kharade, J. V. Sanchez-Andres, M. G. Fulton et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019. Vol. 370, Iss. 3. P. 350-359. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.257204>
- [8] Pakhomova O. O., Sharapova T. A. The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β -dicarbonyl compounds / N. I. Romanenko, M. V. Nazarenko, D. G. Ivanchenko et al. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 2. С. 4-8. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45125>

References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva [Medical supplies]* (16th ed.). Moscow, OOO "Izdatel'stvo Novaya volna".
- [2] Ivanchenko, D. G. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. IV. 8-R-Tiopokhidni 1-p-metylbenzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. IV. 8-R-thioderivatives of 1-p-methylbenzyltheobromine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 4-8. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389>
- [3] Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Samura, B. A., & Kornienko, V. I. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 8-R-tiopokhidnykh 1-benzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-R-thioderivatives of 1-benzyltheobromine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 69-77. [in Ukrainian].
- [4] Ivanchenko, D. G. (2015). Poshuk spolkuz z antyoksydantnoiu diieiu sered 1,8-dyzamishchenykh teobrominu [The search for the compounds with an antioxidant action of 1,8-disubstituted theobromine]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 22-25. [in Ukrainian].
- [5] Matviychuk O. P., Hladchenko O. M., Matviychuk A. V., & Ivanchenko D. H. (2016). Eksperymentalne doslidzhennia diuretychnykh vlastyvyostei novykh 7-N-metylbenzyl-8-zamishchenykh teofilinu [Experimental research of diuretic properties of new 7-methyl-N-benzyl-8-substituted theophylline]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (1), 64-69. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6654>
- [6] Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Kamyshnyi, O. M., Polishchuk, N. M., & Aleksandrova, K. V. (2017). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 7-benzyl-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 272-277. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113253>
- [7] Kharade, S. V., Sanchez-Andres, J. V., Fulton, M. G., Shelton, E. J., Blobaum A. L., Engers, D. W., Hofmann, Ch. S., ... Denton, J. S. (2019). Structure-Activity Relationships, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Kir6.2/SUR1-Specific Channel Opener VU0071063. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 370(3), 350-359. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.257204>
- [8] Romanenko, N. I., Nazarenko, M. V., Ivanchenko, D. G., Pakhomova, O. O., & Sharapova, T. A. (2015). The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β -dicarbonyl compounds. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 4-8. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45125>



Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Ю. Л. Шепета^{*1,A,C,D}, О. М. Роман^{2,C,E}, І. О. Нектегаєв^{2,B}, Р. Б. Лесик^{2,A,D,E,F}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Молекулярний дизайн «лікоподібних» молекул на основі поєднання фрагмента нестероїдного протизапального засобу диклофенаку з фармакологічно привабливими 1,2,4-тріазольною та 4-тіазолідиновою «структурними матрицями» в одній молекулі – ефективний підхід у сучасній медичній хімії.

Мета роботи – синтез нових роданін-тріазольних гібридних молекул (кон'югатів) із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом для оцінювання їхньої біологічної активності.

Матеріали та методи. Опрацювали метод синтезу роданін-тріазолів. Структура та склад синтезованих сполук підтверджені елементним аналізом, спектроскопією ЯМР і хромато-мас-спектрометрією. Антиексудативна активність сполук досліджена на моделі карагенінового набряку лап щурів, а протипухлинну дію вивчили *in vitro* в концентрації 10^{-5} М на 60 лініях клітин (програма DTP NCI).

Результати. Уперше синтезували 2-[5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл]-N-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-ацетаміди та їхні 5-ариліденпохідні, з-поміж них виявили сполуки-хіти з протизапальною та протипухлинною активністю щодо клітинних ліній меланоми, лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок і молочної залози.

Висновки. Молекулярний дизайн роданін-тріазольних гібридних молекул на основі диклофенаку – ефективний підхід до пошуку нових протизапальних і протипухлинних агентів.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

Yu. L. Shepeta, O. M. Roman, I. O. Nektiehaiev, R. B. Lesyk

Molecular design of “drug-like” molecules based on the combination of a fragment of non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac with a pharmacologically attractive 1,2,4-triazole and 4-thiazolidinone “structural matrices” in one molecule is an effective approach in modern medical chemistry.

Aim. Synthesis of new rhodanine-triazole hybrid molecules (conjugates) with 2-(2,6-dichlorophenylamino) benzyl moiety and evaluation of their biological activity.

Materials and methods. The method of rhodanine-triazoles synthesis was elaborated. The structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, NMR spectroscopy, and LCMS. The anti-exudative activity of the compounds was investigated in a rat carageenan edema model, and the antitumor effect was studied *in vitro* at a concentration of 10^{-5} M on 60 cancer cell lines (DTP NCI Program).

Results. Novel 2-[5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl]-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-acetamides and their 5-arylidene derivatives were synthesized. Among these derivatives hit compounds with anti-inflammatory and anticancer activity against cell lines of melanoma, leukemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, ovarian cancer, renal cancer, and breast cancer were identified.

Conclusions. The molecular design of rhodanine-triazole hybrid molecules based on diclofenac is an effective approach to the search for novel anti-inflammatory and antitumor agents.

Key words: synthesis, 4H-1,2,4-triazole, rhodanine, diclofenac, anti-inflammatory activity, anticancer activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 206–213

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207024>

УДК 615.276:547.791:542.91
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207024](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207024)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 206–213

Ключові слова: синтез, 4H-1,2,4-тріазол, роданін, диклофенак, протизапальна активність, протипухлинна активність.

*E-mail: shepeta.yulia@gmail.com

Надійшла до редакції: 16.04.2020 // Після доопрацювання: 22.04.2020 // Прийнято до друку: 05.05.2020

Синтез и биологическая активность новых роданин-триазольных конъюгатов с 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильным фрагментом в молекулах

Ю. Л. Шепета, А. М. Роман, И. А. Нектегаев, Р. Б. Лесык

Молекулярный дизайн «лекарственноподобных» молекул на основе сочетания фрагмента нестероидного противовоспалительного средства диклофенака с фармакологически привлекательными 1,2,4-триазольной и 4-тиазолидиноновой «структурными матрицами» в одной структуре – эффективный подход в современной медицинской химии.

Цель работы – синтез новых роданин-триазольных гибридных молекул (конъюгатов) с 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильным фрагментом для оценки их биологической активности.

Материалы и методы. Разработан метод синтеза роданин-триазолов. Структура и состав синтезированных соединений подтверждены элементным анализом, методами спектроскопии ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. Антиэкссудативная активность соединений исследована на модели каррагенинового отека лап крыс, а противоопухолевое действие изучено *in vitro* в концентрации 10^{-5} М на 60 линиях раковых клеток (международная научная программа DTP NCI).

Результаты. Впервые синтезированы 2-[5-[2-(2,6-дихлорофениламино)-бензил]-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфаніл]-N-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-ацетамиды и их 5-арилиденпроизводные, среди которых установлены соединения-хиты с противовоспалительной и противораковой активностью относительно линий клеток меланомы, лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака толстой кишки, рака ЦНС, яичников, почек и молочной железы.

Выводы. Молекулярный дизайн роданин-триазольных гибридных молекул на основе диклофенака – эффективный подход к поиску новых противовоспалительных и противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: синтез, 4H-1,2,4-триазол, роданин, диклофенак, противовоспалительная активность, противоопухолевая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). 206–213

Один з ефективних напрямів пошуку нових потенційно активних сполук – оптимізація вже відомих структур зі збереженням або підсиленням їхнього фармакологічного профілю та зниженням токсичних параметрів. Тому поєднання фрагмента нестероїдного протизапального засобу диклофенаку [1] з фармакологічно привабливими 1,2,4-тріазольною та 4-тіазолідиновою «структурними матрицями» в одній молекулі – виправданий підхід, особливо враховуючи чималу кількість можливих напрямів модифікації структури та фармакологічний потенціал цих базових гетероциклів [2–5]. Такий підхід зумовлений імовірним посиленням прогнозованої активності, а також появою різних видів біологічної дії нових поліфункціональних похідних.

Мета роботи

Синтез нових 2-тіоксо-4-тіазолідинон-тріазольних (роданин-тріазольних) гібридних молекул (кон'югатів) із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом для оцінювання їхньої біологічної активності.

Матеріали і методи дослідження

Вихідні етилові естери {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот **1** і **2** одержані з диклофенаку натрію за відомими методиками [1,6,7]. Тіокарбоніл-біс-тіогліколева кислота синтезована за методом, який запропонували раніше [8,9]. Синтетичні дослідження виконали, використовуючи реактиви компаній «Merck» (Дармштадт, ФРН) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру та склад ключових синтезованих сполук підтвердили елементним аналізом, спектроскопією ЯМР та хромато-мас-спектрометрією.

Протизапальну активність вивчили на статевозрілих щурах масою 180–250 г. Набряк викликали субплан-

тарним введенням у праву задню кінцівку 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Досліджувані сполуки в дозі 50 мг/кг після розчинення в ДМСО та воді для ін'єкцій (1:4) вводили одноразово внутрішньочеревно за 1 год до моделювання набряку. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиекссудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів диклофенаку, кетанову та ібупрофену в їхніх середньотерапевтичних дозах – 8,0 мг/кг, 10,0 мг/кг та 50,0 мг/кг відповідно. Контрольні щури отримували тільки фізіологічний розчин з однією краплею Tween-80™. Об'єм задньої лапи вимірювали за допомогою електронного онкографа безпосередньо перед і через 4 години після ін'єкції карагеніну [10].

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчили в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) – DTP NCI (Developmental Therapeutic Program) [11,12]. Протипухлинний скринінг полягав у встановленні активності в одній концентрації (10^{-5} М) на 60 ліній ракових клітин, зокрема лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EK VX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer) (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer)

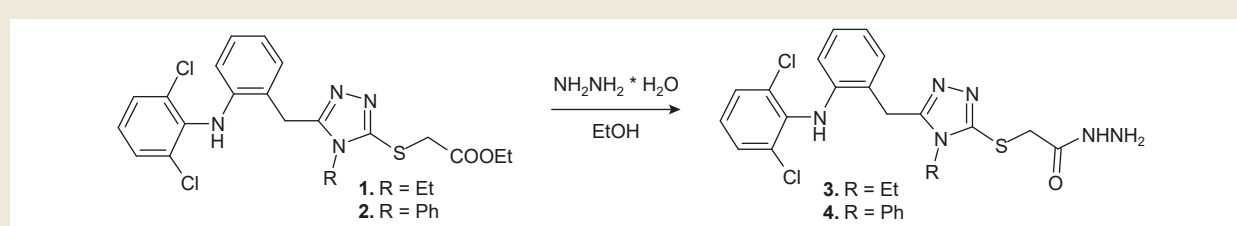


Схема 1

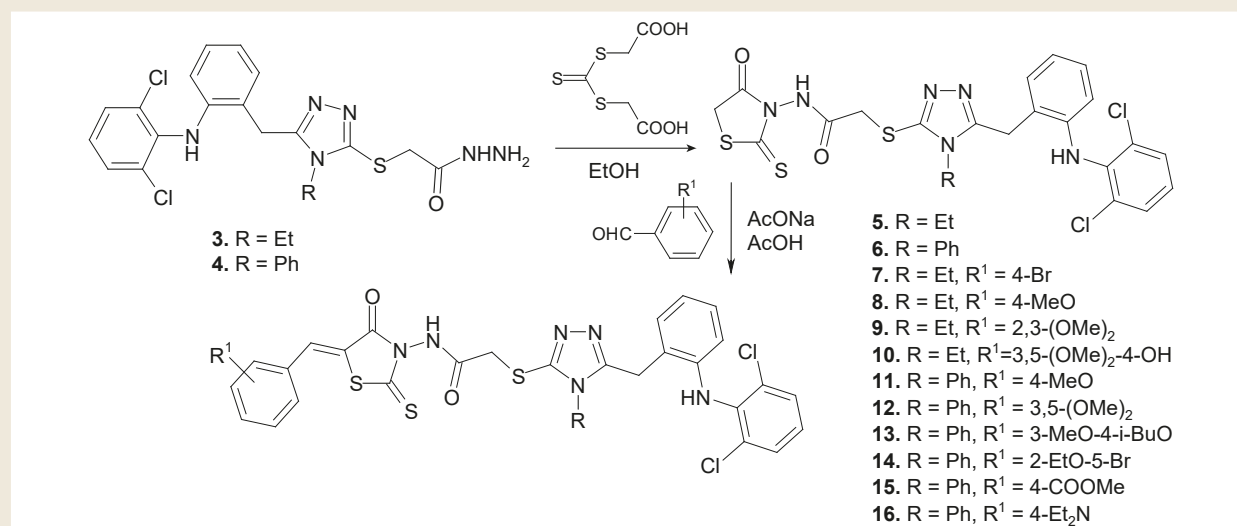


Схема 2

(PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Сполуки вивчали в концентрації 10^{-5} M. Культури інкубували 48 год, індикатор – барвник сульфородамін В (SRB), який зв'язує протеїни (SRB protein assay). Кількісний критерій активності – відсоток росту клітин (GR, %) порівняно з контролем.

Результати

Продовжуючи системні дослідження гетероциклічних похідних на основі нестероїдних протизапальних лікарських засобів [7], опрацювали метод синтезу роданін-тріазольних кон'югатів із фрагментом диклофенаку в молекулах. Вихідні сполуки – етилові естери {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот **1** та **2** [5–7], які при взаємодії з гідрозин-гідратом у середовищі етанолу трансформовані у гідрозиди **3** та **4** (схема 1).

Взаємодією гідрозидів **3**, **4** з тіокарбоніл-біс-тіогліковою кислотою в етанолі отримали 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміди **5**, **6** для синтезу 5-ариліденопохідних **7–16** в реакції Кнью-венегеля з альдегідами (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію) (схема 2).

Структура, чистота та індивідуальність синтезованих сполук підтверджені методами спектроскопії ¹H і ¹³C ЯМР

і хромато-мас-спектрометрії. Так, у спектрах ¹H ЯМР наявний субспектр фрагмента диклофенаку, а саме система трьох триплетів і трьох дублетів у ділянці 6,20–7,20 м.ч., синглет метиленової групи при ~4,0 м.ч., а також синглет NH-групи при 7,40–7,50 м.ч. Для 5-незаміщених похідних роданіну **5**, **6** метиленова група в положенні 5 проявляється як два дублети при 4,32–4,44 м.ч. з константою спин-спинової взаємодії 18,6 Гц, що пояснюється магнітною нееквівалентністю цих протонів. Для 5-ариліденопохідних **3.41–3.50** характерна наявність синглету метиліденової групи при 7,71–7,96 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію ариліденового фрагмента [13,14].

Протизапальну активність сполук **7**, **9**, **12**, **13**, **15** та **16** вивчили на моделі карагенінового набряку в шурів. Антиексудативну активність (АЕА) визначали через 4 год після введення флогогена за ступенем зменшення набряку у групах дослідження порівняно з контролем і виражали у відсотках, розраховуючи за формулою [10]:

$$AEA = \frac{\Delta V_k - \Delta V_{dr}}{\Delta V_k} \cdot 100 \%,$$

де ΔV_k – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у групі контролю, ΔV_{dr} – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у дослідній групі.

Результати вивчення протизапальної активності наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Антиексудативна активність синтезованих сполук

Сполука	Доза, мг/кг	Збільшення об'єму задньої кінцівки щура, сполука/модельна патологія (карагенін), %	Показник пригнічення запальної реакції, %
7	50,0	85,3 / 124,7	31,6
9	50,0	88,0 / 130,3	32,3
12	50,0	102,6 / 130,3	21,3
13	50,0	88,2 / 124,7	29,3
15	50,0	109,6 / 129,6	15,4
16	50,0	78,8 / 129,6	39,2
Ібупрофен	50,0	85,8 / 131,3	34,6
Кетанов	8,0	72,1 / 127,7	37,8
Диклофенак натрію	10,0	79,1 / 127,7	43,3

Таблиця 2. Протипухлинна активність синтезованих сполук

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії (тип онкологічного захворювання) – мітотична активність, GP % ¹
7	103,69	84,09÷119,49	UO-31 (рак нирок) – 84,09
9	99,18	77,35÷115,38	UO-31 (рак нирок) – 77,35
10 ²	33,13	-46,54÷88,64	CCRF-CEM (лейкемія) – 19,10; HL-60(ТВ) (лейкемія) – -1,07; K-562 (лейкемія) – 19,39; HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) – 11,05; NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) – 1,58; HCT-116 (рак товстої кишки) – 11,48; KM12 (рак товстої кишки) – 17,96; SF-539 (рак ЦНС) – 12,97; SNB-75 (рак ЦНС) – 2,65; M14 (меланома) – 19,47; MDA-MB-435 (меланома) – -46,54; OVCAR-3 (рак яєчників) – 7,37; RXF-393 (рак нирок) – 12,89; MCF-7 (рак молочної залози) – 16,90; HS 578T (рак молочної залози) – 5,34; MDA-MB-468 (рак молочної залози) – -2,96
12	98,54	78,41÷124,55	UO-31 (рак нирок) – 78,41
13	95,15	74,06÷117,29	UO-31 (рак нирок) – 74,06
16	99,91	78,64÷110,74	UO-31 (рак нирок) – 78,64

¹: у зв'язку з незначною протираковою активністю сполук наведений результат мітотичної активності однієї найбільш чутливої лінії; ²: для сполуки 10 з високим рівнем ефекту наведені дані з GP% ≤ 20 %

Скринінг протипухлинної активності за процедурою DTP NCI (концентрація сполуки 10⁻⁵ М, панель 60 ліній онкоклітин) виконали для похідних **7**, **9**, **10**, **12**, **13** та **16**. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Обговорення

У результаті фармакологічних досліджень для синтезованих похідних 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів встановили перспективний рівень протизапального ефекту *in vivo* (показник пригнічення запальної реакції становив 15,4–39,2 %). Спостерігали чітку залежність антиексудативного ефекту від характеру ариліденового фрагмента в положенні 5 тіазолідинового кільця (схема 3). Рівень ефекту найактивнішої сполуки-хіта 16 в умовах експерименту зіставний із дією еталонних нестероїдних протизапальних лікарських засобів ібупрофену, кетанову та диклофенаку натрію.

Щодо результатів протипухлинної активності, то

тестовані сполуки показали невисокий рівень ефекту *in vitro* за винятком ідентифікованої сполуки-хіта 10, що є перспективною для наступних досліджень як потенційний протираковий агент. Для цієї похідної встановили суттєвий цитотоксичний ефект щодо лінії меланоми MDA-MB-435 та високу цитостатичну дію щодо ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок і молочної залози.

Експериментальна частина. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник DMSO-*d*₆, стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримали на приладі Agilent 1100 Series LCMS. Елементний аналіз на вміст карбону, гідрогену та нітрогену відповідає обробленому (±0,3 %).

Методика синтезу гідразидів {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот (3, 4). У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль відповідного етилового естеру {5-[2-(2,6-дихлоро-

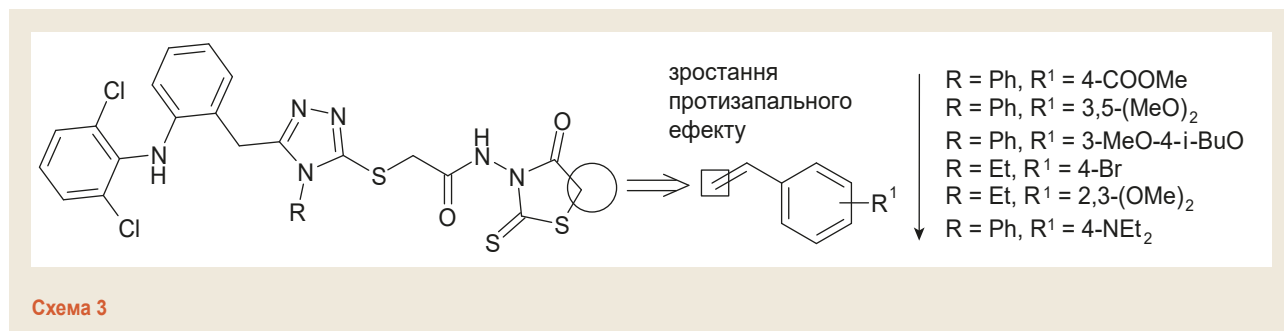


Схема 3

феніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти **1** або **2**, 30 мл етанолу і 0,015 моль гідразин-гідрату. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші осад відфільтровують, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

Гідразид {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти (**3**). Вихід 78 %. Т.пл. 79–80 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.06 т (3H, J = 6.8 Гц, CH₂CH₃), 3.84 с (2H, CH₂), 4.00 кв (2H, J = 7.0 Гц, CH₂CH₃), 4.24 с (2H, SCH₂), 4.29 шс (2H, NH₂), 6.25д (1H, J = 7.6 Гц, аром.), 6.84 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.06 т (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.16 д (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.22 т (1H, J = 8.3 Гц, аром.), 7.54 д (2H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.67 с (1H, NH), 9.33 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 451/453/455 (100.0 %, [M+H]⁺).

Гідразид {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти (**4**). Вихід 82 %. Т.пл. 191–192 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.86 с (2H, CH₂), 4.03 с (2H, SCH₂), 4.31 шс (2H, NH₂), 6.22д (1H, J = 7.9 Гц, аром.), 6.64д (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 6.73 т (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 7.00 т (1H, J = 7.8 Гц, аром.), 7.19 т (1H, J = 7.9 Гц, аром.), 7.37–7.43 м (2H, аром.), 7.45 шс (1H, аром.), 7.50 шс (1H, аром.), 7.53 с (1H, NH), 7.56–7.62 (3H, аром.), 9.34 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 499/501/503 (100.0 %, [M+H]⁺).

Методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (**5**, **6**). У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають еквімолярні кількості (по 0,02 моль) сполуки **3** або **4** та тіокарбонілбіс-тіогліколевої кислоти, 100 мл етанолу та нагрівають 5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають послідовно етанолом, 5 % розчином натрію гідрокарбонату, водою та знову етанолом, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**5**). Вихід 76 %. Т.пл. 149–150 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.10 т (3H, J = 7.4 Гц, CH₂CH₃), 4.02 кв (2H, J = 7.4 Гц, CH₂CH₃), 4.14 с (2H, CH₂), 4.24 с (2H, SCH₂), 4.36 д (1H, J = 18.6 Гц, 5-CH₂), 4.44 д (1H, J = 18.6 Гц, 5-CH₂), 6.25д (1H, J = 7.8 Гц, аром.), 6.84 т (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.05 т (1H, J = 8.4 Гц, аром.), 7.15 д (1H, J = 7.0

Гц, аром.), 7.22 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.54 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.69 с (1H, NH), 11.35 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 567/569/571 (100.0 %, [M+H]⁺).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**6**). Вихід 80 %. Т.пл. 198–199 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.00 с (2H, CH₂), 4.17 с (2H, SCH₂), 4.32 д (1H, J = 18.6 Гц, 5-CH₂), 4.39 д (1H, J = 18.6 Гц, 5-CH₂), 6.18 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 6.60д (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 6.69 т (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.14 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.32–7.38 м (2H, аром.), 6.96 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.14 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.32–7.38 м (2H, аром.), 7.41 д (1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.46 д (2H, 1H, J = 8.1 Гц, аром), 7.30–7.78 м (3H, аром., NH), 11.31 с (1H, CONH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 27.8 (CH₂), 33.9 (SCH₂), 34.4 (SCH₂), 116.6, 121.1, 125.0, 126.3, 127.8, 128.0, 129.6, 129.9, 130.4, 130.6, 131.1, 133.3, 137.8, 143.2, 150.0 (5-C_{триаз.}), 154.8 (2-C_{триаз.}), 166.0 (C=O), 170.4 (C=O), 199.1 (C=S). LCMS (ESI): m/z 567/569/571 (98.0 %, [M+H]⁺).

Загальна методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (**7–16**). Суміш 0,002 моль сполуки **5** або **6**, 0,002 моль безводного ацетату натрію та 0,0022 моль ароматичного альдегіду в 15 мл оцтової кислоти нагрівають 5 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – оцтова кислота (1:2) або ДМФА – етанол (1:2).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-бромфенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**7**). Вихід 75 %. Т.пл. 267–270 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.12 т (3H, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 4.04 кв (2H, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 4.17 д (1H, J = 15.4 Гц, SCH₂), 4.21 д (1H, J = 15.4 Гц, SCH₂), 4.26 с (2H, CH₂), 6.26 д (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 6.84 т (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 7.06 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.17 д (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.21 т (1H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.53 д (2H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.62 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.66 с (1H, NH), 7.77 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.89 с (1H, =CH), 11.59 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 734/736/738 (100.0 %, [M+H]⁺).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**8**). Вихід 79 %. Т.пл. 218–219 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.07 т

(3H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.00 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.11 д (1H, $J = 15.8$ Гц, SCH_2), 4.16 д (1H, $J = 15.8$ Гц, SCH_2), 4.21 с (2H, CH_2), 6.21 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.79 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.01 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.10 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.13 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.17 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.60 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.61 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 11.50 с (1H, CONH). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 15.1 (CH_3), 27.6 (CH_2), 35.4 (SCH_2), 40.9 (NCH_2), 56.1 (OCH_3), 115.7, 116.3, 116.4, 121.0, 124.8, 125.8, 126.5, 128.2, 129.7, 130.4, 131.3, 133.7, 135.3, 137.6, 134.4, 154.8, 162.3, 163.5, 166.5, 169.4, 190.3 (C=S). LCMS (ESI): m/z 685/687/689 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(2,3-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (9). Вихід 70 %. Т.пл. 213–214 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.11 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.04 кв (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.16 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 4.21 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 4.25 с (2H, CH_2), 6.25 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.83 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.01 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.10-7.30 м (4H, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.67 с (1H, NH), 7.94 с (1H, =CH), 11.60 шс (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 715/717/719 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-гідрокси-3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (10). Вихід 69 %. Т.пл. 215–216 °С.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (11). Вихід 80 %. Т.пл. 266–267 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.82 с (3H, OCH_3), 4.05 с (2H, CH_2), 4.22 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 4.26 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 6.22 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 6.74 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.01 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.14 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.39-7.44 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.56-7.62 м (3H, аром.), 7.66 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.86 с (1H, =CH), 11.55 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 733/735/737 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (12). Вихід 78 %. Т.пл. 209–210 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.81 с (6H, 2^*OCH_3), 4.04 с (2H, CH_2), 4.25 с (2H, SCH_2), 6.22 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.64-6.76 м (3H, аром.), 6.81 шс (2H, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.28-7.42 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.55-7.62 м (3H, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 11.60 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 763/765/767 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(3-метокси-4-ізобутилоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (13). Вихід 67 %. Т.пл.

137–138 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.98 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.00-4.06 м (4H, 2^*CH_2), 4.20 м (1H, CH), 4.36 д (1H, $J = 18.4$ Гц, SCH_2), 4.43 д (1H, $J = 18.4$ Гц, SCH_2), 6.21 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.66 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.35-7.43 м (3H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.51 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.54-7.62 м (5H, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 11.35 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 805/807/809 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(2-етокси-5-бромофенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (14). Вихід 69 %. Т.пл. 233–234 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.73 т (3H, $J = 6.9$ Гц, CH_3), 4.04 с (2H, CH_2), 4.20 с (2H, SCH_2), 4.22 кв (2H, $J = 6.9$ Гц, OCH_2), 6.22 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.16 д (1H, $J = 8.9$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.42 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.56-7.60 м (5H, аром.), 7.87 с (1H, =CH), 11.61 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 826/828/829 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-меткарбоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (15). Вихід 80 %. Т.пл. 252–253 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.89 с (3H, COOCH_3), 4.05 с (2H, CH_2), 4.24 д (1H, $J = 15.3$ Гц, SCH_2), 4.28 д (1H, $J = 15.3$ Гц, SCH_2), 6.22 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.74 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.01 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.39-7.43 м (2H, аром.), 7.46 с (1H, NH), 7.51 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.58-7.61 м (3H, аром.), 7.82 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.96 с (1H, =CH), 8.10 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 11.64 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 761/763/765 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-діетиламінофенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (16). Вихід 78 %. Т.пл. 268–269 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.13 т (6H, $J = 7.0$ Гц, 2^*CH_3), 3.45 кв (4H, $J = 7.0$ Гц, 2^*CH_2), 4.04 с (2H, CH_2), 4.23 с (2H, SCH_2), 6.21 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.83 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.42 м (2H, аром.), 7.44 с (1H, NH), 7.48 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.55-7.62 м (3H, аром.), 7.71 с (1H, =CH), 11.48 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 774/776/778 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Висновки

1. Гідразида {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот – ефективні реагенти в дизайні тіазолідин-тріазольних гібридних молекул, що дало змогу одержати нові похідні роданіну в реакції з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою та серію 5-ариліденпохідних на його основі в умовах реакції Кньовенагеля.

2. Молекулярний дизайн роданін-тріазольних гібридних молекул на основі диклофенаку – ефективний підхід до пошуку нових протизапальних і протипухлинних агентів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Шепета Ю. Л., асистент каф. фармацевтичної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Роман О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біоорганічної та фізіологічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Нектегаєв І. О., старший лаборант каф. фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about authors:

Shepeta Yu. L., Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.
Roman O. M., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Nekhtehayev I. O., Senior Laboratory Technician of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Шепета Ю. Л., ассистент каф. фармацевтической химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
Роман А. М., канд. фарм. наук, доцент каф. общей, бионеорганической и физиологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Нектегаєв І. О., старший лаборант каф. фармакологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Лесык Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и бионеорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / M. B. Palkar, A. S. Singhai, P. M. Ronad et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 22, Iss. 10. P. 2855-2866. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.043>
- [2] Kumar S. S., Kavitha H. P. Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2013. Vol. 10, Iss. 1. P. 40-65. <https://doi.org/10.2174/1570193X11310010004>
- [3] Havrylyuk D., Roman O., Lesyk R. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 113. P. 145-166. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.030>
- [4] Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 140. P. 542-594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
- [5] Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017. Vol. 12, Iss. 12. P. 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>

- [6] Amir M., Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-(2,6-dichloroanilino) phenyl acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. Vol. 39, Iss. 6. P. 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [7] Синтез нових похідних 4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензилним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю. Л. Шепета, М. І. Лелюх, Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. Т. 20, № 1. С. 18-25. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.61103>
- [8] Nekhtehayev I., Lesyk R. 3-Oxyarylthiazolidones-4 and their choleric activity. *Scientia Pharmaceutica*. 1999. Vol. 67. P. 227-230.
- [9] Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 45, Iss. 11. P. 5012-5021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.008>
- [10] Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.
- [11] Grever M. R., Schepartz S. A., Chabner B. A. The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program. *Seminars in Oncology*. 1992. Vol. 19, Iss. 6. P. 622-638. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:009377549290032V>
- [12] Boyd M. R., Pauli, K. D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34, Iss. 2. P. 91-109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
- [13] Попов-Пергал К., Чекович Ж., Пергал М. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами. *Журнал органической химии*. 1994. Т. 61, № 9. С. 2112-2116.
- [14] Роман О., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives. *Farmacia*. 2007. Vol. 55, Iss. 6. P. 640-648.

References

- [1] Palkar, M. B., Singhai, A. S., Ronad, P. M., Vishwanathswamy, A. H. M., Boreddy, T. S., Veerapur, V. P., Shaikh, M. S., Rane, R. A., & Karpoornath, R. (2014). Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(10), 2855-2866. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.043>
- [2] Kumar, S. S., & Kavitha, H. P. (2013). Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40-65. <https://doi.org/10.2174/1570193X11310010004>
- [3] Havrylyuk, D., Roman, O., & Lesyk, R. (2016). Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 113, 145-166. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.030>
- [4] Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., & Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 542-594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
- [5] Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., & Lesyk, R. (2017b). Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(12), 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>
- [6] Amir, M., & Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-(2,6-dichloroanilino) phenyl acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(6), 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [7] Shepeta, Yu. L., Lelyukh, M. I., Zimenkovsky, B. S., Lesyk, R. B. (2016). Syntez novykh pokhidnykh 4N-1,2,4-triazol-3-tiolu z 2-(2,6-dykhlorofenilamino)benzylnym frahmentom u molekulkh ta yikhnia protyzapalna aktyvnyst [Synthesis of novel 4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in molecules and their anti-inflammatory activity]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 20(1), 18-25. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.61103>

- [8] Nektgayev, I., & Lesyk, R. (1999). 3-Oxyarylthiazolidones-4 and their choleric activity. *Scientia Pharmaceutica*, 67, 227-230.
- [9] Havrylyuk, D., Mosula, L., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A., & Lesyk, R. (2010). Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5012-5021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.008>
- [10] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii* [Preclinical studies of medicines: methodological recommendations]. Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
- [11] Grever, M. R., Schepartz, S. A., & Chabner, B. A. (1992). The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program. *Seminars in Oncology*, 19(6), 622-638. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:009377549290032V>
- [12] Boyd, M. R., & Pauli, K. D. (1995). Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, 34(2), 91-109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
- [13] Popov-Pergal, K., Chekovich, Zh., & Pergal, M. (1991). Kondensatsiya 2,4-tetragidro-1,3-tiazola s aromaticeskimi aldegidami [Condensation of 2,4-tetrahydro-1,3-thiazole with aromatic aldehydes]. *Zhurnal organicheskoi khimii*, 61(9), 2112-2116. [in Russian].
- [14] Roman, O., & Lesyk, R. (2007). Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives. *Farmacia*, 55(6), 640-648.



Синтез нових 5-заміщених 2-піразолітiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

I. М. Юшин^{A,C,D}, А. В. Лозинський^{B,C}, О.-М. В. Федусевич^{B,C}, О. Я. Вовчук^{B,C}, Р. Б. Лесик^{*A,D,E,F}

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Одна з ефективних стратегій у створенні потенційних «лікоподібних» молекул – використання методу молекулярної гібридизації, що ґрунтується на поєднанні кількох фармакологічно привабливих скафолдів в одній молекулі. Основним аргументом використання такого підходу є поліфармакологічна теорія, що базується на взаємодії гібридної молекули з кількома біомішенями на основі селективності та результуючого зниження токсичності.

Мета роботи – синтез ряду нових 5-заміщених 2-піразолітiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали та методи. Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, виконали фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук (спектроскопія ¹H ЯМР).

Результати. Синтез нових 5-ен-2-піразолітiazол-4-онів здійснили в умовах трикомпонентної реакції [2+3]-циклоконденсації 3-метил-5-арил-4,5-дигідропіразол-1-карботіамідів із монохлороцтовою кислотою та відповідними карбонільними сполуками в середовищі оцтової кислоти. Структура синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом і методом ¹H ЯМР-спектроскопії.

Висновки. У результаті хімічних перетворень на основі гібрид-фармакофорного підходу синтезували бібліотеку нових тiazол-піразолінових кон'югатів для вивчення надалі протиракової активності за програмою DTP NCI Національного інституту раку, США.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

I. M. Yushyn, A. V. Lozynskyi, O.-M. V. Fedusevych, O. Ya. Vovchuk, R. B. Lesyk

One of the effective strategies in potential “drug-like” molecules design is using a molecular hybridization approach based on the combination of several pharmacological scaffolds in one molecule. The main argument for using this approach is a polypharmacological theory based on the interaction of mentioned hybrid molecules with multiple bio-targets based on selectivity and the resulting reduction of toxicity.

The aim of the work is to synthesize a number of new 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds.

Materials and methods. Organic synthesis, ¹H NMR spectroscopy.

Results. The synthesis of new 5-ene-2-pyrazolylthiazol-4-ones was carried out via a three-component [2+3]-cyclocondensation reaction of 3-methyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothiamides with chloroacetic acid and the corresponding carbonyl compounds in acetic acid medium. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy.

Conclusions. As a result of chemical transformations, a library of new thiazole-pyrazoline conjugates was synthesized based on a hybrid-pharmacophore approach to further anticancer activity evaluation within the DTP NCI protocol.

Key words: hybrid-pharmacophore approach, thiazolo-pyrazoline conjugates, [2+3]-cyclocondensation reaction, NMR spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 214–218

Синтез новых 5-замещенных 2-пиразолилтиазол-4-онов как потенциальных биологически активных соединений

И. М. Юшин, А. В. Лозинский, О.-М. В. Федусевич, О. Я. Вовчук, Р. Б. Лесык

Одна из эффективных стратегий в создании потенциальных биологически активных молекул – использование метода молекулярной гибридации, основанной на сочетании нескольких фармакологически привлекательных скаффолдов в одной молекуле. Основным аргументом использования такого подхода является полифармакологическая теория, основанная на взаимодействии гибридной молекулы с несколькими биомішенями на основе селективности и результующего снижения токсичности.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК 616-093+547.789
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207117](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207117)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 214–218

Ключові слова: гібрид-фармакофорний підхід, тiazоло-піразолінові кон'югати, [2+3]-циклоконденсація, спектроскопія ЯМР.

*E-mail: roman.lesyk@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.04.2020 // Після доопрацювання: 27.04.2020 // Прийнято до друку: 05.05.2020



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207117>

Цель работы – синтез ряда новых 5-замещенных 2-пиразолилтиазол-4-онов как потенциальных биологически активных соединений.

Материалы и методы. В ходе исследования использованы методы органического синтеза, проведен физико-химический анализ синтезированных соединений (спектроскопия ^1H ЯМР).

Результаты. Синтез новых 5-ен-2-пиразолилтиазол-4-онов осуществлен в условиях трехкомпонентной реакции [2+3]-циклоконденсации 3-метил-5-арил-4,5-дигидропиразол-1-карботиамидов с монохлоруксусной кислотой и соответствующими карбонильными соединениями в среде уксусной кислоты. Структура синтезированных соединений подтверждена элементным анализом и методом ^1H ЯМР спектроскопии.

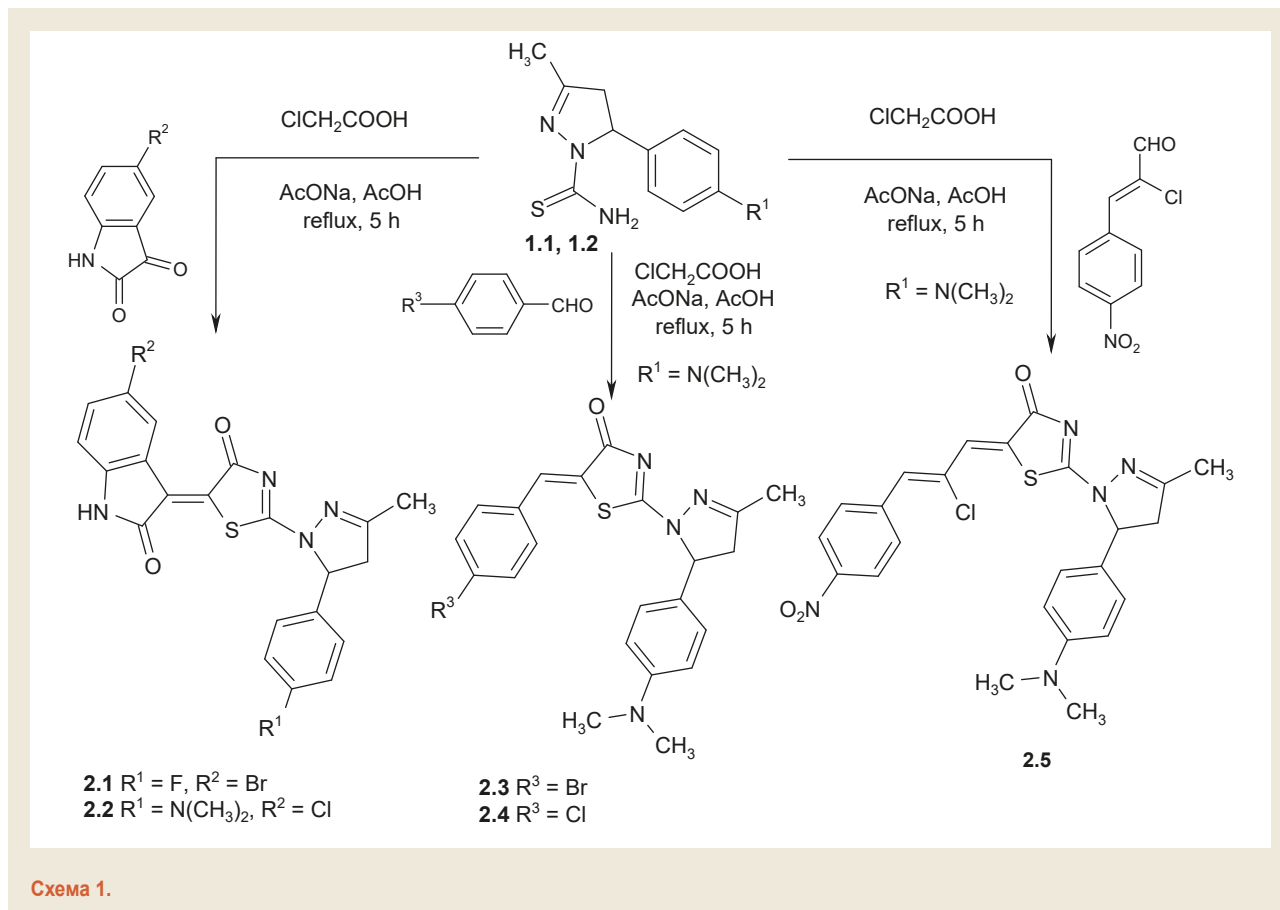
Выводы. В результате химических превращений на основе гибрид-фармакофорного подхода синтезирована библиотека новых тиазол-пиразолиновых конъюгатов для дальнейшего изучения противораковой активности в рамках программы DTP NCI Национального института рака, США.

Ключевые слова: гибрид-фармакофорный подход, тиазоло-пиразолиновые конъюгаты, [2+3]-циклоконденсация, спектроскопия ЯМР.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 214–218

Основним питанням сучасної медичної галузі та фармацевтичної науки є пошук нових високоактивних сполук із широким спектром біологічної дії та низьким рівнем токсичності. Серед відомих і перспективних представників із класу гетероциклічних сполук, які відповідають цим критеріям, є похідні тіазолідину, що є базовим скарфом у дизайні потенційних лікоподібних молекул [1]. Саме хімічна різноманітність 2-заміщених 5-ен-тіазолідинонів дає змогу досягти таких бажаних комбінацій, наприклад, у рамках гібрид-фармакофорного підходу [2,3]. Відомо, що створення гібридних

молекул, які об'єднують кілька фармакологічно привабливих фрагментів, потенціюють біологічну дію та знижують рівень токсичності [4]. Такими структурами є 2-піразолилтиазол-4-они, адже відомо: ці кон'югати мають високу протипухлинну [2,5,6], протимікробну [7,8], антиоксидантну [9], протитрипаносомну [10,11], проти-запальну [12,13] і протидіабетичну [14] активності. У реалізації названих фармакологічних ефектів основну роль відіграє 5-еновий фрагмент базового тіазолідинового скарфоду, оскільки встановлено, що ця система завдяки екзоциклічному подвійному зв'язку забезпечує



зв'язування з нуклеофільними залишками білкових структур та афінність до потенційних біомішеней [1].

Мета роботи

Синтез нової бібліотеки 5-заміщених 2-піразолілтiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, здійснили фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук (^1H ЯМ- спектроскопія, мас-спектрометрія).

Результати

S,N-бінуклеофільні властивості *N*-карботіоамідної групи 3,5-діарилпіразолінів дають можливість їй вступати в реакції [2+3]-циклоконденсації з еквівалентами діелектрофільного синтону $[\text{C}_2]^{2+}$ для синтезу відповідних 2-піразолілтiazол-4-онів [1]. Саме високі електрофільні характеристики карботіоамідної групи сприяють синтезу нових 4-тіазолідинонів із галогенкарбоновими кислотами за наявності сильних основ. Як вихідні реагенти для синтезу цільових кон'югатів обрали 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміди (1.1, 1.2), що одержали за відомою методикою [15]. В умовах трикомпонентної реакції [2+3]-циклоконденсації зазначені 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміди вступають у реакцію з відповідними карбонільними сполуками та монохлороцтовою кислотою в середовищі оцтової кислоти та за наявності ацетату натрію як катализатора з утворенням відповідних 5-заміщених 2-піразолілтiazол-4-онів.

Обговорення

Структура та чистота синтезованих сполук підтверджена спектрами ^1H ЯМР. Для сполук (2.3–2.5) спостерігали характерний синглет метиленової групи =CH в області ~5,58–5,59 м.ч., що обґрунтовує стереоселективне утворення тільки похідних із *Z*-розташуванням іліденового залишку. Амідний протон ізагинового фрагмента утворює синглет при ~11,23–11,28 м.ч. Сигнали протонів CH_2 -CH піразолінового фрагмента у спектрах ^1H ЯМР мають характерні особливості АМХ системи. Хімічне зміщення протонів H_A , H_M та H_X спостерігали як дублети в ділянці ~2,88–2,99, ~3,00–3,31 і ~3,59–3,73 м.ч. відповідно. Константи спіну-спінової взаємодії зазначених протонів становлять $J_{\text{AM}} = 18,2$ – $18,6$, $J_{\text{AX}} = 10,5$ – $11,0$, та $J_{\text{MX}} = 3,2$ Гц відповідно.

Експериментальна частина

Температури плавлення виміряні відкритим капілярним методом на приладі Buchi B-545 і наведені в некорегованій формі. Елементний аналіз (C,H,N) виконали, використовуючи Perkin-Elmer 2400 CHN аналізатор, результати – у межах $\pm 0,4\%$ від теоретичних значень. Спектри ^1H ЯМР реєстрували на приладі Varian Gemini

400 МГц у ДМСО- d_6 , використовуючи тетраметилсилан як внутрішній стандарт. Хімічні зміщення наведені в мільйонних частках із використанням δ шкали.

Загальна методика синтезу 5-заміщених 2-(3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-тіазол-4-онів (2.1–2.5)

До суспензії 0,01 моль відповідного 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміду (1.1, 1.2) в 10 мл оцтової кислоти додають еквімолярну кількість монохлороцтової кислоти, 0,012 моль відповідної карбонільної сполуки та 0,02 моль ацетату натрію. Нагрівають реакційну суміш під зворотним холодильником протягом 5–6 годин. Після цього реакційну суміш охолоджують до утворення кристалічного осаду, відфільтровують, пере-кристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

5-Бromo-3-{2-[5-(4-флуорофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден}-1,3-дигідроіндол-2-он (2.1). Вихід 67 %. Т.пл. > 280 °C. Знайдено, %: C 51.86, H 2.80, N 11.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrFN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 51.97, H 2.91, N 11.54. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.72 (с, 3H, CH_3), 2.88 (м, 1H, CH_2CH), 3.31 (м, 1H, CH_2CH), 5.87 (м, 1H, CH_2CH), 6.87 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.52–7.53 (м, 2H, аром.), 7.95 (с, 1H, аром.), 9.02–9.06 (м, 2H, аром.), 11.28 (с, 1H, NH).

5-Хлоро-3-{2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден}-1,3-дигідроіндол-2-он (2.2). Вихід 60 %. Т.пл. > 280 °C. Знайдено, %: C 59.13, H 4.25, N 14.97. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 59.29, H 4.33, N 15.03. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.23 (с, 3H, CH_3), 2.87 (с, 6H, 2^*CH_3), 3.00 (шс, 1H, CH_2CH), 3.73 (м, 1H, CH_2CH), 5.65 (м, 1H, CH_2CH), 6.69 (шс, 2H, аром.), 6.93 (м, 1H, аром.), 7.07 (шс, 2H, аром.), 7.36–7.42 (м, 1H, аром.), 8.96 (с, 1H, аром.), 11.23 (с, 1H, NH).

5-(4-Бромобензиліден)-2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазол-4-он (2.3). Вихід 65 %. Т.пл. 222 °C. Знайдено, %: C 56.20, H 4.45, N 11.88. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 56.29, H 4.51, N 11.94. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.87 (с, 6H, 2^*CH_3), 2.97 (дд, 1H, $J = 18.6, 3.2$ Гц, CH_2CH), 3.73 (дд, 1H, $J = 18.6, 11.0$ Гц, CH_2CH), 5.59 (дд, 1H, $J = 11.0, 3.2$ Гц, CH_2CH), 6.69 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.06 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.57 (с, 1H, =CH), 7.57 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.72 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, аром.).

5-(4-Хлоробензиліден)-2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазол-4-он (2.4). Вихід 57 %. Т.пл. 220 °C. Знайдено, %: C 62.10, H 4.88, N 13.9. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 62.18, H 4.98, N 13.18. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.87 (с, 6H, 2^*CH_3), 2.99 (шс, 1H, CH_2CH), 3.72 (дд, 1H, $J = 18.2, 10.5$ Гц, CH_2CH), 5.59 (м, 1H, CH_2CH), 6.68 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.05 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.55–7.70 (м, 5H, аром, =CH).

5-[2-Хлоро-3-(4-нітрофеніл)-аліліден]-2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазол-4-он (2.5). Вихід 63 %. Т.пл. 230 °C. Знайдено, %: C 58.08, H 4.21, N 14.05. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 58.12, H 4.47, N 14.12. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.86 (с, 6H,

2*CH₃), 2.88 (с, 3H, CH₃), 2.94 (м, 1H, CH₂CH), 3.59 (м, 1H, CH₂CH), 5.58 (м, 1H, CH₂CH), 6.68 (д, 2H, J = 8.7 Гц, аром.), 7.04 (д, 2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.52 (с, 1H, =CH), 7.76 (с, 1H, =CH), 7.99–8.02 (м, 2H, аром.), 8.28–8.33 (м, 2H, аром.).

Висновки

1. Синтезували нову бібліотеку раніше неописаних 5-заміщених 2-(3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-тіазол-4-онів на основі трикомпонентної реакції монохлороцтової кислоти, 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміду та відповідних карбонільних сполук.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопії.

3. Здійснюється фармакологічний скринінг синтезованих сполук на протиракову активність у Національному інституті раку (США).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Юшин І. М., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лозинський А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Федусевич О.-М. В., студентка фармацевтичного факультету, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Вовчук О. Я., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about authors:

Yushyn I. M., Assistant of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lozynskiy A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Fedusevych O.-M. V., Student of the Faculty of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Vovchuk O. Ya., Assistant of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Юшин И. М., ассистент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лозинский А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Федусевич О.-М. В., студентка фармацевтического факультета, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Вовчук О. Я., ассистент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Lesyk R. B., & Zimenkovsky B. S. 4-thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004. Vol. 8, Iss. 16. P. 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [2] Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 55, Iss. 20. P. 8630-8641. <https://doi.org/10.1021/jm300789g>
- [3] Hybrid Pharmacophoric Approach in the Design and Synthesis of Coumarin Linked Pyrazolinyl as Urease Inhibitors, Kinetic Mechanism and Molecular Docking / A. Saeed, P. Mahesar, P. Channar et al. *Chemistry & Biodiversity*. 2017. Vol. 14, Iss. 8. P. e1700035. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700035>
- [4] Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies / P. Kumar, M. Duhan, K. Kadyan et al. *MedChemComm*. 2017. Vol. 8, Iss. 7. P. 1468-1476. <https://doi.org/10.1039/c7md00080d>
- [5] Synthesis of 4-substituted 2-(4-methylpiperazino) pyrimidines and quinazoline analogs as serotonin 5-HT_{2A} receptor ligands / J. Saczewski, A. Paluchowska, J. Klenc et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2009. Vol. 46, Iss. 6. P. 1259-1265. <https://doi.org/10.1002/jhet.236>
- [6] Abu-Hashem A. A., Aly A. S. Synthesis of new pyrazole, triazole, and thiazolidine-pyrimido[4,5-b]quinoline derivatives with potential antitumor activity. *Archives of pharmacological research*. 2012. Vol. 35, Iss. 3. P. 437-445. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0306-5>
- [7] Abeed A., El-Emary T. I., Youssef M. A Facile Synthesis and Reactions of Some Novel Pyrazole-based Heterocycles. *Current organic synthesis*. 2019. Vol. 16, Iss. 3. P. 405-412. <https://doi.org/10.2174/1570179416666181210160908>
- [8] Design, Synthesis, In Vitro Evaluation and Docking Studies of Pyrazole-Thiazole Hybrids as Antimicrobial and Antibiofilm Agents / R. Gondru, K. Sirisha, S. Raj et al. *ChemistrySelect*. 2018. Vol. 3, Iss. 28. P. 8270-8276. <https://doi.org/10.1002/slct.201801391>
- [9] Design, synthesis, antioxidant and anticancer activity of new coumarin derivatives linked with thiazole, isoxazole or pyrazole moiety / K. R. A. Abdellatif, M. A. Abdelgawad, H. A. H. Elshemy et al. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2017. Vol. 14, Iss. 7. P. 773-781. <https://doi.org/10.2174/1570180813666161026153743>
- [10] Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents / A. Kryshchshyn, D. Kaminsky, O. Karpenko et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 174. P. 292-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.052>
- [11] Development of bis-thiazoles as inhibitors of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*. Identification of new non-mutagenic agents that are active in vivo / G. Alvarez, J. Martinez, J. Varela et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 100. P. 246-256. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.018>
- [12] Synthesis and in vivo evaluation of pyrazoline-thiazolidin-4-one hybrid Les-5581 as a potential non-steroidal anti-inflammatory agent / S. Holota, H. Derkach, I. Demchuk et al. *Biopolymers and Cell*. 2019. Vol. 35, Iss. 6. P. 437-447. <https://doi.org/10.7124/bc.000A17>
- [13] Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents / R. Kamble, R. Meshram, S. Hese et al. *Computational Biology and Chemistry*. 2016. Vol. 61. P. 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.01.007>
- [14] Design, synthesis, modeling studies and biological evaluation of thiazolidine derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR- γ agonists and anti-inflammatory COX-2 selective inhibitors / K. Abdellatif, W. Fadaly, G. Kamel et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 82. P. 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.034>
- [15] Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 44, Iss. 4. P. 1396-1404. <https://doi.org/10.1002/chin.200931120>

References

- [1] Lesyk, R. B., & Zimenkovsky, B. S. (2004). 4-thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [2] Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A., & Lesyk, R. (2012). Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(20), 8630-8641. <https://doi.org/10.1021/jm300789g>
- [3] Saeed, A., Mahesar, P. A., Channar, P. A., Larik, F. A., Abbas, Q., Hassan, M., Raza, H., & Seo, S. Y. (2017). Hybrid Pharmacophoric Approach in the Design and Synthesis of Coumarin Linked Pyrazolonyl as Urease Inhibitors, Kinetic Mechanism and Molecular Docking. *Chemistry & Biodiversity*, 14(8), Article e1700035. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700035>
- [4] Kumar, P., Duhan, M., Kadyan, K., Sindhu, J., Kumar, S., & Sharma, H. (2017). Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies. *MedChemComm*, 8(7), 1468-1476. <https://doi.org/10.1039/c7md00080d>
- [5] Saczewski, J., Paluchowska, A., Klenc, J., Raux, E., Barnes, S., Sullivan, S., ... Strekowska, L. (2009). Synthesis of 4-substituted 2-(4-methylpiperazino)pyrimidines and quinazoline analogs as serotonin 5-HT_{2A} receptor ligands. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(6), 1259-1265. <https://doi.org/10.1002/jhet.236>
- [6] Abu-Hashem, A. A., & Aly, A. S. (2012). Synthesis of new pyrazole, triazole, and thiazolidine-pyrimido [4, 5-b] quinoline derivatives with potential antitumor activity. *Archives of pharmaceutical research*, 35(3), 437-445. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0306-5>
- [7] Abeer, A., El-Emary, T. I., & Youssef, M. (2019). A Facile Synthesis and Reactions of Some Novel Pyrazole-based Heterocycles. *Current organic synthesis*, 16(3), 405-412. <https://doi.org/10.2174/1570179416666181210160908>
- [8] Gondru, R., Sirisha, K., Raj, S., Gunda, S. K., Kumar, C. G., Pasupuleti, M., & Bavantula, R. (2018). Design, Synthesis, In Vitro Evaluation and Docking Studies of Pyrazole-Thiazole Hybrids as Antimicrobial and Antibiofilm Agents. *Chemistryselect*, 3(28), 8270-8276. <https://doi.org/10.1002/slct.201801391>
- [9] Abdellatif, K. R. A., Abdelgawad, M. A., Elshemy, H. A. H., Kahk, N. M., & El Amir, D. M. (2017). Design, Synthesis, Antioxidant and Anticancer Activity of New Coumarin Derivatives Linked with Thiazole, Isoxazole or Pyrazole Moiety. *Letters in Drug Design & Discovery*, 14(7), 773-781. <https://doi.org/10.2174/1570180813666161026153743>
- [10] Kryshchshyn, A., Kaminsky, D., Karpenko, O., Gzella, A., Grellier, P., & Lesyk, R. (2019). Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 174, 292-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.052>
- [11] Alvarez, G., Martinez, J., Varela, J., Birriel, E., Cruces, E., ... Cerecetto, H. (2015). Development of bis-thiazoles as inhibitors of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*. Identification of new non-mutagenic agents that are active in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 100, 246-256. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.018>
- [12] Holota, S., Derkach, H., Demchuk, I. L., Vynnytska, R. B., Antoniv, O. I., Furdychko, L. O., Slyvka, N., Nektgayev, I., Lesyk, R. B. (2019). Synthesis and In vivo evaluation of pyrazoline-thiazolidin-4-one hybrid Les-5581 as a potential non-steroidal anti-inflammatory agent. *Biopolymers and Cell*, 35(6), 437-447. <https://doi.org/10.7124/bc.000A17>
- [13] Kamble, R. D., Meshram, R. J., Hese, S. V., More, R. A., Kamble, S. S., Gacche, R. N., & Dawane, B. S. (2016). Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents. *Computational Biology and Chemistry*, 61, 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.01.007>
- [14] Abdellatif, K., Fadaly, W., Kamel, G., Elshaier, Y., & El-Magd, M. (2019). Design, synthesis, modeling studies and biological evaluation of thiazolidine derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR- γ agonists and anti-inflammatory COX-2 selective inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 82, 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.034>
- [15] Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., & Lesyk, R. (2009). ChemInform Abstract: Synthesis of Novel Thiazolone-Based Compounds Containing Pyrazoline Moiety and Evaluation of Their Anticancer Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396-1404. <https://doi.org/10.1002/chin.200931120>



Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

А. О. Савич^{B,C,D}, С. М. Марчишин^{*A,F}, Л. О. Кравчук^{C,E}

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

Фармакотерапія цукрового діабету – надзвичайно актуальна проблема медицини та фармації через її недостатню безпечність і недосконалість у підтриманні оптимальної глікемії, часті зміни якої призводять до розвитку діабетичних ангіопатій. Тому оптимізація лікування за допомогою лікарських рослинних зборів є доцільною через низьку їхню токсичність і комплексний вплив низки біологічно активних речовин на патогенез цукрового діабету та його ускладнень.

Мета роботи – встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4.

Матеріали та методи. Об'єкти для досліджень: збір антидіабетичний № 3, до складу якого входить листя кропиви дводомної, корені цикорію, плоди шипшини, кореневище пирію повзучого, корені кульбаби лікарської, та збір антидіабетичний № 4, який містить корені лопуха, кореневище пирію повзучого, стовпчики з приймочками кукурудзи звичайної, квітки цмину піщого, плоди шипшини. Якісний склад і кількісний вміст флавоноїдів визначали методом високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent Technologies 1200.

Результати. У зборі антидіабетичному № 3 виявили 6 індивідуальних флавоноїдів і встановили їхній кількісний вміст: рутин (0,36 %), неогесперидин (0,31 %), лютеолін (0,17 %), кверцетин (0,05 %), ізокверцитрин і нарингенін (по 0,04 %); у зборі антидіабетичному № 4 визначили 4 індивідуальні флавоноїди та встановили їхній кількісний вміст: лютеолін (0,42 %), рутин (0,29 %), кверцетин (0,21 %) та ізокверцитрин (0,63 %).

Висновки. Уперше методом високоефективної рідинної хроматографії встановили якісний склад і визначили кількісний вміст основних флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4. Результати дослідження показали: у зборі антидіабетичному № 3 міститься 6 флавоноїдів із переважанням рутину та неогесперидину, у зборі антидіабетичному № 4 – 4 флавоноїди, кількісно переважають лютеолін, рутин і кверцетин. Це дає підставу зробити висновок про антидіабетичну активність за патогенетичним механізмом впливу, що свідчить про доцільність вивчення цих зборів як перспективних фітозасобів для лікування та профілактики цукрового діабету.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

A. O. Savych, S. M. Marchyshyn, L. O. Kravchuk

Pharmacotherapy of diabetes mellitus is an extremely important problem of medicine and pharmacy due to its deficient safety and imperfection in maintaining optimal glycemia, frequent changes of which lead to the development of diabetes angiopathies. Therefore, the optimization of existing treatments with herbal collections is appropriate because of their low toxicity and the complex effect of the number of biologically active substances on the pathogenesis of diabetes and its complications.

The aim of the research was to determine the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4.

Materials and methods. The objects of the study were the herbal antidiabetic collection № 3, which consists of *folium Urticae*, *radix Cichorii*, *fructus Rosae majalis*, *rhizoma Erythrinae repens*, *radix Taraxaci officinale*, and the herbal antidiabetic collection № 4, which consists of *radix Arctii lappa*, *rhizoma Erythrinae repens*, *styli cum stigmati Zeae maydis*, *flores Helichrysi arenarium*, *fructus Rosae majalis*. The qualitative composition and quantitative content of flavonoids were determined by the method of high-performance chromatography using liquid chromatograph Agilent Technologies 1200.

Results. It was identified 6 flavonoid and it was established their quantitative content, among which the rutin (0.36 %), neohesperidin (0.31 %), luteolin (0.17 %), quercetin (0.05 %), isoquercetrin 0.04 % and naringenin 0.04 % in the herbal antidiabetic collection № 3.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207118>

УДК 615.322.07:615.252.349.7:547.972.3:543.544

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207118](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207118)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 219–224

Ключові слова: збір антидіабетичний, флавоноїди, високоефективна рідинна хроматографія, цукровий діабет.

*E-mail: svitanafarm@ukr.net

Надійшла до редакції: 31.03.2020 // Після доопрацювання: 12.05.2020 // Прийнято до друку: 13.05.2020

It was identified 4 flavonoid and it was established their quantitative content, among which luteolin (0.42 %), rutin (0.29 %), quercetin (0.63 %) and isoquercitrin (0.63 %) in the herbal antidiabetic collection № 4.

Conclusions. For the first time, it was determined the qualitative composition and quantitative content of the main flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of high-performance liquid chromatography. The results of the study showed that the herbal antidiabetic collection № 3 contains 6 flavonoids with a predominance of rutin and neohesperidin, and the herbal antidiabetic collection № 4 – 4 flavonoids, among which luteolin, rutin, and quercetin predominate. This gives reason to conclude about the antidiabetic activity by the pathogenetic mechanism of influence, which indicates that the feasibility of further study of these collections as promising herbal remedies for the treatment and prevention of diabetes mellitus.

Key words: herbal antidiabetic collection, flavonoids, high performance liquid chromatography, diabetes mellitus.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 219–224

Исследование качественного состава и количественного содержания флавоноидов в сборах антидиабетических № 3 и № 4 методом ВЭЖХ

А. А. Савич, С. М. Марчишин, Л. А. Кравчук

Фармакотерапия сахарного диабета – чрезвычайно актуальная проблема медицины и фармации из-за ее недостаточной безопасности и несовершенства в поддержании оптимальной гликемии, частые изменения которой приводят к развитию диабетических ангиопатий. Поэтому оптимизация существующего лечения с помощью лекарственных растительных сборов целесообразна ввиду их низкой токсичности и комплексного воздействия ряда биологически активных веществ на патогенез сахарного диабета и его осложнений.

Цель работы – установление качественного состава и определение количественного содержания флавоноидов в сборах антидиабетических № 3 и № 4.

Материалы и методы. Объекты исследования: сбор антидиабетический № 3, в состав которого входят листья крапивы двудомной, корни цикория, плоды шиповника, корневище пырея ползучего, корни одуванчика лекарственного, и сбор антидиабетический № 4, который содержит корни лопуха, корневище пырея ползучего, столбики с рыльцами кукурузы обыкновенной, цветки бессмертника песчаного, плоды шиповника. Качественный состав и количественное содержание флавоноидов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent Technologies 1200.

Результаты. В сборе антидиабетическом № 3 определили 6 флавоноидов и установили их количественное содержание: рутин (0,36 %), неогесперидин (0,31 %), лютеолин (0,17 %), кверцетин (0,05 %), изокверцитрин и нарингенин (по 0,04 %); в сборе антидиабетическом № 4 определили 4 флавоноида и установили их количественное содержание: лютеолин (0,42 %), рутин (0,29 %), кверцетин (0,21 %) и изокверцитрин (0,63 %).

Выводы. Впервые методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлен качественный состав и определено количественное содержание основных флавоноидов в сборах антидиабетических № 3 и № 4. Результаты исследования показали, что в сборе антидиабетическом № 3 содержится 6 флавоноидов с преобладанием рутина и неогесперидина, в сборе антидиабетическом № 4 – 4 флавоноида, количественно преобладают лютеолин, рутин и кверцетин. Это дает основание сделать вывод об антидиабетической активности по патогенетическому механизму воздействия, что свидетельствует о целесообразности изучения данных сборов как перспективных фитопрепаратов для лечения и профилактики сахарного диабета.

Ключевые слова: сбор антидиабетический, флавоноиды, высокоэффективная жидкостная хроматография, сахарный диабет.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 219–224

Цукровий діабет (ЦД) – глобальна соціальна проблема у сфері охорони здоров'я, що зумовлено епідеміологічним характером поширення цього захворювання та розвитком важких ускладнень, як-от мікро- і макроангіопатій, які істотно знижують якість і тривалість життя хворих [1–3]. Офіційна статистика свідчить про швидкі темпи зростання захворюваності на ЦД в Україні та світі. За офіційними даними ВООЗ, на ЦД хворіють майже 350 млн людей [2,4]. Прогнозують, що у 2030 р. кількість хворих у світі сягне позначки пів мільярда [1,2,4]. Саме тому несприятлива епідеміологічна ситуація та прогнози ВООЗ підштовхують науковців до пошуку нових методів фармакотерапії такого складного та мультифакторного захворювання.

Одним із методів може бути застосування лікарських рослин, зокрема їхніх зборів, у комплексному лікуванні ЦД. Це раціонально і патогенетично обґрунтовано, адже дасть можливість знизити дозу пероральних антидіабетичних засобів, нейтралізувати побічну дію деяких

із них, поліпшити чутливість тканин-мішеней до інсуліну, активізувати регенераційні процеси у β -клітинах підшлункової залози, підвищити неспецифічну загальну опірність організму, нормалізувати вторинні порушення обміну речовин, запобігти розвитку небезпечних ускладнень [5–7].

Рослини, що застосовуються в терапії ЦД, мають різні механізми впливу на розвиток і перебіг ЦД. Отже, фітокомпозиції з рослин із різних груп дадуть можливість комплексно та системно впливати на всі патогенетичні ланки розвитку ЦД [5,6].

Приводом для пошуку, дослідження рослинних зборів з антидіабетичною активністю стало й те, що вітчизняний фармацевтичний ринок з антидіабетичних препаратів представлений здебільшого синтетичними препаратами, а сегмент фітозасобів майже не заповнений і містить тільки декілька позицій: збір «Арфазетин», збір «Садіфіт», гуарем, стулки плодів квасолі, пагони чорниці [8].

Таблиця 1. Якісний склад і кількісний вміст (%) флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 та № 4 (метод ВЕРХ)

№ з/п	Назва сполуки	Час виходу, хв	Кількісний вміст, %	
			Збір антидіабетичний № 3	Збір антидіабетичний № 4
1.	Рутин	3.50	0,36	0,29
2.	Ізокверцитрин	4.65	0,04	0,63
3.	Нарінгін	5.97	н/в	н/в
4.	Неогесперидін	7.90	0,31	н/в
5.	Кверцетин	12.78	0,05	0,21
6.	Лютеолін	13.23	0,17	0,42
7.	Нарінгенін	15.41	0,04	н/в
8.	Кемпферол	17.05	н/в	н/в
Загальний вміст			0,97	1,55

н/в: не визначено.

Усе це дало підстави для вивчення фітохімічного складу досліджуваних рослинних зборів, які широко застосовують у народній медицині, та встановлення взаємозв'язку між їхніми біологічно активними речовинами та механізмом впливу на організм. Важливе значення в розвитку та перебігу ЦД мають фенольні сполуки, оскільки багато з них беруть участь у регулюванні важливих процесів в організмі. Однією з суттєвих особливостей флавоноїдів є антиоксидантна дія, яка проявляється завдяки тому, що їхня фенольна структура (завдяки вільним -ОН групам) дає можливість молекулі взаємодіяти з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність перекисного окиснення ліпідів. Антиоксидантна дія флавоноїдів підвищує опірність організму до різних негативних факторів довкілля, а також зумовлює їхню гіпохолестеринемічну та антисклеротичну дію, мембраностабілізуючі властивості [9–11]. Вони також проявляють протиалергічну, протидіабетичну, сечогінну, спазмолітичну, гіпотензивну активності, розширюють коронарні судини, поліпшують скоротливі властивості міокарда [12,13]. Дуже цінними є протизапальні, жовчогінні, протипухлинні, протирадіаційні, капіляррозміцнювальні, імуномодулювальні, антимікробні властивості флавоноїдів [12,14]. Флавоноїдовмісні рослини та їхні фітозбори привертають увагу у зв'язку з перспективою отримання з них лікарських препаратів із широким спектром дії.

Мета роботи

Встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження: збір антидіабетичний № 3, до складу якого входять листя кропиви дводомної 5 м. ч., корені цикорію 5 м. ч., плоди шипшини 4 м. ч., кореневище пирію 3 м. ч., корені кульбаби 2 м. ч.; та збір антидіабетичний № 4, який містить корені лопуха 5 м. ч., кореневище пирію 5 м. ч., стовпчики з приймочками кукурудзи 4 м. ч., квітки цмину 3 м. ч., плоди шипшини 2 м. ч. [15].

Якісний склад і кількісний вміст флавоноїдів визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографі Agilent Technologies 1200. Як рухомих фази використовували ацетонітрил (А) та 0,1 % розчин мурашиної кислоти у воді (В). Елюювання здійснили у градієнтному режимі: 0 хв – А (30 %) : В (70 %); 20 хв – А (70 %) : В (30 %); 22 хв – А (100 %) : В (0 %); 30 хв – А (100 %) : В (0 %). Розділення виконали на хроматографічній колонці Zorbax SB-C18 (3,5 мкм, 150 × 4,6 мм) (Agilent Technologies, США), швидкість потоку через колонку – 0,25 мл/хв, температура термостату – 30 °С, об'єм інжекції – 4 мкл. Детекцію виконали, використовуючи діодно-матричний детектор з реєстрацією сигналу при 280 нм і 365 нм і фіксацією спектрів поглинання в діапазоні 210–700 нм [16].

Підготовка проб для аналізу. Об'єкти перетирали у скляній ступці до порошкоподібного стану. Наважку сировини кожної проби 0,3–0,6 г екстрагували в 5–10 мл 70 % етанолу на ультразвуковій бані при 80 °С упродовж 5 год у скляних герметичних віалах із тефлоновою кришкою. Екстракт, що отримали, центрифугували при 3000 об/хв і фільтрували крізь одноразові мембранні фільтри з порами 0,22 мкм.

Ідентифікацію та кількісний аналіз здійснили, застосувавши стандартні розчини флавоноїдів (рутин, ізокверцитрин, нарінгін, неогесперидин, кверцетин, нарінгенін, кемпферол, лютеолін).

Кількісний вміст флавоноїдів (X) (мкг/г) визначали за формулою:

$$X = c * V/m,$$

де c – концентрація сполуки, визначена хроматографічно, мкг/мл;

V – об'єм екстракту, мл;

m – маса сировини, з якої проводили екстракцію, г.

Результати

Результати ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ наведені на *рис. 1, 2* та в *таблиці 1*.

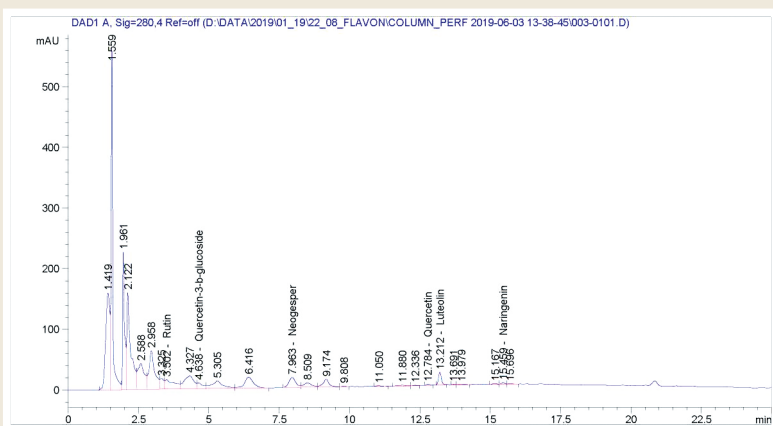


Рис. 1. Хроматограма (ВЕРХ) флавоноїдів збору антидіабетичного № 3 при $\lambda = 280$ нм.

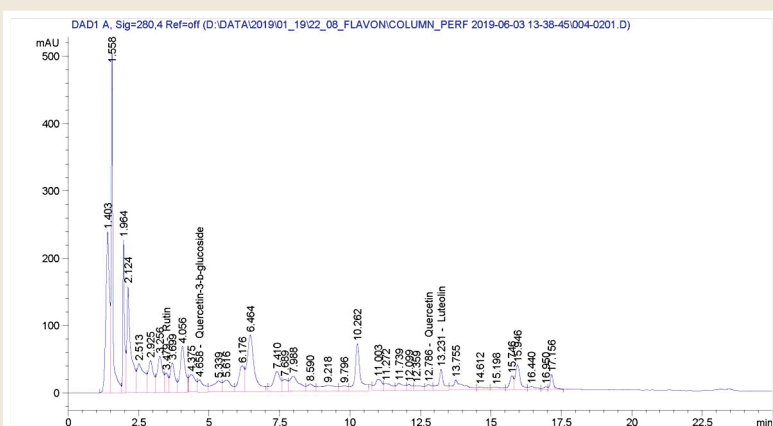


Рис. 2. Хроматограма (ВЕРХ) флавоноїдів збору антидіабетичного № 4 при $\lambda = 280$ нм.

У зборі антидіабетичному № 3 виявили та встановили кількісний вміст 6 флавоноїдів. У найбільшій кількості містяться рутин (0,36 %) і неогесперидин (0,31 %) (рис. 1).

У зборі антидіабетичному № 4 виявили та встановили кількісний вміст 4 флавоноїдів, переважають лютеолін (0,42 %), рутин (0,29 %) і кверцетин (0,21 %) (рис. 2).

Дані, що наведені в таблиці 1, свідчать: у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 міститься чимала кількість рутину (0,36 % і 0,29 % відповідно) та лютеоліну (0,17 % і 0,42 % відповідно); ізокверцитрину (0,63 %) та кверцетину (0,21 %) – у зборі № 4.

Обговорення

Результати дослідження показали, що досліджувані збори антидіабетичні містять велику кількість речовин флавоноїдної природи, які впливають на різні ланки патогенезу ЦД і його ускладнень.

Рутин, за даними фахової літератури, підвищує активність вітаміну С, зменшує ламкість капілярів, проявляє антисклеротичну дію, запобігає розвитку ретинопатій на тлі ЦД, а також підвищує інкрецію інсуліну. Кверцетин сприяє зниженню рівня глюкози, зменшує вміст загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності з одночасним зростанням рівня ліпопротеїнів високої щільності, пригнічує процеси перекисного окис-

нення ліпідів [9–12]. Лютеолін, що міститься в достатній кількості у зборах антидіабетичних № 3 і № 4, також має широкий спектр біологічної дії, як-от антиоксидантну, протизапальну, бактерицидну тощо [17,18]. Отже, флавоноїди мають значущий вплив на розвиток і перебіг ЦД.

Завдяки високому вмісту флавоноїдів у досліджуваних рослинних зборах можна передбачити їхню ефективність для профілактики та лікування ЦД шляхом зниження гіперглікемії, зменшення процесів перекисного окиснення ліпідів, активації системи антиоксидантного захисту, нормалізації ліпідного обміну, а також для загального зміцнення організму та підвищення його опірності.

Виявлення флавоноїдів і встановлення їхнього високого вмісту в рослинних антидіабетичних зборах № 3 та № 4 було передбачуваним, адже досліджувані фітокомпозиції містять лікарську рослинну сировину, яка багата на фенольні сполуки флавоноїдного ряду, зокрема листя кропиви (у зборі № 3), плоди шипшини (у зборах № 3 і № 4), корені кульбаби (у зборі № 3), квітки цмину (у зборі № 4), корені лопуха (у зборі № 4), стовпчики з приймочками кукурудзи (у зборі № 4) [5,6,15]. Поєднання цих лікарських рослин з інулінвмісними – коренем цикорію (у зборі № 3) та кореневищем із коренями пирію (у зборах № 3 та № 4), що проявляють гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, антихолестеринемічну, дезінтоксикаційну дію, – дає можливість впливати на всі ланки патогенезу цукрового діабету та його ускладнень.

Висновки

1. Уперше методом вискоєфективної рідинної хроматографії встановили якісний склад, визначили кількісний вміст основних флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4.

2. У зборі антидіабетичному № 3 ідентифікували та встановили кількісний вміст 6 флавоноїдів, кількісно переважають рутин і неогесперидин. У зборі антидіабетичному № 4 ідентифікували та встановили кількісний вміст 4 флавоноїдів, кількісно переважають лютеолін, рутин і кверцетин.

3. Результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів, що містяться в рослинних антидіабетичних зборах, дають можливість зробити висновок про їхню антидіабетичну активність за патогенетичним механізмом впливу. Це свідчить про доцільність вивчення цих зборів як перспективних фітозасобів для лікування та профілактики цукрового діабету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Савич А. О., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Марчишин С. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Кравчук Л. О., канд. біол. наук, доцент каф. загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Savych A. O., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Marchyshyn S. M., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Kravchuk L. O., PhD, Associate Professor of the Department of General Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Сведения об авторах:

Савич А. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
Марчишин С. М., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
Кравчук Л. А., канд. биол. наук, доцент каф. общей химии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список літератури

- [1] Standards of Medical Care in Diabetes-2017 / American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. NLM (Medline). <https://doi.org/10.2337/dc17-s003>
- [2] Global trends in diabetes complications: a review of current evidence / J. L. Harding, M. E. Pavkov, D. J. Magliano et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, Iss. 1. P. 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>

- [3] Тронько М. Д., Чернобров А. Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні. *Здоров'я України*. 2005. № 18. С. 15.
- [4] UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82 / A. J. Hayes, J. Leal, A. M. Gray et al. *Diabetologia*. 2013. Vol. 56, Iss. 9. P. 1925-1933. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2940-y>
- [5] Лукашів О. Я. Використання біологічно активних речовин для профілактики і регуляції метаболізму при цукровому діабеті. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Біологія*. 2018. № 1. С. 119-122.
- [6] Цаль О., Лисюк Р. Застосування лікарських рослин при цукровому діабеті. *Квіти України*. 2018. № 5. С. 25-31.
- [7] Маньковский Б. М. Актуальные вопросы диabetологии в Украине. *Здоров'я України*. 2011. № 1 (Диabetология. Тиреодология. Метаболические расстройства). С. 6-7.
- [8] Демчук М. Б., Колісник Ю. В. Прошовий Т. А. Порівняльні дослідження асортименту лікарських препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу в Україні, Польщі та Німеччині. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевті*. 2015. № 3. С. 77-83.
- [9] Qnais E., Raad D., Bseiso Y. Analgesic and anti-inflammatory effects of an extract and flavonoids from Artemisia Herba-Alba and their mechanisms of action. *Neurophysiology*. 2014. Vol. 46, Iss. 3. P. 238-246. <https://doi.org/10.1007/s11062-014-9435-4>
- [10] Kawabata K., Mukai K., Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food & Function*, 2015. Vol. 6, Iss. 5. P. 1399-1417. <https://doi.org/10.1039/c4fo01178c>
- [11] Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li, J. Y. Yao, C. Y. Han et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, Iss. 3. P. 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- [12] Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S. M. Jeong, M. J. Kang, H. N. Choi et al. *Nutrition Research and Practice*. 2012. Vol. 6, Iss. 3. P. 201-207. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.201>
- [13] Kuznetsova I. Study of thermodynamics of complex formation of flavonoids of stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) leaves. *Vostochno-Evropейskii zhurnal peredovyykh tekhnologii*. 2014. Vol. 2, Iss. 12. P. 47-50. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2014.23861>
- [14] Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry / W. J. Wu, R. C. Li, X. L. Li et al. *Viruses-Basel*. 2016. Vol. 8, Iss. 1. P. Article 6. <https://doi.org/10.3390/v8010006>
- [15] Товстуха Є. С. Золоті рецепти української народної медицини. Київ: КМ, 2010. 550 с.
- [16] Pyrzynska K., Sentkowska A. Chromatographic Analysis of Polyphenols. *Polyphenols in Plants*. Academic Press, 2019. P. 353-364.
- [17] Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium / D. Q. Zhu, K. Liu, J. L. Yi et al. *Biochimie*. 2011. Vol. 93, Iss. 3. P. 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.11.002>
- [18] Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Дослідження препаратів та рослинних сумішей трави деревію звичайного (*Achillea millefolium* L.). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики*. 2011. Вип. 24. № 2. С. 62-64.

References

- [1] American Diabetes Association. (2017). Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes care*. Vol. 40. <https://doi.org/10.2337/dc17-s003>
- [2] Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [3] Tronko, M. D., & Chernobrov, A. D. (2005). Epidemiology of tsukrovoho diabetu v Ukraini [Epidemiology of diabetes mellitus in Ukraine]. *Zdorovia Ukrainy*, (18), 15. [in Ukrainian].
- [4] Hayes, A. J., Leal, J., Gray, A. M., Holman, R. R., & Clarke, P. M. (2013). UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*, 56(9), 1925-1933. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2940-y>
- [5] Lykashiv, O. Ja. (2018). Vykorystannya biolohichno aktyvnykh rechovyv dlia profilaktyky i rehuliatcii metabolizmu pry tsukrovomu diabeti [Using biologically active substances for the prevention and regulation

- of metabolism in diabetes]. *Naukovi zapysky Ternopil'skoho natsional'nogo pedahohichnoho universytetu imeni Volodymyra Hnatiuka. Seriya: Biolohiia*, (1), 119-122. [in Ukrainian].
- [6] Tsal, O., & Lysiuk, R. (2018). Zastosuvannia likarskykh roslyn pry tsukrovomu diabete [The use of medicinal plants in diabetes]. *Kvity Ukrainy*, (5), 25-31. [in Ukrainian].
- [7] Man'kovskii B. M. Aktualnye voprosy diabetologii v Ukraine [Actual issues of diabetology in Ukraine]. *Zdorovia Ukrainy*, (11), 6-7. [in Russian].
- [8] Demchuk, M. B., Kolisnyk, Yu. V., & Groshovuy T. A. (2015). Porivnialni doslidzhennia asortymentu likarskykh preparativ dlia likuvannia tsukrovoho diabetu 2 typu v Ukraini, Polshchi ta Nimechchyni [Comparative investigations of medicines assortment for the treatment of diabetes mellitus type 2 in Ukraine, Poland and Germany]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, (3), 77-83. [in Ukrainian].
- [9] Qnais, E., Raad, D., & Bseiso, Y. (2014). Analgesic and anti-inflammatory effects of an extract and flavonoids from *Artemisia Herba-Alba* and their mechanisms of action. *Neurophysiology*, 46(3), 238-246. <https://doi.org/10.1007/s11062-014-9435-4>
- [10] Kawabata, K., Mukai, R., & Ishisaka, A. (2015). Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food & Function*, 6(5), 1399-1417. <https://doi.org/10.1039/c4fo01178c>
- [11] Li, Y., Yao, J. Y., Han, C. Y., Yang, J. X., Chaudhry, M. T., Wang, S. N., Liu, H. N., & Yin, Y. L. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- [12] Jeong, S. M., Kang, M. J., Choi, H. N., Kim, J. H., & Kim, J. I. (2012). Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutrition Research and Practice*, 6(3), 201-207. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.201>
- [13] Kuznetsova, I. (2014). Study of thermodynamics of complex formation of flavonoids of stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) leaves. *Vostochno-Evropskii zhurnal peredovykh tekhnologii*, 2(12), 47-50. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2014.23861>
- [14] Wu, W. J., Li, R. C., Li, X. L., He, J., Jiang, S. B., Liu, S. W., & Yang, J. (2016). Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses-Basel*, 8(1), Article 6. <https://doi.org/10.3390/v8010006>
- [15] Tovstukha, Ye. S. (2010). *Zoloti retsepty ukrainskoi narodnoi medytsyny* [Golden recipes of Ukrainian folk medicine]. Kyiv: KM. [in Ukrainian].
- [16] Pyrzyńska, K., & Sentkowska, A. (2019). Chromatographic Analysis of Polyphenols. In *Polyphenols in Plants* (pp. 353-364). Academic Press.
- [17] Zhu, D. Q., Liu, K., Yi, J. L., Liu, B. L., & Liu, G. L. (2011). Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium. *Biochimie*, 93(3), 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.11.002>
- [18] Hudzenko, A. V., Tsurkan, O. O., & Kovalchuk, T. V. (2011). Doslidzhennia preparativ ta roslynnykh sumishei travy derevii zvychainoho (*Achillea millefolium* L.) [Investigations of preparations and herbal mixtures of herb of *Achillea millefolium* (*Achillea millefolium* L.)]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(2), 62-64. [in Ukrainian].



Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

С. М. Марчишин^{*A,F}, Л. І. Будняк^{B,C,D}, І. М. Івасюк^{C,D,E}

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 – встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту індивідуальних компонентів дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ.

Матеріали та методи. Об'єкти досліджень – бульби і трава смикавця їстівного. Сировину заготовляли на дослідних ділянках відділу нових культур Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ) у 2018 р. Якісний склад і кількісний вміст компонентів дубильних речовин визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Результати. У траві та бульбах смикавця їстівного методом ВЕРХ встановили наявність 7 компонентів дубильних речовин. Серед індивідуальних компонентів дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного переважають галокатехін і епігалокатехін. У траві смикавця їстівного визначили найменший вміст кислоти елагової – 0,05 %. У бульбах смикавця їстівного серед індивідуальних компонентів дубильних речовин встановили незначну кількість кислоти галової, елагової та катехіну – по 0,1 %.

Висновки. Вперше методом ВЕРХ дослідили якісний склад і встановили кількісний вміст індивідуальних компонентів дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного. Види сировини, яку досліджували, містять вільні кислоти (галову та елагову) і компоненти конденсованих дубильних речовин (катехін, галокатехін, епікатехін, епігалокатехін, епікатехінгалат). Серед індивідуальних компонентів дубильних речовин переважали галокатехін і епігалокатехін, вміст яких у траві становив 2,19 % і 1,06 %, у бульбах – 0,38 % і 0,10 % відповідно. Галокатехін та епігалокатехін можна рекомендувати для стандартизації сировини смикавця їстівного. Результати свідчать про перспективність наступних досліджень біологічно активних речовин трави і бульб смикавця їстівного.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

S. M. Marchyshyn, L. I. Budniak, I. M. Ivasiuk

The aim of the work – determination of the qualitative composition and quantitative content of the individual components of tannins in the herb and tubers of the yellow nutgrass (chufa) (*Cyperus esculentus* L.) by the method of HPLC.

Materials and methods. Herb and tubers of the yellow nutgrass were objects for the research. The raw material was harvested at the experimental sites of the New Cultures Department of M.M. Hryshko National Botanic Garden of the NAS of Ukraine in Kyiv in 2018. The qualitative composition and quantitative content of the components of tannins were determined by high performance liquid chromatography (HPLC).

Results. 7 components of tannins were found out in the herb and tubers of the yellow nutgrass by the HPLC method. Among the individual components of tannins in the herb and tubers of the yellow nutgrass, galocatechin and epigallocatechin predominate. In the herb of the yellow nutgrass, the lowest content of ellagic acid was set, which was 0.05 %. In the tubers of the yellow nutgrass, among the individual components of tannins, a small amount of gallic, ellagic, acids and catechin was established, their content was 0.1 %.

Conclusions. HPLC at first was investigated the qualitative composition and quantitative content of the individual components of tannins in the herb and tubers of the yellow nutgrass. It was established that the studied raw materials contain free gallic and ellagic acids, components of condensed tannins: catechin, galocatechin, epicatechin, epigallocatechin, epicatechin gallate. Among the individual components of tannins, galocatechin and epigallocatechin prevailed, the content of which in the herb was 2.19 % and 1.06 %, in tubers – 0.38 % and 0.10 %, respectively. Gallocatechin and epigallocatechin can be recommended to standardize the raw materials of the yellow nutgrass. The results obtained indicate the prospect of further studies of biologically active substances of herb and tubers of the yellow nutgrass.

Key words: cyperus, tannins, plants, tubers, high performance liquid chromatography.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 225–229

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207119>

УДК 615.322.07:582.543:547.98:543.433

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207119](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207119)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 225–229

Ключові слова: смикавець їстівний, дубильні речовини, трава, бульби, високоефективна рідинна хроматографія.

*E-mail: svitanafarm@ukr.net

Надійшла до редакції: 19.11.2019 // Після доопрацювання / 02.12.2019 // Прийнято до друку: 06.12.2019

Исследование дубильных веществ в траве и клубнях сыти съедобной (чуфы) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЭЖХ

С. М. Марчишин, Л. И. Будняк, И. Н. Ивасюк

Цель работы – установление качественного состава и определения количественного содержания индивидуальных компонентов дубильных веществ в траве и клубнях сыти съедобной (чуфы) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. Объекты исследований – сыти съедобной клубни и трава. Сырье заготавливали на опытных участках отдела новых культур Национального ботанического сада имени Н. Н. Гришко НАН Украины (г. Киев) в 2018 г. Качественный состав и количественное содержание компонентов дубильных веществ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. В траве и клубнях сыти съедобной методом ВЭЖХ установлено наличие 7 компонентов дубильных веществ. Среди индивидуальных компонентов дубильных веществ в траве и клубнях сыти съедобной преобладают галокатехин и эпигаллокатехин. В траве сыти съедобной установлено наименьшее содержание кислоты эллаговой – 0,05 %. В клубнях сыти съедобной среди индивидуальных компонентов дубильных веществ установлено незначительное количество кислоты галловой, эллаговой и катехина – по 0,1 %.

Выводы. Впервые методом ВЭЖХ исследован качественный состав и установлено количественное содержание индивидуальных компонентов дубильных веществ в траве и клубнях сыти съедобной. Установлено, что исследуемые виды сырья содержат свободные кислоты (галловую и эллаговую), компоненты конденсированных дубильных веществ (катехин, галлокатехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехин галат). Среди индивидуальных компонентов дубильных веществ преобладали галлокатехин и эпигаллокатехин, содержание которых в траве составило 2,19 % и 1,06 %, в клубнях – 0,38 % и 0,10 % соответственно. Галлокатехин и эпигаллокатехин можно рекомендовать для стандартизации сырья сыти съедобной. Результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований биологически активных веществ травы и клубней сыти съедобной.

Ключевые слова: сыть съедобная (чуфа), дубильные вещества, трава, клубни, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 225–229

Дубильні речовини – рослинні високомолекулярні фенольні сполуки, що здатні осаджувати білки, виявляють дубильні та в'язучі властивості.

Дубильні речовини стимулюють функцію кори надиркових залоз, глюкокортикоїдні гормони, мобілізують механізми гомеостазу організму. Вони затримують зростання або призводять до загибелі патогенних мікроорганізмів завдяки денатурації протоплазматичних білків. Також дубильні речовини здатні пригнічувати перекисне окиснення ліпідів, захищають клітини організму від негативного впливу вільних радикалів [1,2].

Смикавець їстівний, або чуфа (*Cyperus esculentus* L.) використовується як новий рослинний ресурс харчування. Завдяки високій харчовій цінності бульби смикавця їстівного здавна застосовують у їжу через високий вміст ліпідів (20–25 %), крохмалю (20–35 %), цукрів (12–28 %) та білків (5–9 %) [3]. У медичній практиці підземні органи чуфи використовують для лікування і профілактики цукрового діабету, стресових станів, гіпертонії, астенії та варикозів [4].

У доступній фаховій літературі не виявили відомості про дослідження дубильних речовин трави та бульби смикавця їстівного, незважаючи на те, що ці біологічно активні речовини мають широкий спектр біологічної та фармакологічної активності.

Мета роботи

Встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти досліджень – смикавець їстівного бульби і трава. Сировину заготовляли на дослідних ділянках відділу нових культур Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ) у 2018 р..

Якісний склад і кількісний вміст компонентів дубильних речовин визначали методом високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографі Agilent 1200 (Agilent Technologies, США) із фотометричним діодноматричним детектором UV-Vis G1315C, що обладнаний проточним вакуумним дегазатором G1322A, термостатом колонок G1316A, автосамплером (автоматичним інжектором) G1329A, у комплексі з персональним комп'ютером із програмним забезпеченням Agilent ChemStation зі спеціальним програмним забезпеченням для автоматичного інтегрування та ідентифікації речовин за допомогою бібліотеки спектрів. Розділення виконали на хроматографічній колонці Supelco Discovery C18 HPLC завдовжки 250 мм, внутрішній діаметр – 4,6 мм, діаметр зерна сорбента – 5 мкм.

Підготовка проб для аналізу. 1,00 г (точна наважка) сировини здрібненої на порошок, поміщали в колбу об'ємом 100 мл та додавали 50 мл гарячої бідистильованої води. Колбу поміщали на магнітну мішалку з підігрівом і витримували протягом 30 хв при температурі 80 °С. Охолоджували в термостаті до температури не більше ніж 25 °С, переносили вміст у мірну колбу об'ємом 50 мл та доводили об'єм до позначки бідистильованою водою. Ретельно перемішували, надсадову рідину обережно зливали у підготовлену ємність. Фільтрували крізь шприцевий мембранний фільтр на основі заміщеної целюлози

з розміром пор 0,45 мкм. Відбирали 1 мл фільтрату в смінь для хроматографування.

Для визначення компонентів дубильних речовин як рухомої фази використовували 0,1 % розчин кислоти трифлуороцтової, 5 % розчин ацетонітрилу (А) й ацетонітрильний 0,1 % розчин кислоти трифлуороцтової (В). Елюювання проводили в градієнтному режимі (табл. 1).

Детекцію здійснювали, використовуючи діодноматричний детектор із реєстрацією сигналу при 255 нм (кислота елагова) та 280 нм (кислота галова, епікатехін, епікатехінгалат, галокатехін, епігалокатехін, катехін, катехінгалат) та фіксацією спектрів поглинання в діапазоні 190–400 нм.

Компоненти дубильних речовин ідентифікували за часом утримання та порівнянням одержаних спектрів з УФ-спектрами стандартних зразків. Обчислюючи площу піків на хроматографах, визначали кількісний вміст сполук [5,6].

Результати

У результаті досліджень методом ВЕРХ у траві та бульбах смикавця їстівного встановили наявність 7 компонентів дубильних речовин: галокатехіну, епігалокатехіну, катехіну, епікатехіну, епікатехінгалату, вільних кислот – галової та елагової (рис. 1–4).

Результати визначення компонентного складу дубильних речовин методом ВЕРХ смикавця їстівного трави та бульб наведені у таблиці 2.

Таблиця 1. Параметри градієнтного режиму елюювання

Час, хв.	0	8	10	15	20	25	28	29–40
Елюент А, %	100	88	88	75	75	25	25	100
Елюент В, %	0	12	12	25	25	75	75	0

Таблиця 2. Кількісний вміст індивідуальних компонентів дубильних речовин трави та бульб смикавця їстівного

Назва сполуки	Кількісний вміст, %	
	трава	бульби
Кислота галова	0,13	0,01
Епікатехін	0,29	0,02
Епікатехінгалат	0,25	0,03
Галокатехін	2,19	0,38
Епігалокатехін	1,06	0,10
Катехін	0,15	0,01
Кислота елагова	0,05	0,01

У результаті ВЕРХ-аналізу встановили: у видах сировини смикавця їстівного, які дослідили, дубильні речовини представлені вільними кислотами (галовою та елаговою), компонентами конденсованих дубильних речовин (катехіном, галокатехіном, епікатехіном, епігалокатехіном, епікатехінгалатом, що складаються зі сполучення флаван-3-олових одиниць).

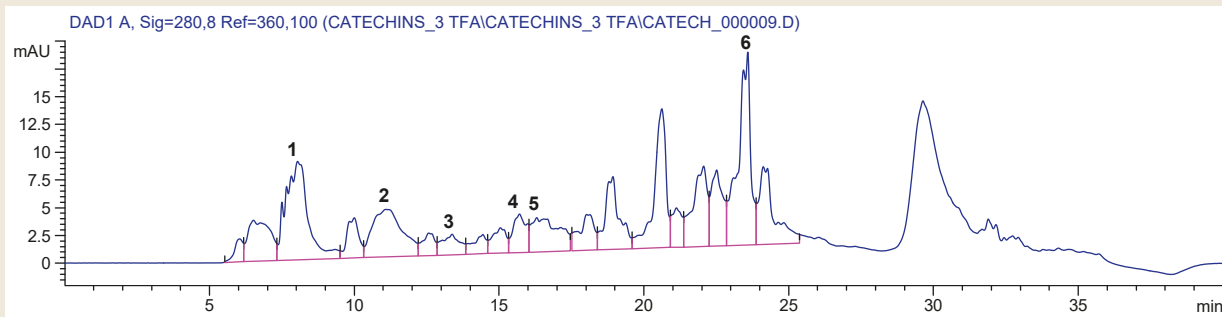


Рис. 1. ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин смикавця їстівного трави при $\lambda = 280$ нм.

1: кислота галова, 2: галокатехін, 3: епігалокатехін, 4: катехін, 5: епікатехін, 6: епікатехінгалат.

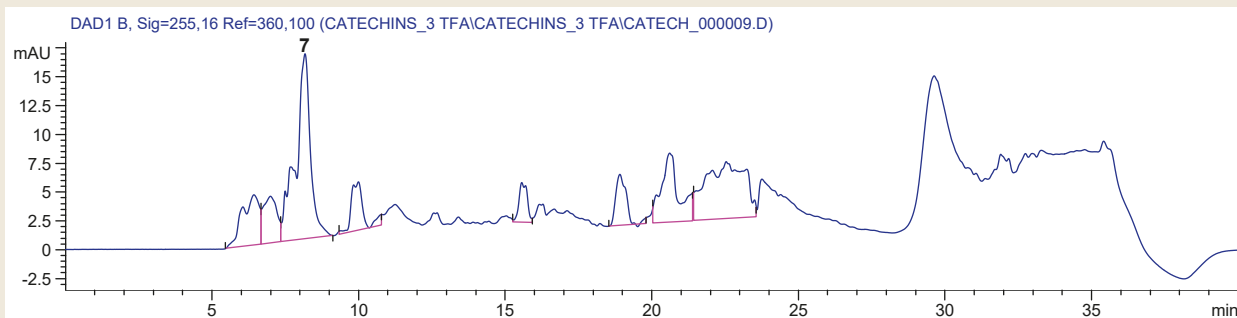


Рис. 2. ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин смикавця їстівного трави при $\lambda = 255$ нм.

7: кислота елагова.

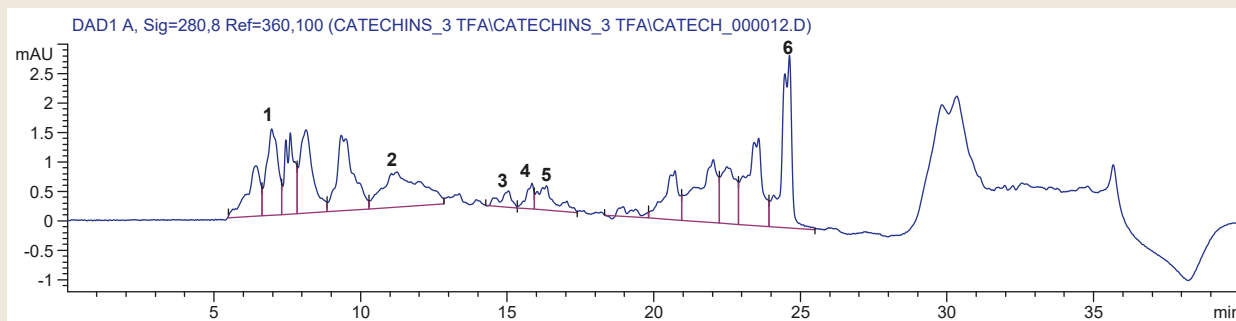


Рис. 3. ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин смикавця їстівного бульб при $\lambda = 280$ нм.

1: кислота галова, 2: галокатехін, 3: епігалокатехін, 4: катехін, 5: епікатехін, 6: епікатехінгалат.

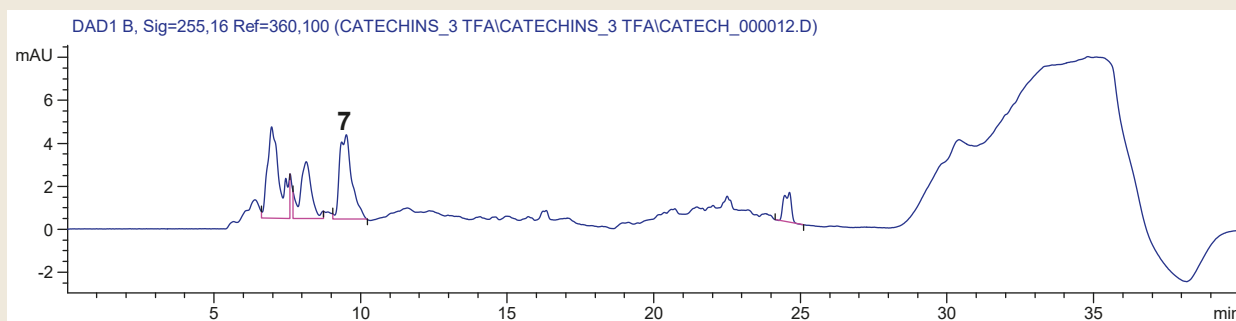


Рис. 4. ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин смикавця їстівного бульб при $\lambda = 255$ нм.

7: кислота елагова.

Серед індивідуальних компонентів дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного встановили найбільший вміст галокатехіну й епігалокатехіну, який становив 2,19 % і 1,06 % та 0,38 % і 0,10 % відповідно. У траві смикавця їстівного визначили найменший вміст кислоти елагової – 0,05 %. У бульбах смикавця їстівного серед індивідуальних компонентів дубильних речовин встановили незначну кількість кислоти галової, елагової та катехіну – по 0,1 %.

Обговорення

Plumb G. W. et al встановили, що галокатехін має виражені антиоксидантні властивості та більше ніж удвічі ефективніший за вітамін Е, але менш ефективний під час інгібування перекисного окислення ліпідів порівняно з катехіном [7].

Ashok P. K. та Upadhyaya K. дослідили безпосередній вплив дубильних речовин на системи нейроендокринної та нейрогуморальної регуляції, ферментні білки, клітинні мембрани та нуклеїнові кислоти. Досліджувані сполуки також поліпшують обмін адреналіну, ацетилхоліну й аскорбінової кислоти [8].

Завдяки чималому вмісту дубильних речовин у сировині смикавця їстівного можна прогнозувати антимікробні, цитопротекторні, протизапальні, антиоксидантні, в'язучі, антигістамінні, гіполіпідемічні, імуномодельовальні, протипухлинні та радіопротекторні

властивості субстанцій чи препаратів, виготовлених на їхніх основі.

Висновки

1. Уперше методом ВЕРХ дослідили якісний склад і встановили кількісний вміст індивідуальних компонентів дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного. Визначили, що ці види сировини містять вільні кислоти (галову та елагову), компоненти конденсованих дубильних речовин (катехін, галокатехін, епікатехін, епігалокатехін, епікатехінгалат).

2. Серед індивідуальних компонентів дубильних речовин переважали галокатехін і епігалокатехін, вміст яких у траві становив 2,19 % і 1,06 %, у бульбах – 0,38 % і 0,10 % відповідно. Галокатехін та епігалокатехін можна рекомендувати для стандартизації сировини смикавця їстівного.

3. Результати свідчать про перспективність наступних досліджень біологічно активних речовин трави і бульб смикавця їстівного.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження вказують на перспективність використання трави та бульб смикавця їстівного як джерела дубильних речовин для розширення вітчизняної сировинної бази лікарських рослин і створення нових лікарських засобів на їхній основі.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Пошук нових видів лікарських рослин, фармакогностичне та фармакологічне обґрунтування ефективності їх біологічно активних речовин» (№ держреєстрації 0118U004982).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Марчишин С. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
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.
Івасюк І. М., аспірант каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Marchyshyn S. M., Drhab, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.
Budniak L. I., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.
Ivasiuk I. M., Postgraduate Student of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Марчишин С. М., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
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.
Ивасюк И. Н., аспирант каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список літератури

- [1] Фармакогнозія : підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін.; за ред. В. С. Кисличенко. Харків : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
- [2] Паращин Ж. Д. Вибір технологічних параметрів одержання сухого екстракту з кори дуба і введення його у м'яку лікарську форму / Ж. Д. Паращин, О. В. Слободянюк, Д. Б. Баранович та ін. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2008. № 609. С. 163-166.
- [3] Івасюк І. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смакця їстівного (*Cyperus esculentus* L.). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної*

науки та практики. 2019. Т. 12. № 3. С. 298-303. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184197>

- [4] Миколайчук В. Г., Вергун О. М., Рахметов Д. Б. Динаміка фотосинтетичних пігментів залежно від росту і розвитку рослин *Cyperus esculentus* L. при інтродукції в правобережному лісостепу України. *Проблеми екології та охорони природи техногенного регіону*. 2011. № 1. С. 242-249.
- [5] Марчишин С. М., Стойко Л. І. Визначення фенольних сполук у траві *Centaurium erythraea* Rafn. методом ВЕРХ. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 15-17.
- [6] Стойко Л. І. Фармакогностичне дослідження золототисячника звичайного (*Centaurium erythraea* Rafn.) і тирлича хрещатого (*Gentiana cruciata* L.) родини *Gentianaceae* : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2018. 167 с.
- [7] Antioxidant properties of gallicocatechin and prodelpinidins from pomegranate peel / G. W. Plumb, S. de Pascual-Teresa, C. Santos-Buelga et al. *Redox Report*. 2002. Vol. 7, Iss. 1. P. 41-46. <https://doi.org/10.1179/135100002125000172>
- [8] Ashok P. K., Upadhyaya K. Tannins are Astringent. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2012. Vol. 1, Iss. 3. P. 45-50.

References

- [1] Kyslychenko, V. S., Zhuravel, I. O., Marchyshyn, S. M., Minarchenko, V. M., & Khvorost, O. P. (2015). *Farmakohnoziia* [Pharmacognosy]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [2] Parashchyn, Zh. D., Slobodianiuk, O. V., Baranovych, D. B., Khomenko, O. I., & Parashchyn U. N. (2008). Vybir tekhnolohichnykh parametriv oderzhannia sukhooho ekstraktu z kory duba i vvedennia yoho u miaku likarsku formu [Choice of technological parameters for obtaining a dry extract from *Quercus cortex* and its introduction into a soft dosage form]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika"*. *Khimiia, tekhnolohiia rehovyn ta yikh zastosuvannia*, 609, 163-166. [in Ukrainian].
- [3] Ivasiuk, I. M., Marchishin, S. M., & Budniak, L. I. (2019). Doslidzhennia morfoloho-anatomichnoi budovy travy smykvatsia yistivnoho (*Cyperus esculentus* L.) [Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 298-303. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184197>
- [4] Mykolaichuk, V. H., Verhun, O. M., & Rakhmetov, D. B. (2011). Dynamika fotosyntetychnykh pimentiv zalezno vid rostu i rozvytku roslyn *Cyperus esculentus* L. pry introduktsii v pravoberezhnomu lisostepu Ukrainy [The dynamic of photosynthetic pigments *Cyperus esculentus* L., introduced in right-bank forest-steppe zone of Ukraine]. *Problemy ekolohii ta okhorony pryrody tekhnohennoho rehionu*, (1), 242-249. [in Ukrainian].
- [5] Marchishin, S. M., & Stoiko, L. I. (2014). Vznachennya fenolnih spoluk u travl *Centaurium erythraea* Rafn. metodom VERH [Definition of phenolic compounds in herbs of *Centaurium erythraea* Rafn. by HPLC]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (1), 15-17. [in Ukrainian].
- [6] Stoiko, L. I. (2018). *Farmakohnostychnne doslidzhennia zolotytsiachnyka zvychainoho (*Centaurium erythraea* Rafn.) i tyrylycha khreshchatoho (*Gentiana cruciata* L.) rodyny *Gentianaceae** (Dis... kand. farm. nauk). [Pharmacognostic research of *Centaurium erythraea* Rafn. and *Gentiana cruciata* L. of *Gentianaceae* family (Dissertation PhD)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [7] Plumb, G. W., de Pascual-Teresa, S., Santos-Buelga, C., Rivas-Gonzalo, J. C., & Williamson, G. (2002). Antioxidant properties of gallicocatechin and prodelpinidins from pomegranate peel. *Redox Report*, 7(1), 41-46. <https://doi.org/10.1179/135100002125000172>
- [8] Ashok, P. K., & Upadhyaya, K. (2012). Tannins are Astringent. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(3), 45-50.



Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

В. М. Одинцова^{ID}*D,F, О. І. Панасенко^{ID}C, В. Г. Корнієвська^{ID}B, Ю. І. Корнієвський^{ID}A, Д. А. Діденко^E

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

Собача кропива має кардіотонічну (уповільнює серцевий ритм і збільшує силу серцевих скорочень), гіпотензивну (знижує артеріальний тиск) дію, чинить заспокійливу, спазмолітичну дію при порушеннях серцево-судинної системи (на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, у випадку легких форм стенокардії, пороків серця та при базедовій хворобі). Конюшини настійку застосовують при атеросклерозі, якій супроводжується головними болями, шумом у вухах, але з нормальним артеріальним тиском. Вона забезпечує детоксикацію печінки й організму загалом, добре очищаючи кров і лімфу, поліпшує відтік жовчі, нормалізує діяльність кишечника.

Мета роботи – за допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад конюшини лучної настійки та собачої кропиви настійки.

Матеріали та методи. Трава конюшини лучної (*Trifolii pratense herba*) зібрана на Закарпатті, с. Чинадійово в липні 2019 року, трава собачої кропиви (*Leonuri herba*) – на дослідній ділянці ЗДМУ в червні 2019 року. Настійки готували зі свіжої сировини (1:5) методом мацерації, як екстракт використовували 70 % етанол. Готові настійки досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В із мас-спектрометричним детектором 5977В.

Результати. За допомогою газового хроматографа з конюшини лучної настійки виділили 20 компонентів: 1 альдегід, 2 кетони, 3 естери, 3 гетероциклічні сполуки, 3 кислоти, 4 спирти та 4 аліфатичні вуглеводні. З кропиви собачої настійки виділили 30 характерних складових, що належать до органічних кислот (3 сполуки), кетонів (4), естерів (6), аліфатичних вуглеводнів (1), спиртів (2), гетероциклічних сполук (2), глікозидів (1), азотовмісних сполук (1), ароматичних сполук (3), сесквітерпеноїдів (3), фенольних сполук (2), альдегідів (1); 2 сполуки не визначили.

Висновки. За допомогою газового хроматографа з мас-спектрометричним детектором із собачої кропиви настійки виділили 30 компонентів. Під час аналізу сумарної площі піків і за часом утримання кількісно слід виділити RT 16.26 – n-гексадеканову кислоту – 15,2 %; RT 17.695 – фітол – 13,66 %; RT 12.835 – етил-d-глюкопіранозид – 10,99 %; RT 6.451 – 4H-піран-4-он, 2,3-дигідро-3,5-дигідрокси-6-метил – 3,98 %; RT 20.7581 – пентен-3-он, 1-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл) – 3,42 %; RT 10.43 – бензальдегід, 2-гідрокси-6-метил – 3,04 %; RT 3.664 – 1,2-циклопентандіон – 1,22 %. У конюшини лучної настійки ідентифікували 20 компонентів, за кількісним вмістом слід виділити RT 13.921 – міо-інозитол, 4-C-метил – 50,03 %; RT 12.742 – етил-d-глюкопіранозид – 4,83 %; RT 22.435 – γ -сітостерол – 3,84 %; RT 16.261 – n-гексадеканову кислоту – 3,72 %; RT 17.696 – фітол – 1,56 %; RT 8.764 – етанон, 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл) – 1,39 %. Два компоненти збігаються – n-гексадеканова кислота та фітол; кількісно їх більше в собачої кропиви настійки. Результати дослідження можуть бути використані для розроблення технології фітопрепаратів, до складу яких входить сировина конюшини та собачої кропиви, а також мають практичне значення під час ідентифікації сировини, що входить до складу фітопрепаратів.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

V. M. Odyntsova, O. I. Panasenko, V. H. Korniiivska, Yu. I. Korniiivskiyi, D. A. Didenko

Motherwort has a cardiotonic effect – slows the heart rate and increases the strength of heart contractions, antihypertensive – lowers blood pressure, has a calming and antispasmodic effect in disorders of the cardiovascular system: in the early stages of hypertensive heart disease, mild forms of angina pectoris, heart defects and Graves' disease. Red clover tincture is used for atherosclerosis, which is accompanied by headaches and tinnitus, but with normal blood pressure; it provides detoxification of the liver and the body as a whole by cleansing blood and lymph; improves bile flow; normalizes bowel activity.

The aim of the work is to determine, by means of gas chromatography, the component composition of red clover and motherwort tinctures.

Materials and methods. Red clover grass (*Trifolii pratense herba*) was collected in Zakarpattia, Chynadiyovo village, in July 2019; motherwort grass (*Leonuri herba*) was collected on the experimental site of ZSMU in June 2019. The tinctures were prepared from fresh raw materials

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207125>

УДК 615.322:615.451:[582.736.3+582.635.5]:543.544
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207125](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207125)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 230–236

Ключові слова: конюшини лучної настійка, собачої кропиви настійка, хромато-мас-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст.

*E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Надійшла до редакції: 07.04.2020 // Після доопрацювання: 20.04.2020 // Прийнято до друку: 08.05.2020

(1:5) by maceration, using 70 % ethanol as the extractant. The tinctures were examined using an Agilent 7890B gas chromatograph with a 5977B mass spectrometer detector.

Results. 20 Components were identified with gas chromatography in red clover tincture, of which: 1 aldehyde, 2 ketones, 3 esters, 3 heterocyclic compounds, 3 acids, 4 alcohols, and 4 aliphatic carbohydrates. In the motherwort tincture 30 characteristic components were identified, related to: organic acids (3 compounds); ketones (4); esters (6); aliphatic carbohydrates (1); alcohols (2); heterocyclic compounds (2); glycosides (1); nitrogen-containing compounds (1); aromatic compounds (3); sesquiterpenoids (3); phenolic compounds (2); aldehydes (1); undetermined compounds (2).

Conclusions. It was used a gas chromatograph with a mass spectrometric detector in this work. 30 components were identified in motherwort tincture, of which, considering the quantitative analysis of the total peak area and retention time, the following should be distinguished: RT 16.26 – n-hexadecanoic acid – 15.2 %; RT 17.695 – phytol – 13.66 %; RT 12.835 – ethyl-d-glucopyranoside – 10.99 %; RT 6.451 – 4H-pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl – 3.98 %; RT 20.7581 – penten-3-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl) – 3.42 %; RT 10.43 – benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl – 3.04 %; RT 3.664 – 1,2-cyclopentanedione – 1.22 %. In red clover tincture 20 components were identified, of which, considering the quantitative content, the following should be distinguished: RT 13.921 – myo-inositol, 4-C-methyl – 50.03 %; RT 12.742 – ethyl-d-glucopyranoside – 4.83 %; RT 22.435 – γ -sitosterol – 3.84 %; RT 16.261 – n-hexadecanoic acid – 3.72 %; RT 17.696 – phytol – 1.56 %; RT 8.764 – ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl) – 1.39 %. The two components coincide – n-hexadecanoic acid and phytol. In quantitative terms, there were more of them in the motherwort tincture. The results of the study can be used to develop the technology of herbal preparations, which include the raw material of red clover and motherwort. The study also has practical importance in the identification of raw materials that are included in the herbal products.

Key words: red clover tincture, motherwort tincture, chromatographic mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 230–236

Хромато-мас-спектрометрическая характеристика настоек клевера лугового и пустырника

В. Н. Одинцова, А. И. Панасенко, В. Г. Корниевская, Ю. И. Корниевский, Д. А. Диденко

Пустырник проявляет кардиотоническое (замедляет сердечный ритм и увеличивает силу сердечных сокращений), гипотензивное (снижает артериальное давление) действия, оказывает успокаивающее и спазмолитическое действия при нарушениях сердечно-сосудистой системы (на ранних стадиях гипертонической болезни, при легких формах стенокардии, пороках сердца и базедовой болезни). Клевера настоек применяют при атеросклерозе, который сопровождается головными болями и шумом в ушах, но с нормальным артериальным давлением. Она обеспечивает детоксикацию печени и организма в целом, хорошо очищая кровь и лимфу, улучшает отток желчи, нормализует деятельность кишечника.

Цель работы – с помощью газовой хроматографии определить компонентный состав клевера лугового настойки и пустырника настойки.

Материалы и методы. Трава клевера лугового (*Trifolii pretense herba*) собрана на Закарпатье, с. Чинадиево в июле 2019 года, трава пустырника (*Leonuri herba*) – на опытном участке ЗГМУ в июне 2019 года. Настойки готовили из свежего сырья (1:5) методом мацерации, как экстрагент использовали 70 % этанол. Готовые настойки исследовали с помощью газового хроматографа Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B.

Результаты. С помощью газовой хроматографии из клевера лугового настойки выделили 20 компонентов: 1 альдегид, 2 кетона, 3 эфира, 3 гетероциклических соединения, 3 кислоты, 4 спирта и 4 алифатических углеводорода. Из пустырника настойки выделили 30 характерных составляющих, которые относятся к органическим кислотам (3 соединения), кетонам (4), эфирам (6) алифатическим углеводородам (1), спиртам (2), гетероциклическим соединениям (2), гликозидам (1), азотсодержащим соединениям (1), ароматическим соединениям (3), сесквитерпеноидам (3), фенольным соединениям (2), альдегидам (1); 2 соединения не определены.

Выводы. С помощью газового хроматографа с масс-спектрометрическим детектором из пустырника настойки выделили 30 компонентов, из которых при анализе суммарной площади пиков и по времени удержания в количественном отношении следует выделить RT 16.26 – n-гексадекановую кислоту – 15,2 %; RT 17.695 – фитол – 13,66 %; RT 12.835 – этил-d-глюкопиранозид – 10,99 %; RT 6.451 – 4H-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил – 3,98 %; RT 20.7581 – пентен-3-он, 1 (2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил) – 3,42 %; RT 10.43 – бензальдегид, 2-гидрокси-6-метил – 3,04 %; RT 3.664 – 1,2-циклопентандион – 1,22 %. В клевера лугового настойке идентифицировали 20 компонентов, из них по количественному содержанию следует выделить RT 13.921 – мио-инозитол, 4-C-метил – 50,03 %; RT 12.742 – этил-d-глюкопиранозид – 4,83 %; RT 22.435 – γ -ситостерол – 3,84 %; RT 16.261 – n-гексадекановую кислоту – 3,72 %; RT 17.696 – фитол – 1,56 %; RT 8.764 – этанон, 1 (2-гидрокси-5-метилфенил) – 1,39 %. Два компонента совпадают – n-гексадекановая кислота и фитол; в количественном отношении их больше в пустырника настойке. Результаты исследования могут быть использованы для разработки технологии фитопрепаратов, в состав которых входит сырье клевера и пустырника, а также имеет практическое значение при идентификации сырья, входящего в состав фитопрепаратов.

Ключевые слова: клевера лугового настойка, пустырника настойка, хромато-мас-спектроскопия, компонентный состав, количественное содержание.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 230–236

У профілактиці та лікуванні хвороб серця та судин широко використовують природні лікарські засоби, що витримали випробування часом. Пильної уваги заслуговують засоби з лікарської рослинної сировини [3–4]. Їхньою головною перевагою є можливість лікувати не тільки тривалий час, але і здатність широко маневрувати та взаємно замінювати

лікарські рослини в багатокомпонентних фітокомпозиціях повністю чи частково. Це має позитивне значення, з одного боку, для запобігання виникненню побічних, небажаних ефектів, з іншого, – для інтенсивного впливу на різні ланки порушень в організмі. Суттєвим критерієм під час створення таких препаратів є фармакологічні ефекти

лікарських рослин, враховуючи характер захворювання та індивідуальні прояви хвороби. Максимальний ефект дії тієї чи іншої фітокомпозиції, що містить різноманітні за хімічною природою фармакологічно активні речовини, залежить від їхньої розчинності, моторної функції шлунково-кишкового тракту, швидкості резорбції [5–7].

Собача кропива має кардіотонічну (уповільнює серцевий ритм і збільшує силу серцевих скорочень), гіпотензивну (знижує артеріальний тиск) дію, чинить заспокійливу та спазмолітичну дію при порушеннях серцево-судинної системи (на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, у випадку легких форм стенокардії, пороків серця та при базедовій хворобі) [8,9].

Конюшини настойку застосовують під час атеросклерозу, що супроводжується головним болем і шумом у вухах, але з нормальним артеріальним тиском. Вона забезпечує детоксикацію печінки та організму загалом, добре очищаючи кров і лімфу, поліпшує відтік жовчі, нормалізує діяльність кишківника [10,11].

Мета роботи

За допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад конюшини лучної настойки та собачої кропиви настойки.

Матеріали і методи дослідження

Трава конюшини лучної (*Trifolii pratense herba*) зібрана на Закарпатті, в с. Чинадієво в липні 2019 року, трава собачої кропиви (*Leonuri herba*) – на дослідній ділянці ЗДМУ в червні 2019 року. Настойки готували зі свіжої сировини (1:5) методом мацерації, як екстрагент використовували 70 % етанол [1,2]. Готові настойки досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В із мас-спектрометричним детектором 5977В.

Умови хроматографування: колонка DB-5ms довжиною 30 м, із внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною 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: прогрована – 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 використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Результати

Результати ідентифікації та кількісного визначення компонентів конюшини лучної настойки методом хромато-мас-спектрометрії наведені на *рис. 1* та *таблиці 1*.

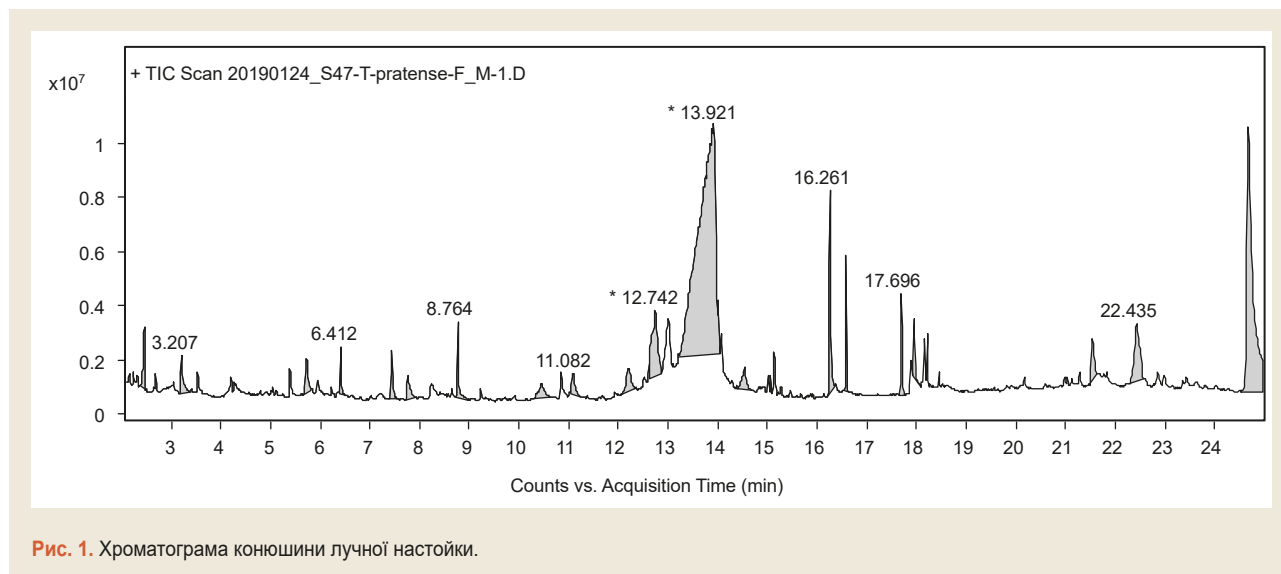


Рис. 1. Хроматограма конюшини лучної настойки.

Таблиця 1. Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація компонентів конюшини лучної настойки

№з/п	Найменування компонентів	Формула	RT Час утримання, хв	Вміст, %
1	Glycolaldehyde dimethyl acetal	C ₄ H ₁₀ O ₃	2,449	1,28
2	Dihydroxyacetone	C ₃ H ₆ O ₃	3,207	1
3	1-Butanol, 3-methyl-, acetate	C ₇ H ₁₄ O ₂	5,717	1,16
4	4H-Pyran-4-one,2,3-dihydro-3,5 dihydroxy-6-methyl-	C ₆ H ₈ O ₄	6,412	0,89
5	Benzofuran, 2,3-dihydro	C ₈ H ₈ O	7,436	0,98
6	1,2,3-Propanetriol, 1-acetate	C ₅ H ₁₀ O ₄	7,761	0,87

Продовження таблиці 1.

№з/п	Найменування компонентів	Формула	RT Час утримання, хв	Вміст, %
7	Ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-	C ₉ H ₁₀ O ₂	8,764	1,39
8	3-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃	10,448	1,06
9	beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-	C ₆ H ₁₀ O ₅	11,082	0,94
10	beta.-D-Glucopyranoside, methyl	C ₇ H ₁₄ O ₆	12,200	1,32
11	Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆	12,742	4,83
12	Myo-Inositol, 4-C-methyl	C ₇ H ₁₄ O ₆	13,921	50,03
13	2,4:3,5-Dimethylene-l-iditol	C ₈ H ₁₄ O ₆	14,538	1,23
14	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	16,261	3,72
15	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	16,586	1,85
16	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	17,696	1,56
17	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	17,947	1,08
18	Benz[a]anthracene, 7,12-dimethyl-	C ₂₀ H ₁₆	21,540	1,5
19	gamma.-Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	22,435	3,84
20	4H-1-Benzopyran-4-one, 7-hydroxy-3-(4-methoxy-phenyl)-	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	24,682	19,48

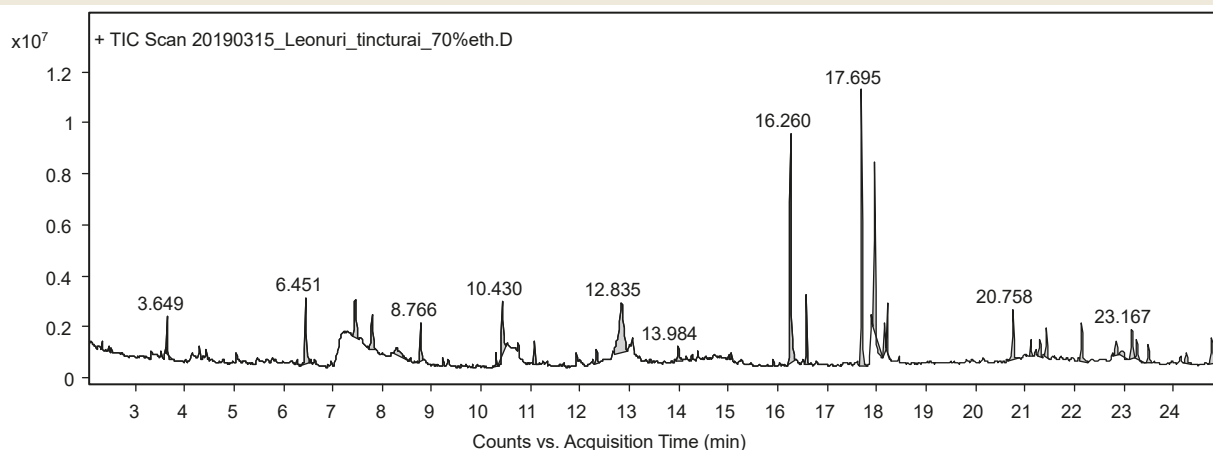


Рис. 2. Хроматограма компонентів собачої кропиви настойки.

Таблиця 2. Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація компонентів собачої кропиви настойки

№ з/п	Найменування компонентів	Формула	RT Час утримання, хв	Вміст, %
1.	1,2-Cyclopentanedione	C ₅ H ₆ O ₂	3,649	1,22
2.	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	C ₆ H ₆ O ₄	6,451	3,98
3.	Benzofuran, 2,3-dihydro-	C ₈ H ₈ O	7,445	3,2
4.	1,2,3-Propanetriol, 1-acetate	C ₅ H ₁₀ O ₄	7,789	2,79
5.	Acetamide, N-(2-acetyl-3-oxo-4-isoxazolidinyl)-	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₄	8,286	1,86
6.	2-Methoxy-4-vinylphenol	C ₉ H ₁₀ O ₂	8,766	2,63
7.	Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	10,298	0,84
8.	Benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl-	C ₈ H ₈ O ₂	10,430	3,04

Продовження таблиці 2.

№ з/п	Найменування компонентів	Формула	RT Час утримання, хв	Вміст, %
9	(1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetri-cyclo[4.4.0.02,7]decane-rel-	C ₁₅ H ₂₄	11,072	1,3
10	Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	12,332	0,86
11	Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆	12,835	10,99
12	(E)-4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	13,984	1,15
13	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	16,260	15,2
14	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	16,585	3,69
15	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	17,695	13,66
16	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	17,956	8,09
17	Linoleic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	18,160	1,62
18	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester,(Z,Z,Z)-	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	18,213	2,47
19	1-Penten-3-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-	C ₁₄ H ₂₂ O	20,758	3,42
20	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	C ₁₈ H ₃₈ O ₄	21,119	1,17
21	0		21,305	1,33
22	Dehydroabietylamine	C ₂₀ H ₃₁ N	21,436	1,43
23	Hexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-ol, 3,7,11,16-tetramethyl-	C ₂₀ H ₃₄ O	22,146	2,66
24	1H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulene-5,7b,9,9a-tetrol, 1a,1b,4,4a,5,7a,8,9-octahydro-3-(hydroxymethyl)-1,1,6,8-tetramethyl-,5,9,9atriacetate, [1aR-(1a.alpha.,1b.beta.,4a.beta.,5.beta.,7a.alpha.,7b.alpha.,8.alpha.,9.beta.,9a.alpha.)]-	C ₂₆ H ₃₆ O ₈	22,843	1,21
25	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a]cyclo-propa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S-(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆	22,963	0,87
26	0		23,167	2,44
27	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a] cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S-(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆	23,264	1,58
28	Glycodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	23,497	1,56
29	Squalene	C ₃₀ H ₅₀	24,259	0,99
30	Phorbol 12,13,20-triacetate	C ₂₆ H ₃₄ O ₉	24,780	2,72

Результати ідентифікації та кількісного визначення компонентів собачої кропивки настійки методом хромато-мас-спектрометрії – на рис. 2 та в таблиці 2.

Обговорення

Аналізуючи хроматограму та характеризуючи суми площ піків (рис. 1 і таблиця 1), видно, що з конюшини лучної настійки виділили 20 компонентів: альдегіди (1), кетони (2, 7), естери (3, 6, 15), гетероциклічні сполуки (4, 5, 20), кислоти (8, 14, 17), спирти (12, 13, 16, 19), аліфатичні вуглеводні (9, 10, 11, 18).

Аналізуючи хроматограму та характеризуючи суми площ піків (рис. 2 та таблиця 2), видно, що з кропивки собачої настійки виділили 30 характерних складових, які належать до органічних кислот (13, 16, 28), кетонів (1, 2, 19, 27), естерів (4, 14, 17, 18, 20, 30), аліфатичних вуглеводнів (9), спиртів (15, 23), гетероциклічних сполук (3, 5), глікозидів (11), азотовмісних сполук (22), ароматичних

сполук (24, 25, 27), сесквітерпеноїдів (7, 10, 29), фенольних сполук (6, 12), альдегідів (8); сполуки 21 і 26 не визначені.

Висновки

1. За допомогою газового хроматографа з мас-спектрометричним детектором із собачої кропивки настійки виділили 30 компонентів, із них під час аналізу сумарної площі піків і за часом утримання кількісно слід відзначити RT 16.26 – n-гексадеканову кислоту – 15,2 %; RT 17.695 – фітол – 13,66 %; RT 12.835 – етил-d-глюкопіранозид – 10,99 %; RT 6.451 – 4H-піран-4-он, 2,3-дигідро-3,5-дигідрокси-6-метил – 3,98 %; RT 20.7581 – пентен-3-он, 1-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл) – 3,42 %; RT 10.43 – бензальдегід, 2-гідрокси-6-метил – 3,04 %; RT 3.664 – 1,2-циклопентандіон – 1,22 %.

2. У конюшини лучної настійки ідентифікували 20 компонентів, із них за кількісним вмістом слід виділити: RT 13.921 – міо-інозитол, 4-C-метил – 50,03 %;

RT 12.742 – стил-d-глюкопіранозид – 4,83 %; RT 22.435 – γ -сітостерол – 3,84 %; RT 16.261 – п-гексадеканову кислоту – 3,72 %; RT 17.696 – фітол – 1,56 %; RT 8.764 – етанон, 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл) – 1,39 %.

Два компоненти збігаються – п-гексадеканова кислота та фітол; кількісно їх більше в собачої кропиви настойці.

Результати дослідження можна використовувати для розроблення технології фітопрепаратів, до складу яких входить сировина конюшини та собачої кропиви, а також мають практичне значення під час ідентифікації сировини, що входить до складу фітопрепаратів.

Перспективи подальших досліджень Результати дослідження свідчать про перспективність досліджень цих об'єктів із можливістю стандартизації лікарської рослинної сировини та створення нових вітчизняних фітопрепаратів на їхній основі.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Експериментальне виявлення речовин синтетичного та природного походження, що мають гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, гепатопротекторну, нефролітичну, депримуєчу, антиоксидантну та протизапальну дію», № держреєстрації 0115U003877 (2015–2020).

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](https://orcid.org/0000-0002-7883-8917)

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

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

ORCID ID: [0000-0001-8307-1282](https://orcid.org/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](https://orcid.org/0000-0001-7863-6736)

Діденко Д. А., провізор-інтерн, освітня програма «Фармація».

Information about authors:

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

Panasenko O. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Korniyevska V. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Korniyevskiy Yu. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Didenko D. A., Pharmacist-Intern, Educational Program "Pharmacy".

Сведения об авторах:

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

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, 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.

Диденко Д. А., провизор-интерн, образовательная программа «Фармация».

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України / ДП «Наук.-експерт. фармакоп. Центр». 1-е вид. Харків : ДП «Наук.-експерт. фармакоп. Центр», 2001. С. 513-514.
- [2] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 3. Харків : PIPEG, 2009. С. 211-212.
- [3] Зелена аптека : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, О. І. Панасенко, В. Г. Корнієвська та ін. Запоріжжя : Карат, 2012. 642 с.
- [4] Колесник Ю. М., Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І. Ліки Хортиці : навч.-метод. посіб. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2013. 556 с.
- [5] Фітотерапія в практиці сімейного лікаря: навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. 756 с.
- [6] Фітотерапія в онкології : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 418 с.
- [7] Фітотерапія в кардіології.: навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 469 с.
- [8] Elucidation of metabolite isomers of Leonurus japonicus and Leonurus cardiaca using discriminating metabolite isomerism strategy based on ultra-high performance liquid chromatography tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry / T. A. Garran, R. F. Ji, J. L. Chen et al. *Journal of Chromatography A*, 2019. Vol. 1598. P. 141-153. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.03.059>
- [9] Wojtyniak K., Szymanski M., Matlawska I. Leonurus cardiaca L. (Motherwort): A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Phytotherapy Research*. 2013. Vol. 27, Iss. 8. P. 1115-1120. <https://doi.org/10.1002/ptr.4850>
- [10] The Isoflavones Mixture from Trifolium pratense L. Protects HCN 1-A Neurons from Oxidative Stress / F. Occhiuto, D. R. Palumbo, S. Samperi et al. *Phytotherapy Research*. 2009. Vol. 23, Iss. 2. P. 192-196. <https://doi.org/10.1002/ptr.2584>
- [11] Extraction, purification, hypoglycemic and antioxidant activities of red clover (*Trifolium pratense* L.) polysaccharides / H. X. Zhang, J. C. Zhao, H. M. Shang et al. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 148. P. 750-760. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.194>

References

- [1] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (1st ed.). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [2] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2009, February 1). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 3 [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (1st ed., Suppl. 3). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [3] Korniyevskiy, Yu. I., Panasenko, O. I., Korniyevska, V. H., Fursa, M. S., Bohuslavskaya, N. Yu., Parchenko, V. V., & Kaplaushenko, A. H. (2012). *Zelena apteka [Green pharmacy]*. Zaporizhzhia : Karat. [in Ukrainian].
- [4] Kolesnyk, Yu. M., Korniyevskiy, Yu. I., & Panasenko, O. I. (2013). *Liky Khortytsi [Medicines of Khortytsia]*. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [5] Kryvenko, B. I., Korniyevskiy, Yu. I., Kolesnyk, M. Yu., Pakhomova, S. P., Fedorova, O. P., Bohuslavskaya, N. Yu., Korniyevska, V. H., & Panchenko, S. V. (2015). *Fitoterapiia v praktitsi simeinoho likaria [Phytotherapy in the practice of a family doctor]*. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [6] Korniyevskiy, Yu. I., Bohuslavskaya, N. Yu., Korniyevska, V. H., Bibyk, L. H., Panchenko, S. V., & Shevchenko, A. I. (2016). *Fitoterapiia v onkologii [Phytotherapy in oncology]*. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].

- [7] Kornievskiy, Yu. I., Kraidashenko, O. B., Krasko, M. P., Bohuslavskaya, N. Yu., Kornievskaya, V. H., & Opryshko, B. I. (2017). *Fitoterapiia v kardiologii* [Phytotherapy in cardiology]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [8] Garran, T. A., Ji, R. F., Chen, J. L., Xie, D. M., Guo, L. P., Huang, L. Q., & Lai, C. J. S. (2019). Elucidation of metabolite isomers of *Leonurus japonicus* and *Leonurus cardiaca* using discriminating metabolite isomerism strategy based on ultra-high performance liquid chromatography tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1598, 141-153. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.03.059>
- [9] Wojtyniak, K., Szymanski, M., & Matlawska, I. (2013). *Leonurus cardiaca* L. (Motherwort): A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Phytotherapy Research*, 27(8), 1115-1120. <https://doi.org/10.1002/ptr.4850>
- [10] Occhiuto, F., Palumbo, D. R., Samperi, S., Zangla, G., Pino, A., De Pasquale, R., & Circosta, C. (2009). The Isoflavones Mixture from *Trifolium pratense* L. Protects HCN 1-A Neurons from Oxidative Stress. *Phytotherapy Research*, 23(2), 192-196. <https://doi.org/10.1002/ptr.2584>
- [11] Zhang, H. X., Zhao, J. C., Shanцг, H. M., Guo, Y., & Chen, S. L. (2020). Extraction, purification, hypoglycemic and antioxidant activities of red clover (*Trifolium pratense* L.) polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 750-760. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.194>



Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

О. І. Панасенко^{ID}^E, І. І. Аксьонова^{ID}^{*C,D}, В. І. Мозуль^{A,F}, О. М. Денисенко^{B,E}, Є. О. Карпун^E, О. А. Лісунова^B

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 – хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу маруни щиткової трави (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.) та виявлення перспектив застосування сировини цієї рослини в медичній і фармацевтичній практиці.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – маруни щиткової трава, яку збрали у фазі повного цвітіння наприкінці липня 2019 р. на території м. Запоріжжя. Настоянку екстрагували метиловим спиртом за кімнатної температури протягом 10 днів згідно з методикою виготовлення настоянок. У мікроколбу на 1 мл помістили 0,1 мл екстракту та довели метанолом до мітки 0,5 мл. Розведення, що отримали, досліджували на газовому хроматографі «Agilent 7890B GC System» (Agilent, Santa Clara, CA, USA) з мас-спектрометричним детектором «Agilent 5977 BGC /MSD» (Agilent, Santa Clara, CA, USA) та хроматографічною колонкою DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм). Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати. Результати досліджень показали: до хімічного складу маруни щиткової входять 42 сполуки (2 – в ізомерному стані), з них ідентифікували терпеноїди (39,53 %), гетероциклічні сполуки (34,75 %), жирні кислоти та їхні похідні (9,78 %), вуглеводні (7,23 %), спирти (5,61 %), альдегіди й кетони (0,74 %). Найбільші концентрації мали такі сполуки, як 2H-циклогепта[b]фуран-2-он,3,3a,4,7,8,8a-гексагідро-7-метил-3-метилєн-6-(3-оксобутил)-, [3aR-(3a.альфа.,7.бета.,8a.альфа.)]- (24,46 %), (+)-2-борнанон (11,85 %), біцикло[3.1.1]гепт-2-єн-6-ол,2,7,7-триметил-,ацетат,[1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]- (16,27 %). За хімічним складом маруна щиткова найближча до маруни дівочої *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip., оскільки обидві рослини містять у значній кількості 2-борнанон (камфору), біцикло[3.1.1]гепт-2-єн-6-ол,2,7,7-триметил-,ацетат,[1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]-, а також комплекс жирних кислот. Враховуючи отримані результати й інформацію з вітчизняних і закордонних публікацій, можна вважати маруни щиткової траву потенційним перспективним лікарським засобом.

Висновки. За допомогою газової хроматографії вперше визначили хімічний склад маруни щиткової трави. Ідентифікували 42 компоненти, які належать до різних груп біологічно активних речовин. Аналізуючи інформацію за кожним компонентом, маруни щиткової трава може бути рекомендована для наступних досліджень як потенційне джерело засобів антиоксидантної, антимікробної та протизапальної активності.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

O. I. Panasenko, I. I. Aksonova, V. I. Mozul, O. M. Denysenko, Ye. O. Karpun, O. A. Lisunova

The aim of the work was the chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. and the identification of further prospects for the use of raw materials of this plant in medical and pharmaceutical practice.

Materials and methods. The object of the study was the grass of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip., which was collected in Zaporizhzhia in July 2019. The method of high-performance gas chromatography on the device Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with mass spectrometry detector Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA) was used to determine the chemical composition of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. The NIST14 mass spectrum library was used to identify the components.

Results. There were 42 components, which were contained in the grass of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. (2 are isomers). They belong to different classes of biologically active substances. There were: terpenoids (39.53 %), heterocyclic compounds (34.75 %), fatty acids and their derivatives (9.78 %), hydrocarbons (7.23 %), alcohols (5.61 %), aldehydes and ketones (0.74 %). 2H-Cyclohepta[b]furan-2-one,3,3a,4,7,8,8a-hexahydro-7-methyl-3-methylene-6-(3-oxobutyl)-, [3aR-(3a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)]- was constituted the main part among all found compounds – 24.46 %, (+)-2-bornanone (11.85 %) and bicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-ol, 2,7,7-trimethyl-, acetate, [1S-(1.alpha.,5.alpha.,6.beta.)]- (16.27 %) are next. Also, n-tetracosanol-1 and 4H-1-benzopyran-4-one, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-3,6,7-trimethoxy- were presented in quantity 4.78 % and 4.48 % respectively.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207177>

УДК 615.322:582.998.16(477).074:543.51
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207177](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207177)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 237–243

Ключові слова: маруна, газова хроматографія, біологічно активні сполуки.

*E-mail: bruttik2@gmail.com

Надійшла до редакції: 02.04.2020 // Після доопрацювання: 21.04.2020 // Прийнято до друку: 29.04.2020

Considering all of the above and information, which was obtained from publications of Ukrainian and foreign authors, further prospects for the use of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. in medical and pharmaceutical practice can be considered.

Conclusions. The chemical composition of grass of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. was established by method of gas chromatography with mass spectrometry detector. 42 components were identified (2 in the isomeric state). They belong to different groups of biologically active substances: terpenoids, heterocyclic compounds, fatty acids and their derivatives, hydrocarbons, alcohols, aldehydes and ketones. Considering the biological properties of the main active ingredients, the raw materials of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. can be considered as a promising source of antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory drugs.

Key words: Tanacetum, gas chromatography, plant bioactive compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 237–243

Хромато-масс-спектрометричне дослідження хімічного складу українських популяцій піретрума щиткового

А. І. Панасенко, І. І. Аксьонова, В. І. Мозуль, О. Н. Денисенко, Є. О. Карпун, О. А. Лисунова

Цель работы – хромато-масс-спектрометричне дослідження хімічного складу піретрума щиткового трави (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.) і встановлення перспектив застосування сировини цього рослини в медичній і фармацевтичній практиці.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження – піретрума щиткового трава, зібрана в кінці липня 2019 г. на території г. Запоріжжя. Настойку екстрагували метиловим спиртом при кімнатній температурі в течение 10 днів по методі виготовлення настою. В мікроколбу на 1 мл помістили 0,1 мл екстракту і довели метанолом до метки 0,5 мл. Для визначення якісного і кількісного складу використовували метод газової хроматографії на приладі Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC / MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

Результати. Результати досліджень показали, що в хімічний склад піретрума щиткового входять 42 сполучення (2 – в ізомерному стані), з яких ідентифікували терпеноїди (39,53 %), гетероциклічні сполучення (34,75 %), жирні кислоти і їх производні (9,78 %), вуглеводороди (7,23 %), спирти (5,61 %), альдегіди і кетони (0,74 %). Від загального вмісту всіх компонентів кількісно переважають такі сполучення, як 2Н-циклогепта[б]фуран-2-он, 3,3а,4,7,8,8а-гексагідро-7-метил-3-метилен-6(3-оксобутил)-[3аR-(3а.альфа.,7.бета.,8а.альфа)]- (24,46 %), (+)-2-борнанон (11,85 %), біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-6-ол, 2,7,7-триметил-, ацетат, [1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]- (16,27 %). По хімічному складу піретрум щитковий найбільш близький до піретрума девичьому *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip., оскільки обидві рослини містять в великій кількості 2-борнанон, біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-6-ол, 2,7,7-триметил-, ацетат [1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]- і комплекс жирних кислот. Уважляючи отримані результати, а також інформацію з публікацій українських і зарубіжних авторів, можна вважати піретрум щитковий потенційним перспективним лікарським засобом.

Висновки. С допомогою газової хроматографії встановлено хімічний склад трави піретрума щиткового. Встановлено наявність 42 компонентів, належачих до різних груп біологічно активних речовин. Уважляючи інформацію про кожен компонент, піретрум щитковий трава може бути рекомендована для подальших досліджень як потенційний джерело засобів антиоксидантної, антимікробної і протизапальної дії.

Ключові слова: піретрум, газова хроматографія, біологічно активні сполучення.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 237–243

За інформацією бази The Plant List, рід *Tanacetum* L. включає понад 160 представників [20]. Це здебільшого багаторічні трави та чагарники, що поширені в Середземноморському регіоні, Центральній і Південно-Західній Азії, Північній Америці [6,9].

Народна медицина застосовує ці рослини як протизапальні, кардіотонічні, спазмолітичні та протимігренозні засоби. Відомо про наявність інсектицидної дії в польських популяцій *Tanacetum vulgare* L. [11]. Болгарські науковці встановили наявність антиоксидантної та протівірусної дії в *Tanacetum vulgare* L. [21]. Румунські вчені дослідили антимікробну, антиоксидантну й цитотоксичну активності *Tanacetum vulgare* L., *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. та *Tanacetum macrophyllum* (Waldst. & Kit.) [10]. Турецькі дослідники встановили наявність антимікробної та інсектицидної дії в *Tanacetum zahlbruckneri* (Nab.) [7], антимікробної та антиоксидантної – в *Tanacetum kotschyi* (Boiss.) Grierson та *Tanacetum tomentellum* (Boiss.) Grierson [17].

Такий широкий спектр дії зумовлений хімічними складовими цих рослин. Так, українські вчені за допомогою мето-

дів ТШХ і ВЕРХ дослідили якісний склад і кількісний вміст фенольних сполук у траві *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. Протягом дослідження визначили наявність 3,5-дикафеойлохіної, 4,5-дикафеойлохіної та хлорогенової кислот, серед флавоноїдів кількісно переважали апігенін-7-глюкозид та кемпферол [1]. Методом ГХ/МС за допомогою колонки HP-5MS турецькі науковці ідентифікували компоненти ефірної олії *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip., основні складові – камфора, хризантемілу ацетат і фарнезол [16].

Огляд відомостей фахової літератури показав: хімічний склад і біологічна активність *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. вивчені недостатньо, а отже надалі необхідні дослідження цієї рослинної сировини.

Мета роботи

Хромато-мас-спектрометричне дослідження хімічного складу маруни щиткової трави (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.) та виявлення перспектив застосування сировини цієї рослини в медичній і фармацевтичній практиці.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – маруни щиткової трава. Сировина заготовлена наприкінці липня 2019 р. у фазі повного цвітіння на території м. Запоріжжя. Настоянку одержували методом мацерації, сировину екстрагували метиловим спиртом за кімнатної температури протягом 10 днів згідно з методикою виготовлення настоянок. У мікроколбу на 1 мл помістили 0,1 мл екстракту та довели метанолом до мітки 0,5 мл [2].

Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснили на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії (зав. каф. – д-р фарм. наук, професор О. І. Панасенко). Розведення, що отримали, досліджували на газовому хроматографі «Agilent 7890B GC System» (Agilent, Santa Clara, CA, USA) з мас-спектрометричним детектором «Agilent 5977 BGC /MSD» (Agilent, Santa Clara, CA, USA) та хроматографічною колонкою DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм). Під час аналізу дотримувалися таких умов: швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв; температура блоку введення проб – 200 °C → 12 °C/c → 265 °C; температура термостата: програмувана, 70 °C (затримка 1 хв) → 10 °C/хв → 270 °C (затримка 4 хв); температура інтерфейсу ГХ/МС – 275 °C; джерела іонів – 230 °C; квадрупольного мас-аналізатора – 150 °C; об'єм інжекції – 0,5 мкл; поділ потоку – 1:5; тип іонізації: EI при енергії електронів 70 eV;

30–700 m/z. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати

Результати досліджень показали, що до хімічного складу маруни щиткової входять 42 сполуки (2 – в ізомерному стані), з них ідентифікували терпеноїди (3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 17, 20, 21, 26, 35) – 39,53 %, гетероциклічні сполуки (1, 9, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 39, 42, 45) – 34,75 %, жирні кислоти та їхні похідні (2, 31, 32, 36, 37, 41, 44) – 9,78 %, вуглеводні (18, 19, 23, 24, 25, 38) – 7,23 %, спирти (14, 15, 22, 40, 43) – 5,61 %, альдегіди та кетони (13, 16) – 0,74 %.

Від загального вмісту всіх компонентів кількісно переважають 2Н-циклогепта[b]фуран-2-он,3,3а,4,7,8,8а-гексагідро-7-метил-3-метилен-6-(3-оксобутил)-, [3aR-(3a.альфа.,7.бета.,8a.альфа)]- (24,46 %), (+)-2-борнанон (11,85 %), біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-6-ол,2,7,7-триметил-,ацетат,[1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]- (16,27 %) (табл. 1).

Ці сполуки ідентифіковані на хроматограмі компонентів маруни щиткової: (+)-2-борнанон із часом утримання 6,558 хв, біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-6-ол,2,7,7-триметил-,ацетат,[1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]- з часом утримання 7,648 хв, 2Н-циклогепта[b]фуран-2-он,3,3а,4,7,8,8а-гексагідро-7-метил-3-метилен-6-(3-оксобутил)-, [3aR-(3a.альфа.,7.бета.,8a.альфа)]- з часом утримання 19,391 хв (рис. 1).

Таблиця 1. Якісний і кількісний вміст біологічно активних сполук маруни щиткової трави

№ з/п	RT, хв	Компонент	Склад (%)
1	1,866	Pyrolidine	0,25
2	1,969	Butanoic acid, pentyl ester	0,41
3	3,616	Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,3,3-trimethyl-	0,48
4	3,859	Camphene	2,34
5	4,545	.alpha.-Phellandrene	0,33
6	4,786	o-Cymene	2,36
7	5,233	.gamma.-Terpinene	0,5
8	6,089	cis-Chrysanthenol	0,48
9	6,427	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	0,31
10	6,558	(+)-2-Bornanone	11,85
11	7,648	Bicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-ol, 2,7,7-trimethyl-, acetate, [1S-(1.alpha.,5.alpha.,6.beta.)]-	16,27
12	8,419	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)-	1,21
13	9,252	2-Isopropyl-4-methylhex-2-enal	0,37
14	9,882	6-(3-Hydroxy-but-1-enyl)-1,5,5-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol	0,32
15	9,989	6-(3-Hydroxy-but-1-enyl)-1,5,5-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol	0,35
16	10,107	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-8ahydroxy-	0,38
17	10,301	Caryophyllene	0,63
18	10,476	Benzene, 1-(bromomethyl)-3-nitro-	0,42
19	11,069	(1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.0(2,7)]decane-rel-	0,66
20	11,981	Bornyl tiglate	0,57

Продовження таблиці 1.

№ з/п	RT, хв	Компонент	Склад (%)
21	12,331	Caryophyllene oxide	0,28
22	12,819	1,2,3,5-Cyclohexanetetrol, (1.alpha.,2.beta.,3.alpha.,5.beta.)-	3,2
23	14,091	7-Azabicyclo[4.1.0]heptane, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-	4,08
24	15,006	Neophytadiene	0,97
25	15,258	Z,Z-3,15-Octadecadien-1-ol acetate	0,26
26	15,452	Phytol, acetate	0,39
27	15,542	*(Z)-2-(Hexa-2,4-diyne-1-ylidene)-1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-ene	0,85
28	15,669	*(Z)-2-(Hexa-2,4-diyne-1-ylidene)-1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-ene	1,71
29	15,759	(1H)Quinolin-4-ol-2-one, 8-nitro-	1,01
30	16,124	5,10-Diethoxy-2,3,7,8-tetrahydro-1H,6H-dipyrrolo[1,2-a:1',2'-d]pyrazine	0,36
31	16,256	n-Hexadecanoic acid	1,11
32	17,24	2-Propenoic acid, 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-, (E)-	0,37
33	17,496	*2H-Cyclohepta[b]furan-2-one, 3,3a,4,7,8,8a-hexahydro-7-methyl-3-methylene-6-(3-oxobutyl)-, [3aR-(3a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)]-	0,54
34	17,556	*2H-Cyclohepta[b]furan-2-one,3,3a,4,7,8,8a-hexahydro-7-methyl-3-methylene-6-(3-oxobutyl)-, [3aR-(3a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)]-	0,63
35	17,689	Phytol	1,84
36	17,897	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	0,35
37	17,958	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	2,34
38	18,822	11,14,15,16-Tetraoxatetracyclo [10.3.1.0(4,13).0(8,13)] hexadecan-10-one, 1,5,9-trimethyl-	0,84
39	19,391	*2H-Cyclohepta[b]furan-2-one,3,3a,4,7,8,8a-hexahydro-7-methyl-3-methylene-6-(3-oxobutyl)-, [3aR-(3a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)]-	23,29
40	20,06	Stigmasterol	0,28
41	21,11	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethyl ester	0,43
42	21,588	6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-eno[2,3-a] naphthalen-4'-amine, N,N-dimethyl-	1,32
43	22,391	.gamma.-Sitosterol	1,46
44	22,838	n-Tetracosanol-1	4,78
45	23,127	4H-1-Benzopyran-4-one, 2-(3,4-dimethoxyphenyl) -5-hydroxy-3,6,7-trimethoxy-	4,48

*: сполуки є ізомерами.

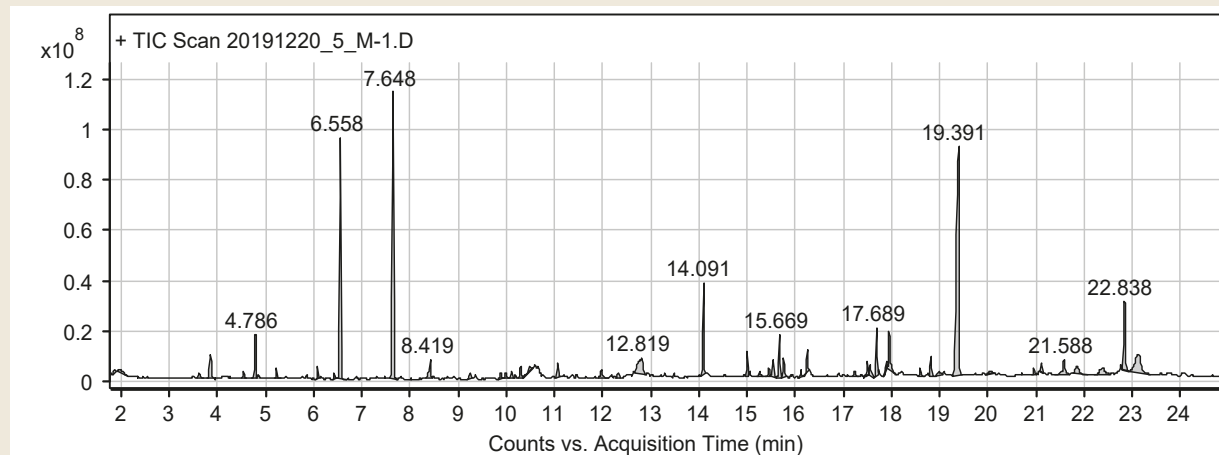


Рис. 1. Хроматограма компонентів маруни щиткової трави.

Обговорення

За хімічним складом маруна щиткова найближча до маруни дівочої *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip., оскільки обидві рослини містять у чималій кількості 2-борнанон (камфору), біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-6-ол, 2,7,7-триметил-, ацетат, [1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]-, який ще відомий як хризантеїлу ацетат [19], і комплекс жирних кислот.

З джерел фахової літератури відомо, що 2Н-циклогепта[b]фуран-2-он, 3,3а,4,7,8,8а-гексагідро-7-метил-3-метил-6-(3-оксобутил)-, [3aR-(3a.альфа.,7.бета.,8a.альфа)]-, або *parthenium* [15] виявлений у складі аюрведичного препарату *Sonitha Amritha Rasayanam*, котрий застосовують як тонік для догляду за шкірою [14].

Комплекс терпеноїдів (камфора та хризантеїлу ацетат) відіграє важливу роль як антиоксидант та інгібітор холінестерази [4,12]. Крім того, йому притаманна антимікробна дія [13].

Тетракозанол, який має антиоксидантну дію, міститься в таких рослинах, як *Enhalus acoroides* (L.f.) Royle. [3] та входить до складу композиції для лікування цукрового діабету 2 типу [8].

У маруни щиткової трави слід відзначити високий вміст 4Н-1-бензопіран-4-ону, 2-(3,4-диметоксифеніл)-5-гідрокси-3,6,7-триметокси-, який належить до класу флавононів. Його похідні визначили в *Dalbergia stevenson Standl.* [5] та *Orthosiphon stamineus Benth.* [18], які характеризуються протизапальною та антимікробною активностями [18].

Враховуючи результати дослідження, а також інформацію, що отримана з вітчизняних і закордонних фахових публікацій, можна вважати траву маруни щиткової потенційним перспективним лікарським засобом.

Висновки

1. Уперше за допомогою методу газової хроматографії встановили хімічний склад біологічно активних речовин маруни щиткової трави.

2. Ідентифікували 42 компоненти (2 – в ізомерному стані), що належать до різних класів хімічних речовин.

3. У найбільшій кількості в об'єкті дослідження містилися такі сполуки, як 2Н-циклогепта[b]фуран-2-он, 3,3а,4,7,8,8а-гексагідро-7-метил-3-метил-6-(3-оксобутил)-, [3aR-(3a.альфа.,7.бета.,8a.альфа)]- (24,46%), (+)-2-борнанон (11,85%), біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-6-ол, 2,7,7-триметил-, ацетат, [1S-(1.альфа,5.альфа,6.бета)]- (16,27%).

4. Маруни щиткової трави можна рекомендувати для дальших досліджень як перспективне джерело засобів антиоксидантної, антимікробної та протизапальної активності.

Перспективи подальших досліджень. Маруни щиткової трави може бути рекомендована для детальнішого дослідження її біологічної дії для створення нових потенційних лікарських засобів.

Фінансування

Робота є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Аксьонова І. І., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3534-700X](https://orcid.org/0000-0002-3534-700X)

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

Денисенко О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Лісунова О. А., магістр каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Panasenko O. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Aksonova I. I., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mozul V. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Denysenko O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Lisunova O. A., Master, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аксёнова И. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Денисенко О. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Лисунова О. А., магистр каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Вивчення фенольних речовин у траві маруни дівочої методом тонкошарової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії / К. Р. Гордей, Т. М. Гонтова, А. Г. Сербін та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 64-70. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.225>
- [2] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. Харків : PIPEF, 2008. 620 с.
- [3] Identification of bioactive components in *Enhalus acoroides* seagrass extract by gas chromatography–mass spectrometry / P. Amudha, M. Jayalakshmi, N. Pushpabharathi, V. Vanitha. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11, Iss. 10. P. 313-317. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.25577>
- [4] Borah S., Sarkar P., Sharma H. K. Chemical profiling, free radical scavenging and anti-acetylcholinesterase activities of essential oil from *Curcuma caesia* of Arunachal Pradesh, India. *Pharmacognosy Research*. 2020. Vol. 12, Iss. 1. P. 76-84. <https://doi.org/10.4103/pr.pr.84.19>
- [5] Jiang S. C., Ge S. B., Peng W. (2018). Molecules and functions of rosewood: *Dalbergia Stevenson*. *Arabian Journal of Chemistry*. Vol. 11, Iss. 6. P. 782-792. <https://doi.org/10.1016/j.arabic.2017.12.032>
- [6] Ciocarlan N., Izverscaia T., Ghendov V. Spontaneous medicinal plants research and ex-situ conservation in the national botanical garden (institute), Republic of Moldova. *Journal of Botany*. 2018. Iss. 1. P. 50-56.
- [7] Fatty Acid Composition and Biological Activities of *Tanacetum zahlbruckneri* (Náb.) Grierson Growing in Turkey / P. C. Eyo, N. Sarikahya, O. C. Karakoc et al. *Records of Natural Products*. 2017. Vol. 11, Iss. 4. P. 401-405.
- [8] Method and composition for treating diabetes mellitus / C. F. Weng, C. P. Chen, Y. C. Chia, C. Y. Hsu. *U.S. Patent No. US9226950B2*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. <https://patents.google.com/patent/US9226950B2/en>
- [9] Iamónico D. Notes about *Tanacetum corymbosum* s. l. (Asteraceae). *Collectanea Botanica*. 2018. Vol. 37. P. e013. <https://doi.org/10.3989/collectbot.2018.v37.013>
- [10] Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of *Tanacetum vulgare*, *Tanacetum corymbosum* and *Tanacetum macrophyllum* extracts / B. Ivănescu, C. Tuchiluş, A. Corciovă et al. *Farmacia*. 2018. Vol. 66, Iss. 2. P. 282-288.
- [11] Magierowicz K., Górska-Drabik E., Sempruch C. The effect of *Tanacetum vulgare* essential oil and its main components on some ecological and physiological parameters of *Acrobasis adenella* (Zinck.) (Lepidoptera: Pyralidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2020. Vol. 162. P. 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.09.008>
- [12] Maleki Lajayer H., Norouzi R., Shahi-Gharahlar A. Essential oil components, phenolic content and antioxidant activity of *Anthriscus cerefolium* and *Anthriscus sylvestris* from Iran. *Journal of horticulture and postharvest research*. 2020. Vol. 3, Iss. 2. P. 355-366. <https://doi.org/10.22077/jhpr.2020.3056.1118>
- [13] Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L, cultivated in Fes-Meknes region / O. Bouzekri, El Gamouz Sabah, Mostafa El Idrissi, Aziz Bouymajane, M'barek Choukrad. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*. 2020. Vol. 8. P. 1-9.
- [14] The gas chromatography–mass spectrometry study of one Ayurvedic *Rasayana*, *Sonitha Amritha Rasayanam* / K. Prabhu, M. R. K. Rao, A. K. Penna Balakrishna et al. *Drug Invention Today*. 2020. Vol. 14, Iss. 5. P. 707-711.
- [15] Compound Summary *Parthenium*. *PubChem*: [Web site]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/540288>
- [16] Rezaei F., Jamei R., Heidari R. Evaluation of the Phytochemical and Antioxidant Potential of Aerial Parts of Iranian *Tanacetum parthenium*. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 23. P. 136-142 <https://doi.org/10.15171/PS.2017.20>
- [17] *Tanacetum kotschyi* (Boiss.) Grierson ve *Tanacetum tomentellum* (Boiss.) Grierson Ekstraktlarının Fenolik Madde İçeriği ve Biyolojik Aktiviteleri / A. Savci, Y. Alan, E. F. Koçpınar et al. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Sciences Journal of Science*. 2019. Vol. 14. P. 112-126. <https://doi.org/10.29233/sdufeffd.457567>
- [18] Sivakumar C., Jeganathan K. Phytochemical profiling of cat whisker's (*Orthosiphon stamineus*) tea leaves extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2018. Vol. 7, Iss. 6. P. 1396-1402.
- [19] Kovats – *trans-chrysanthenyl acetate*. *The pherobase*: [Web site]. URL: <https://www.pherobase.com/database/kovats/kovats-detail-trans-chrysanthenyl%20acetate.php>
- [20] *The Plant List* (TPL). (2013). URL: <http://www.theplantlist.org>
- [21] Antiviral, Cytotoxic and Antioxidant Effects of *Tanacetum Vulgare* L. Crude Extract In Vitro / N. Vilhelmova, L. Simeonova, N. Nikolova et al. *Folia Medica*. 2020. Vol. 62, Iss. 1. P. 172-179. <https://doi.org/10.3897/foimed.62.e49370>

References

- [1] Hordie, K. R., Gontova, T. M., Serbin, A. G., Kotov, A. G., & Koto-va, E. E. (2019). Vychennia fenolnykh rechovyv u travy maruny divochoi metodom tonkosharovoï khromatohrafiï ta vysokoeffektivnoi ridynnoi khromatohrafiï [Study of phenolic compounds in the Feverfew Herb by TLC and HPLC methods]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, (3), 64-70. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.225>
- [2] 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].
- [3] Amudha, P., Jayalakshmi, M., Pushpabharathi, N., & Vanitha, V. (2018). Identification of bioactive components in *Enhalus acoroides* seagrass extract by gas chromatography–mass spectrometry. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(10), 313-317. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.25577>
- [4] Borah, S., Sarkar, P., & Sharma, H. K. (2020). Chemical profiling, free radical scavenging and anti-acetylcholinesterase activities of essential oil from *Curcuma caesia* of Arunachal Pradesh, India. *Pharmacognosy Research*, 12(1), 76-84. <https://doi.org/10.4103/pr.pr.84.19>
- [5] Jiang, S. C., Ge, S. B., & Peng, W. (2018). Molecules and functions of rosewood: *Dalbergia Stevenson*. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(6), 782-792. <https://doi.org/10.1016/j.arabic.2017.12.032>
- [6] Ciocarlan, N., Izverscaia, T., & Ghendov, V. (2018). Spontaneous medicinal plants research and ex-situ conservation in the national botanical garden (institute), Republic of Moldova. *Journal of Botany*, (1), 50-56.
- [7] Eyo, P. C., Sarikahya, N., Karakoc, O. C., Gokce, A., Demirci, F., Kirmizigul, S., & Goren, N. (2017). Fatty Acid Composition and Biological Activities of *Tanacetum zahlbruckneri* (Náb.) Grierson Growing in Turkey. *Records of Natural Products*, 11(4), 401-405.
- [8] *U.S. Patent No. US9226950B2*. (n.d.). Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. <https://patents.google.com/patent/US9226950B2/en>
- [9] Iamónico, D. (2018). Notes about *Tanacetum corymbosum* s. l. (Asteraceae). *Collectanea Botanica*, 37, e013. <https://doi.org/10.3989/collectbot.2018.v37.013>
- [10] Ivănescu, B., Tuchiluş, C., Corciovă, A., Lungu, C. Mihai, C. T., Gheldiu, A. -M., & Vlase, L. (2018). Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of *Tanacetum vulgare*, *Tanacetum corymbosum* and *Tanacetum macrophyllum* extracts. *Farmacia*, 66(2), 282-288.
- [11] Magierowicz, K., Górska-Drabik, E., & Sempruch, C. (2020). The effect of *Tanacetum vulgare* essential oil and its main components on some ecological and physiological parameters of *Acrobasis adenella* (Zinck.) (Lepidoptera: Pyralidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 162, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.09.008>
- [12] Maleki Lajayer, H., Norouzi, R., Shahi-Gharahlar, A. (2020). Essential oil components, phenolic content and antioxidant activity of *Anthriscus cerefolium* and *Anthriscus sylvestris* from Iran. *Journal of horticulture and postharvest research*, 3(2), 355-366. <https://doi.org/10.22077/jhpr.2020.3056.1118>
- [13] Bouzekri, O., El Gamouz, S., Mostafa El Idrissi, Aziz Bouymajane, M'barek Choukrad (2020). Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L, cultivated in Fes-Meknes region, *RHAZES: Green and Applied Chemistry*, 8, 1-9.
- [14] Prabhu, K., Rao, M. R. K., Penna Balakrishna, A. K., Bharath, A. K., Vishal, S. K., Aparna Ravi, Kalaivannan, J., & Shruti Dinakar. (2020). The gas chromatography–mass spectrometry study of one Ayurvedic *Rasayana*, *Sonitha Amritha Rasayanam*. *Drug Invention Today*, 14(5), 707-711.
- [15] Compound Summary *Parthenium*. (n.d.). *PubChem*: [Web site]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/540288>

- [16] Rezaei, F., Jamei, R., Heidari, R. (2017). Evaluation of the Phytochemical and Antioxidant Potential of Aerial Parts of Iranian *Tanacetum parthenium*. *Pharmaceutical Sciences*, 23, 136-142 <https://doi.org/10.15171/PS.2017.20>
- [17] Savcı, A., Alan, Y., Koçpınar, E. F., Kürşat, M., Topdemir, S., Karataş, M., & Çakmak, B. (2019). *Tanacetum kotschy* (Boiss.) Grierson ve *Tanacetum tomentellum* (Boiss.) Grierson Ekstraktlarının Fenolik Madde İçeriği ve Biyolojik Aktiviteleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14, 112-126. <https://doi.org/10.29233/sdufeffd.457567>
- [18] Sivakumar, C., & Jeganathan, K. (2018). Phytochemical profiling of cat whisker's (*Orthosiphon stamineus*) tea leaves extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(6), 1396-1402.
- [19] Kovats – trans-chrysanthenyl acetate. *The pherobase Web site*. <https://www.pherobase.com/database/kovats/kovats-detail-trans-chrysanthenyl%20acetate.php>
- [20] *The Plant List* (TPL). (2013). <http://www.theplantlist.org>
- [21] Vilhelmova, N., Simeonova, L., Nikolova, N., Pavlova, E., Gospodinova, Z., Antov, G., Galabov, A. & Nikolova I. (2020). Antiviral, Cytotoxic and Antioxidant Effects of *Tanacetum Vulgare* L. Crude Extract In Vitro. *Folia Medica*, 62(1), 172-179. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e49370>



Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко ^{ID}*1,2,A,C,F, О. В. Хромильова ^{ID}1,B,D,E, О. О. Портна ^{ID}1,E, Г. І. Ткаченко ^{ID}1,B

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «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

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Тому розробка нових лікарських засобів для лікування цих патологій є актуальним завданням сучасної фармації, а створення нового комбінованого препарату на основі гліцину (нейротрансмітерної амінокислоти) та тіотріазоліну (антиоксиданта) є доцільним і актуальним. Для нового комбінованого лікарського засобу запропонували раціональну лікарську форму – таблетки. Для створених комбінованих таблеток необхідно розробити методи стандартизації. Найчастіше для стандартизації готових лікарських форм і аптечного, і заводського виготовлення використовують фізико-хімічні методи дослідження.

Нашу увагу привернув метод вискоєфективної рідинної хроматографії, який дає змогу одночасно здійснити стандартизацію діючих речовин в одній наважці. Для розробки методики ВЕРХ передусім необхідно дібрати оптимальні умови аналізу діючих речовин.

Мета роботи – підбір оптимальних умов одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном у модельній суміші методом ВЕРХ.

Матеріали та методи. Під час досліджень використовували гліцин і тіотріазолін. Дослідження виконали, використовуючи модульну систему ВЕРХ BISCHOFF зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010. Використовували колонки Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. Як елюенти використовували воду, 0,05 % водний розчин трифтороцтової кислоти, Cu_4NHSO_4 3,4 г/л у воді, Cu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,02 М Na_2HPO_4 у воді, Cu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти у воді.

Результати. За результатами дослідження, серед різних елюентів і фаз, які використали, надалі для сумісного визначення гліцину з тіотріазоліном і в модельній суміші, і в комбінованих лікарських формах доцільно використовувати як елюент тетрабутиламоній в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі з одночасним використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Висновки. Протягом досліджень дібрали оптимальні умови одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном в одній наважці. Встановили, що визначення діючих речовин необхідно здійснювати в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі з застосуванням елюента з тетрабутиламонієм з одночасним використанням кислого буфера – 0,05% розчину трифтороцтової кислоти.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, O. O. Portna, H. I. Tkachenko

Today, Ukraine is ranked first in Europe in terms of cerebrovascular morbidity and mortality from stroke. Therefore, the creation of new drugs for the treatment of these pathologies is an urgent task of modern pharmacy. For that reason, the creation of a new combination drug based on glycine – a neurotransmitter amino acid and thiothiazolin – an antioxidant is appropriate and relevant. For the new combination drug, a rational dosage form in the form of tablets was proposed. New standardization methods should be developed for the combination of tablets. Nowadays, physical-chemical methods of research are widely used for standardization of finished dosage forms, both in pharmacy and factory production. Our attention was drawn to the method of high-performance liquid chromatography, which allows us to simultaneously standardize the active substances in one sample. To develop the HPLC methodology, it is first necessary to select the optimal conditions for the analysis of active substances.

The aim of work is a selection of optimal conditions for the simultaneous determination of glycine with thiotriazoline in the model mixture by HPLC method.

Materials and methods. In the course of the research, glycine, thiotriazolin were used. The studies were performed using a BISCHOFF HPLC modular system with a Lambda 1010 spectrophotometric detector. The columns used were: Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК 615.31'466.22+615.31'792].074:543.544.5.068.7
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207180](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207180)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 244–248

Ключові слова: гліцин, тіотріазолін, таблетки, амінокислоти, ВЕРХ.

*E-mail: fam_chem@bigmir.net

Надійшла до редакції: 02.03.2020 // Після доопрацювання: 19.03.2020 // Прийнято до друку: 23.03.2020



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207180>

As eluent used: water; 0.05 % aqueous trifluoroacetic acid solution; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l in water; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l, 0.02 M Na_2HPO_4 in water; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l, 0.05 % trifluoroacetic acid solution in water.

Results. As can be seen from the results obtained, it is expedient to use tetrabutylammonium in the conditions of pair chromatography on the reverse phase, among different eluents and phases used, for the subsequent determination of glycine with thiotriazolin, both in the model mixture and in the combined dosage forms with the simultaneous use of acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid.

Conclusions. During the research, the optimal conditions for the simultaneous determination of glycine with thiotriazoline in one sample by HPLC were selected. It was found that the determination of the active substances should be carried in the conditions of pair chromatography on the reverse phase when using tetrabutylammonium eluent with the simultaneous use of acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid

Key words: glycine, thiotriazoline, tablets, amino acids, HPLC.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 244–248

Підбор оптимальних умов аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом вискоєфективної жидкостної хроматографії

Л. І. Кучеренко, О. В. Хромылёва, Е. А. Портная, Г. І. Ткаченко

Україна займає одне з перших місць в Європі по показателям цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Пошук нових лікарських засобів для лікування цих патологій – актуальна задача сучасної фармації, а створення нового комбінованого препарату на основі гліцину (нейротрансмітерної амінокислоти) і тіотріазоліну (антиоксиданта) цілесообразно і актуально. Для нового комбінованого лікарського засобу пропонується раціональна лікарська форма – таблетки. Для створення комбінованих таблеток необхідно розробити методи стандартизації. Частіше для стандартизації готових лікарських форм і аптечного, і заводського виготовлення використовують фізико-хімічні методи дослідження. Наше увагу привлек метод вискоєфективної жидкостної хроматографії, який дозволяє одночасно провести стандартизацію діючих речовин в одній навесці. Для розробки методики ВЕЖХ перш за все необхідно підібрати оптимальні умови проведення аналізу діючих речовин.

Цель работы – підбор оптимальних умов одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном в модельній суміші методом ВЕЖХ.

Матеріали і методи. В ході досліджень використовували гліцин, тіотріазолін. Дослідження проводили з використанням модульної системи ВЕЖХ BISCOFF со спектрофотометричним детектором Lambda 1010. Використовували колонки ProntoSil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. В якості елюента використовували воду, 0,05 % водний розчин трифтороуксусної кислоти Bu_4NHSO_4 3,4 г/л в воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,02 М Na_2HPO_4 в воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,05 % розчин трифтороуксусної кислоти в воді.

Результати. Згідно отриманим результатам, серед різних використаних елюентів і фаз в подальшому для спільного визначення гліцину з тіотріазоліном і в модельній суміші, і в комбінованих лікарських формах цілесообразно використовувати в якості елюента тетрабутиламоній в умовях іон парного хроматографування на зворотній фазі з одночасним використанням кислотної буфера – 0,05 % розчину трифтороуксусної кислоти.

Висновки. В ході досліджень підібрані оптимальні умови одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном в одній навесці. Встановили, що визначення діючих речовин необхідно проводити в умовях іон парного хроматографування на зворотній фазі при використанні елюента тетрабутиламонія з одночасним використанням кислотної буфера – 0,05 % розчину трифтороуксусної кислоти.

Ключевые слова: гліцин, тіотріазолін, таблетки, амінокислоти, ВЕЖХ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 244–248

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Щороку в Україні реєструють до 150 тис. інсультів, майже 40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги, тільки близько 20 % повертаються до повноцінного життя. Тому створення нових лікарських засобів для лікування цих патологій є актуальним завданням сучасної фармації. Перспективним напрямом первинної нейропротекції при церебральній ішемії є корекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації природних гальмівних процесів. Гліцин належить до нейротрансмітерних амінокислот, забезпечує захисне гальмування у центральній нервовій системі. Гліцин є також коагоністом глутаматних

NMDA-рецепторів, у субмікромолекулярних концентраціях необхідний для їхнього нормального функціонування [1]. Встановлено, що одночасне застосування нейрометаболічних церебропротекторів (препаратів базової терапії) з антиоксидантами здебільшого потенціують терапевтичний ефект основної діючої речовини [2,3]. Морфолінію тіазотат (тіотріазолін) – оригінальний вітчизняний антиоксидант, який застосовують у медицині протягом більш ніж 20 років. Тому доцільним і актуальним є створення нового комбінованого препарату, до складу якого входять гліцин і тіотріазолін [4–6].

Для нового комбінованого лікарського засобу запропонували та створили раціональну лікарську форму – таблетки. Для створення комбінованих таблеток

необхідно розробити методи стандартизації. Найчастіше для стандартизації готових лікарських форм і аптечного, і заводського виготовлення використовують фізико-хімічні методи дослідження. Проаналізувавши відомості наукової літератури щодо стандартизації діючих речовин, які входять до складу готових лікарських форм, встановили: найчастіше для цього використовують метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Саме цей метод, який дає змогу одночасно стандартизувати діючі речовини в одній наважці, привернув нашу увагу [7–10]. Для розробки методики ВЕРХ передусім необхідно дібрати оптимальні умови аналізу діючих речовин.

Мета роботи

Підбір оптимальних умов одночасного визначення гліцину з тіотриазоліном у модельній суміші методом ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету виготовили 6 серій модельних сумішей гліцину з тіотриазоліном. Під час досліджень використовували гліцин (виробник Китай, партія 101-1303008), тіотриазолін (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117). Дослідження виконали, використовуючи модульну систему

ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, ФРН) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010. У роботі використали колонки Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв. Довжина хвилі детектора – 220 нм. Як елюенти використали воду, 0,05 % водний розчин трифтороцтової кислоти, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л у воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,02 М Na_2HPO_4 у воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти у воді.

Досліджували концентрації діючих речовин у межах від 0,04 мг/мл до 0,4 мг/мл.

Результати

Аналіз відомостей наукової літератури показав, що визначення аліфатичних амінокислот методом ВЕРХ виконують після попередньої дериватизації різними модифікувальними агентами через їхнє низьке поглинання. Обираючи метод аналізу гліцину з тіотриазоліном, зупинилися на детектуванні при довжині хвилі 210 нм без попередньої модифікації амінокислоти.

Спочатку аналізували розчини на оберненій фазі, але аліфатичні амінокислоти за таких умов виходять на «мертвому об'ємі» (рис. 1).

Далі використовували ціановану фазу, але це не дало змоги значущо вплинути на утримування амінокислоти (отримали задовільні форму піка та час виходу тіотриазоліну, подвійні піки гліцину) (рис. 2).

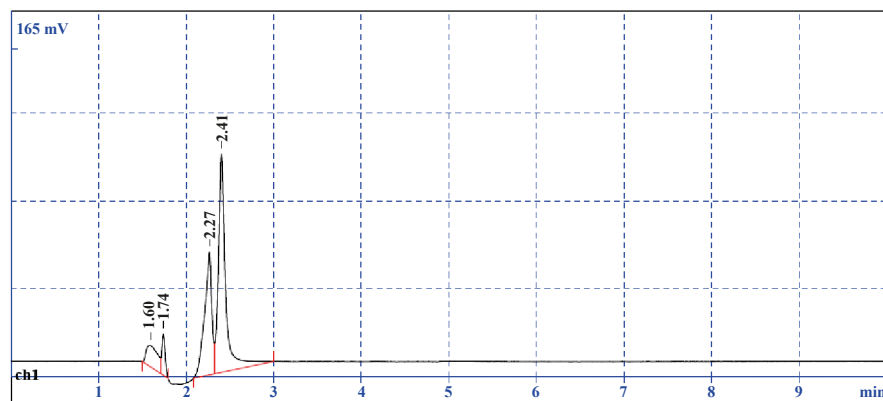


Рис. 1. Хроматограма гліцину з тіотриазоліном. Елюент – вода. Фаза – C18.

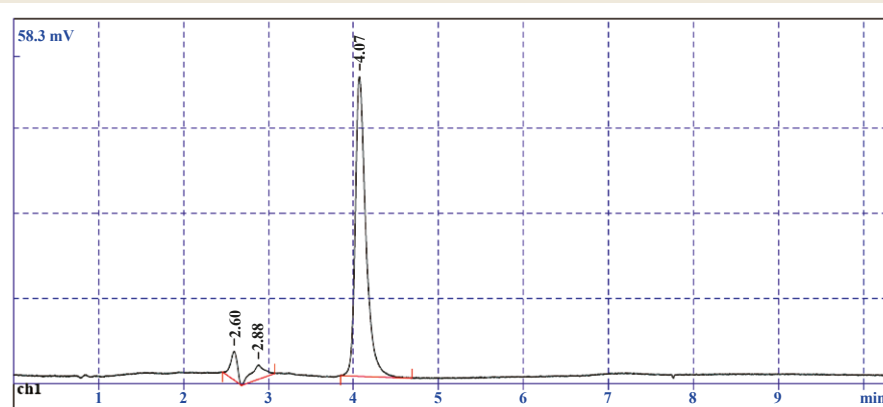


Рис. 2. Хроматограма гліцину з тіотриазоліном. Елюент – 0,05 % водний розчин трифтороцтової кислоти. Фаза – CN.

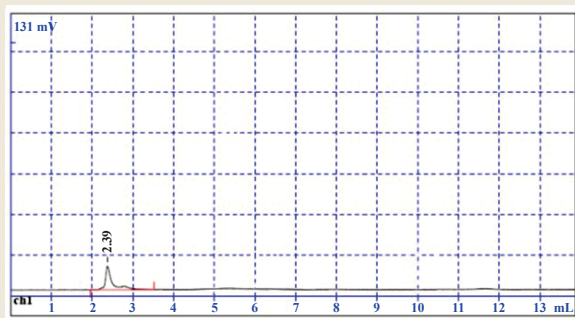


Рис. 3. Хроматограма розчину гліцину. Елюент – V_4NHSO_4 3,4 г/л та 0,05 % трифтороцтової кислоти у воді. Фаза – С18.

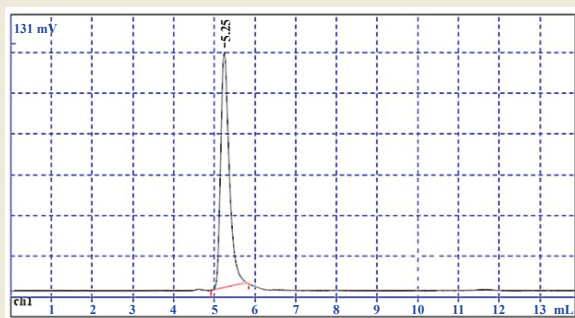


Рис. 4. Хроматограма тіотріазоліну. Елюент – V_4NHSO_4 3,4 г/л та 0,05 % трифтороцтової кислоти у воді. Фаза – С18.

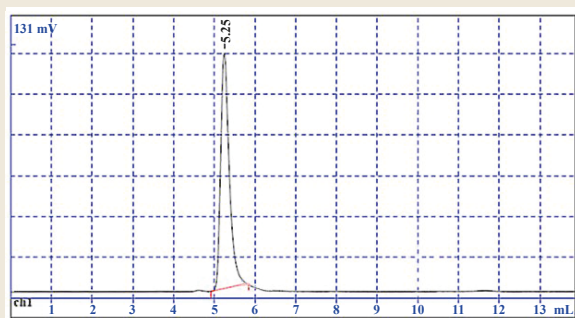


Рис. 5. Хроматограма модельної суміші гліцину з тіотріазоліном. Елюент – V_4NHSO_4 3,4 г/л і 0,05 % трифтороцтової кислоти у воді. Фаза – С18.

Час утримування гліцину збільшився у випадку використання елюента з тетрабутиламонієм в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі. Результати, які були найбільш достовірними, отримали, використовуючи кислий буфер одночасно з іон парним реагентом. Тому для визначення гліцину з тіотріазоліном у модельній суміші запропонували використовувати іон парне хроматографування з використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

За цих умов час утримування гліцину становив близько 2,38 хв, час утримування тіотріазоліну – близько 5,25 хв.

Для аналізу надалі приготували:

1. Стандартні розчини гліцину та тіотріазоліну:

– розчин 1. 0,01 г (точна наважка) гліцину розчиняють у 5 мл елюента в мірній колбі на 25,0 мл і доводять

елюентом до мітки. Отримують розчин із концентрацією 0,4 мг/мл (рис. 3);

– розчин 2. 0,01 г (точна наважка) тіотріазоліну розчиняють у 5 мл елюента в мірній колбі на 25,0 мл і доводять елюентом до мітки. Отримують розчин із концентрацією 0,4 мг/мл (рис. 4).

2. Досліджуваний розчин: 0,02 г (точна наважка) суміші гліцину з тіотріазоліном у співвідношенні 1:1 розчиняють в 10 мл елюента в мірній колбі на 25,0 мл і доводять елюентом до мітки. Отримують розчин із концентрацією 0,4 мг/мл кожного компонента (рис. 5).

Для визначення ефективності та селективності методу розраховали ступінь розділення, число теоретичних тарілок, коефіцієнт симетрії [11]. У результаті підрахунків отримали такі параметри придатності хроматографічної системи:

- ступінь розділення піків гліцину і тіотріазоліну становив 7,9 (за вимогами, має дорівнювати понад 1,5);
- ефективність хроматографічної системи за піком гліцину становила 2183 теоретичних тарілок, за піком тіотріазоліну – 3248;
- коефіцієнт симетрії піку гліцину – 1,07, тіотріазоліну – 1,1 (за вимогами – від 0,8 до 1,5).

Обговорення

За результатами дослідження, серед різних елюентів і фаз, які застосували, для сумісного визначення гліцину з тіотріазоліном і в модельній суміші, і в комбінованих лікарських формах доцільно використовувати як елюент тетрабутиламоній в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі з одночасним використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Висновки

1. Під час дослідження встановили оптимальні умови одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном в одній наважці.

2. Виявили, що визначення діючих речовин необхідно здійснювати в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі, застосовуючи елюент з тетрабутиламонієм з одночасним використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Фінансування

Робота є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та ТОВ 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, віце-президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/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](https://orcid.org/0000-0002-5274-9676)

Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4752-1888](https://orcid.org/0000-0002-4752-1888)

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7604-6094](https://orcid.org/0000-0002-7604-6094)

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.

Portna O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, 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.

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Ткаченко Г. И., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Кучеренко Л. И., Хромильова О. В., Левых А. Э. Применение нейротрансмиттерных аминокислот в современной медицине. *Рецепт.* 2016. Т. 19. № 5. С. 616-620.
- [2] Горчакова Н. А., Беленичев И. Ф., Мазур И. А. Механизм антиоксидантного и противоишемического действия тиотриазолина. *Новости медицины и фармации.* 2007. № 2. С. 11-21.
- [3] Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. Запорожье: ЗГМУ; Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- [4] Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др. *Фармакология та лікарська токсикологія.* 2011. № 5. С. 199-200.
- [5] 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.
- [6] Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazolin on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia / L. Kucherenko, I. Mazur et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [7] Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тиотриазоліну методом вискоєфективної рідинної хро-

матографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Морьяк, Г. І. Ткаченко. *Запорожский медицинский журнал.* 2014. № 2. С. 118-120.

- [8] Optimization of l-arginine and thiotriazolin compound analysis by high-performance liquid chromatography/ L. I. Kucherenko, I. A. Mazur, O. V. Khromylova, Z. B. Moriak. *Запорожский медицинский журнал.* 2018. Т. 20, № 6. С. 837-840. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146760>
- [9] Садек П. Растворители для ВЭЖХ. Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2009. 704 с.
- [10] Сапрыкин Л. В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии: учеб. пособие. Краснодар, 2006. 151 с.
- [11] 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] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., & Levykh, A. E. (2016). Primenenie neurotransmitternykh aminokislot v sovremennoy meditsine [Use of neurotransmitter aminoacids in modern medicine]. *Retsept*, 19(5), 616-620. [in Russian].
- [2] Horchakova, N. A., Belenichev, I. F., & Mazur, I. A. (2007). Mekhanizm antioksidantnoho i protivoišemicheskoho deystviya tiotriazolina [The mechanism of antioxidant and anti-ischemic action of thiotriazolin]. *Novosti meditsyny i farmatsii*, (2), 11-21. [in Russian].
- [3] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskii, B. S., & Stets, V. R. (2005). *Tiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primeneniye* [Thiotriazolin: pharmacological aspects and clinical usage]. Zaporozhye; Lvov: Nautilus. [in Russian].
- [4] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinatsii s antioksidantami – perspektivnoye napravleniye sovremennoy farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, (5), 199-200. [in Russian].
- [5] Kucherenko, L. I., Khomylova, O. V., Mazur, I. A., Belenichev, I. F., & Horbacheva, S. V. (2017). Ukrainian Patent No. 114270. *Kombinovanyi likarskyi zasib dlia pervynnoi neiroproteksii* [Combination drug for primary neuroprotection]. Retrieved from <https://base.uipv.org/search/IV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=235074>
- [6] Kucherenko, L., Belenichev, I., Mazur, I., Khromylova, O., & Parniuk, N. (2018). Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazolin 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>
- [7] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moriak, Z. B., & Tkachenko, H. I. (2014). Pidbir optimalnykh umov analizu sumishi izoniazidu z tiotriazolinom metodom viskoєfektivnoi ridynnoi khromatohrafiї [Choice of optimal conditions of Isoniazid and Thiotriazolin artificial mixture analysis by high-performance liquid chromatography method]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 118-120. [in Ukrainian].
- [8] Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromylova, O. V., & Moriak, Z. B. (2018). Optimization of l-arginine and thiotriazolin compound analysis by high-performance liquid chromatography. *Zaporozhye medical journal*, 20(6), 837-840. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146760>
- [9] Sadek, P. (2009). *Rastvoriteli dlya VEZhKh* [Solvents for HPLC]. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy. [in Russian].
- [10] Saprykin, L. V. (2006). *Praktika i metodicheskie osnovy viskoєfektivnoi zhidkostnoi khromatohrafiї* [Practical and methodological foundations of high-performance liquid chromatography]. Krasnodar. [in Russian].
- [11] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (2nd ed.). Vol. 1. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].



Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

В. А. Солодовник^{B-D}, В. В. Гладішев^{ID*А}, Б. С. Бурлака^{IDЕ}, І. О. Пухальська^{IDF}

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

Піроктон оламін (октопірокс) разом із вираженою антимікотичною дією має широкий спектр антибактеріальної активності до грам-позитивних і грам-негативних патогенних мікроорганізмів. Октопірокс характеризується хорошою стерпністю та нешкідливістю під час зовнішнього застосування, а також наявністю дезодорувального ефекту. Також перспективним є поєднання в рецептурі мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном із нафталаном знесмоленним. Нафталан знесмолений – натуральна речовина мінерального походження, має десенсибілізуювальні, протизапальні, знеболювальні, реабсорбувальні, протисвербіжні, розігрівальні й антибактеріальні властивості.

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних досліджень запропонували композиційний склад мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним для топічної терапії хворих на себорейний дерматит з ураженням волосистої частини голови. Прогнозується, що застосування цього фармакотерапевтичного засобу сприятиме нормалізації ліпідної мантії, кератинізації, десквамації, усуненню свербіжності та запалення уражених шкірних покривів.

Мета роботи – вивчення наслідків термообробки комбінаційної трихологічної мазі на гідрофільній основі в інтервалі температур, що супроводжують технологічний процес виробництва цієї лікарської форми.

Матеріали та методи. Як об'єкти дериватографічних досліджень використовували експериментальну мазь для місцевого застосування, а також діючі (піроктон оламін, нафталан знесмолений) і допоміжні (натрію карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, твін 80, пропіленгліколь) речовини цієї лікарської форми. Термогравіметричний аналіз виконали, використовуючи дериватограф «Shimadzu DTG-60» (Японія), що забезпечений платиново-платинородієвою термпарою.

Результати. Результати термічного аналізу свідчать про термічну стійкість активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин лікарської форми, яку дослідили. На дериватограмах мазі з піроктон оламіном та її гідрофільного носія-плацебо спостерігали збіг теплових ефектів із такими для компонента, що активно діє, і допоміжних речовин. Це вказує на відсутність хімічної взаємодії між ними.

Висновки. Встановили, що інгредієнти розробленої м'якої лікарської форми для топічної терапії себорейного дерматиту з піроктон оламіном на гідрофільній основі не взаємодіють, а тому ця композиція є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин. Враховуючи результати аналізу теплових ефектів інгредієнтів розробленої мазі для зовнішнього застосування, доцільне здійснення технологічного процесу її виготовлення за температури не більше ніж 90 °С.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

V. A. Solodovnyk, V. V. Hladyshev, B. S. Burlaka, I. O. Pukhalska

Piroctone olamine (octopirox) has a wide spectrum of antibacterial activity against gram-positive and gram-negative pathogenic microorganisms together with the expressed antimycotic action. Octopirox is characterized by good tolerance and harmlessness and, also, deodorizing effect when applying topically. Besides, the composition of piroctone olamine with designed naphthalan in the formula of the ointment for external use should be perspective. Designed naphthalan is a natural ingredient with mineral nature and has desensitizing, anti-inflammatory, analgesic, reabsorbable, anti-itch, warming, and antibacterial effects.

By the staff members of the department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical University a compositional formula of the ointment with piroctone olamine and designed naphthalan for topical therapy of patients with seborrheic dermatitis, accompanied by scalp damage, was proposed on the base of complex investigations. It is predicted that the administration of the developed pharmacotherapeutic agent should enhance the normalization of lipid mantle, keratinization, desquamation, overcoming itch, and skin inflammatory.

The aim of this work is to study of impacts of thermal handling of the compositional trichological ointment on the hydrophilic base at temperature interval of the technological process of manufacturing this dosage form.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207184>

УДК 543.573:615.454.1]:616.53-008.8-08

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207184](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207184)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 249–253

Ключові слова: піроктон оламін, допоміжні речовини, мазь для зовнішнього застосування, термогравіметричні дослідження, технологічний процес.

*E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 31.03.2020 // Після доопрацювання: 30.04.2020 // Прийнято до друку: 12.05.2020

Materials and methods. As objects of derivatographic investigations, the experimental ointment for topical administration and, also, active components (piroctone olamine, deresined naphthalan) and excipients of this ointment (sodium carboxymethylcellulose, glycerol, twin 80, propylene glycol) were used. Thermogravimetric analysis was carried out using derivatograph "Shimadzu DTG-60" (Japan) with the platinum and platinum-rhodium thermopair.

Results. Data on thermogravimetric analysis clearly demonstrate the thermal stability of the active pharmaceutical ingredients and excipients in the investigating dosage form. Derivatograms of the ointment with piroctone olamine and its hydrophilic vehicle-placebo show a matching of their thermal effects with the same of the active substance and excipients. That fact indicates the absence of chemical interactions between them.

Conclusions. It was established that ingredients of the developed semisolid dosage form for topical therapy of seborrheic dermatitis with piroctone olamine on the hydrophilic base have not done interact with each other and, so, this composition has been a mechanical mixture of active substances and excipients. It was revealed that, according to thermal effects of the ingredients of the developed ointment for external use, the technological process of its manufacturing would be appropriate at a temperature below 90 °C.

Key words: piroctone olamine, excipients, ointments, thermogravimetry, pharmaceutical technology.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 249–253

Дериватографическое изучение мази с пироктон оламином для терапии и профилактики себорейного дерматита

В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. А. Пухальская

Пироктон оламин (октопирокс) вместе с выраженным антимикотическим действием обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грам-положительных и грам-отрицательных патогенных микроорганизмов. Октопирокс характеризуется хорошей переносимостью и безвредностью при наружном применении, а также наличием дезодорирующего эффекта. Также перспективным представляется сочетание в рецептуре мази для наружного применения пироктон оламина с нафталаном обессмоленным. Нафталан обессмоленный – натуральное вещество минерального происхождения, обладает десенсибилизирующими, противовоспалительными, обезболивающими, рассасывающими, противозудными, согревающими и антибактериальными свойствами.

Сотрудники кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных исследований предложили композиционный состав мази с пироктон оламином и нафталаном обессмоленным для топической терапии больных себорейным дерматитом с поражением волосистой части головы. Прогнозируется, что применение разработанного фармакотерапевтического средства будет способствовать нормализации липидной мантии, кератинизации, десквамации, устранению зуда и воспаления пораженных кожных покровов.

Цель работы – изучение последствий термообработки комбинационной трихологической мази на гидрофильной основе в интервале температур, сопровождающих технологический процесс производства этой лекарственной формы.

Материалы и методы. В качестве объектов дериватографических исследований использовали экспериментальную мазь для местного применения, а также действующие (пироктон оламин, нафталан обессмоленный) и вспомогательные (натрий карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, твин 80, пропиленгликоль) вещества этой лекарственной формы. Термогравиметрический анализ проводили с использованием дериватографа «Shimadzu DTG-60» (Япония), снабженного платиново-платинородиевой термопарой.

Результаты. Полученные данные термического анализа убедительно свидетельствуют о термической стойкости активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ исследуемой лекарственной формы. На дериватограмах мази с пироктон оламином и ее гидрофильного носителя-плацебо наблюдают совпадение тепловых эффектов с таковыми активно действующего компонента и вспомогательных веществ. Это указывает на отсутствие химического взаимодействия между ними.

Выводы. Установлено, что ингредиенты разработанной мягкой лекарственной формы для топической терапии себорейного дерматита с пироктон оламином на гидрофильной основе не взаимодействуют, и потому эта композиция является механической смесью действующих и вспомогательных веществ. Учитывая результаты анализа тепловых эффектов ингредиентов разработанной мази для внешнего применения, целесообразно проведение технологического процесса ее изготовления при температурах, не превышающих 90 °C.

Ключевые слова: пироктон оламин, вспомогательные вещества, мазь для наружного применения, термогравиметрические исследования, технологический процесс.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 249–253

Питання терапії хворих на себорейний дерматит з ураженням волосистої частини голови залишаються в центрі уваги клінічної дерматології, що зумовлено передусім поширеністю патології в населення всіх країн світу та небажаними медико-соціальними наслідками [1,2]. Основну етіотропну фармакотерапію хворих на себорейний дерматит здійснюють, застосовуючи топічні лікарські засоби, серед них домінують препарати кетоконазолу, решта – препарати піритіон цинку та його комбінації з кетоконазолом. Утім відзначають доволі короткочасний

або слабкий ефект від їхнього застосування, що пов'язують із досить тривалим застосуванням названих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та можливим розвитком резистентності патогенних мікроорганізмів до цих препаратів [3,4].

Пироктон оламін (октопирокс) разом із вираженою антимікотичною дією має широкий спектр антибактеріальної активності до грам-позитивних і грам-негативних патогенних мікроорганізмів. Октопирокс характеризується хорошою стерпністю та нешкідливістю при зовнішньо-

му застосуванні, а також наявністю дезодорувального ефекту [5,6].

Також перспективним є поєднання в рецептурі мазі для зовнішнього застосування піроктон оламіну з нафталаном знесмоленним. Нафталан знесмолений – натуральна речовина мінерального походження, характеризується десенсибілізуючими, протизапальними, знеболювальними, реабсорбуючими, протисвербіжними, розігрівальними та антибактеріальними властивостями [7,8].

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і мікробіологічних досліджень запропонували композиційний склад мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним для топічної терапії хворих на себорейний дерматит з ураженням волосистої частини голови. Прогнозується, що застосування розробленого фармакотерапевтичного засобу сприятиме нормалізації ліпідної мантії, кератинізації, десквамації, усуненню свербіжності та запалення уражених шкірних покривів [9,10].

Мета роботи

Вивчення наслідків термообробки комбінаційної трихологічної мазі на гідрофільній основі в інтервалі температур, що супроводжують технологічний процес виробництва цієї лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкти дериватографічних досліджень використовували експериментальну мазь для місцевого застосування, а також діючі (піроктон оламін, нафталан знесмолений) і допоміжні речовини (натрію карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, твін 80, пропіленгліколь) речовини цієї лікарської форми.

Термогравіметричний аналіз виконали, використовуючи дериватограф «Shimadzu DTG-60» (Японія), що забезпечений платиново-платинородієвою термопарою. Нагрівання зразків здійснили в тиглях алюмінієвих за температури від 25 °С до 200 °С. Як еталон дослідження взяли α -Al₂O₃. Нагрівали дериватограф зі швидкістю 10 °С/хв. Величина маси зразків, що використані для досліджень, становила 9,35–47,56 мг. Дані, що отримали, дериватограф графічно подавав як 3 криві (Т, TGA, DTA). Перша та друга криві представляють зміну температури експерименту й маси зразків у процесі дослідження відповідно. За допомогою третьої кривої можна інтеграційно оцінювати процес плавлення речовин на підставі диференціального аналізу ендотермічних, екзотермічних максимумів [11,12].

Результати

Результати термічного аналізу компонентів мазевої основи – натрію карбоксиметилцелюлози, гліцерину, твіну 80, пропіленгліколю, а також активних фармацевтичних інгредієнтів піроктон оламіну та нафталану знесмоленого наведені на рис. 1–6.

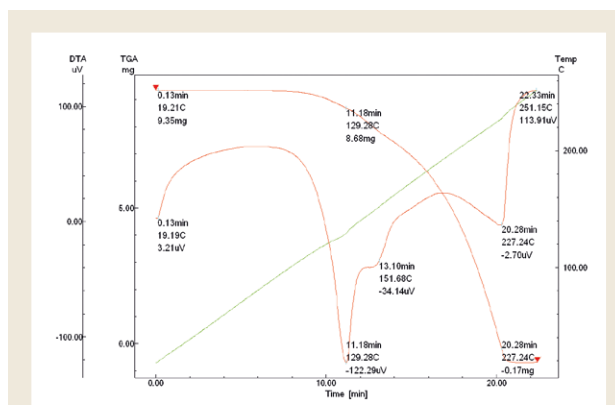


Рис. 1. Дериватограма субстанції піроктон оламін.

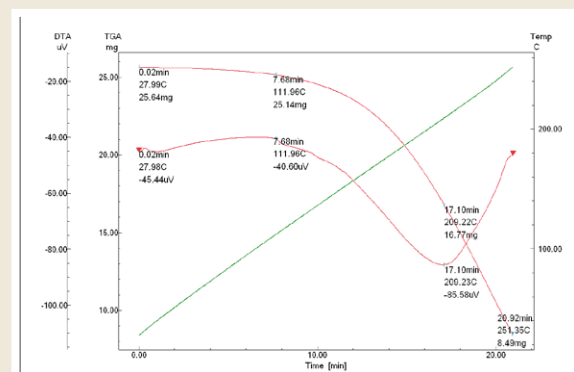


Рис. 2. Дериватограма нафталану знесмоленого.

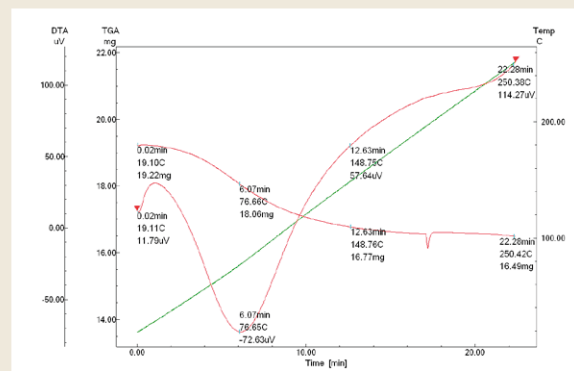


Рис. 3. Дериватограма натрію карбоксиметилцелюлози.

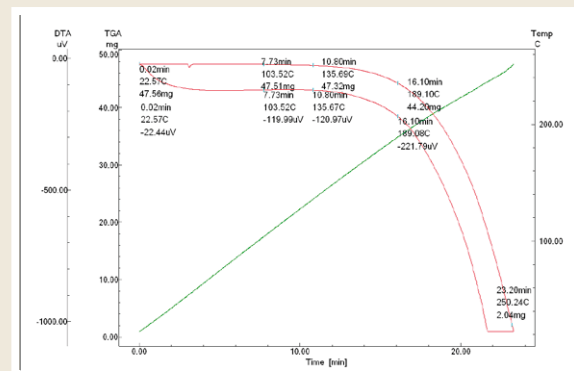


Рис. 4. Дериватограма гліцерину.

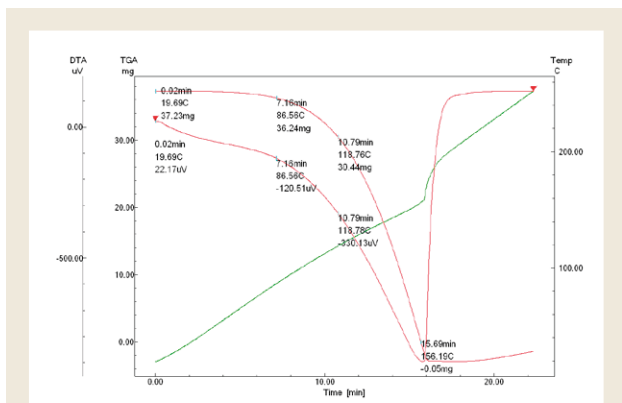


Рис. 5. Дериватограма пропіленгліколю.

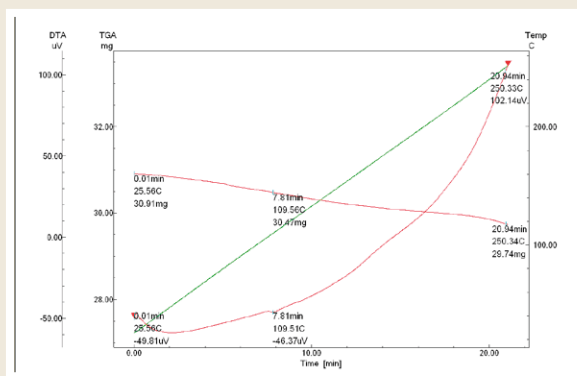


Рис. 6. Дериватограма твіну 80.

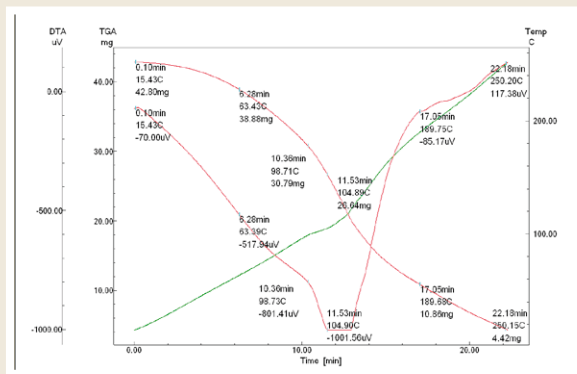


Рис. 7. Дериватограма мазі з піроктон оламіном.

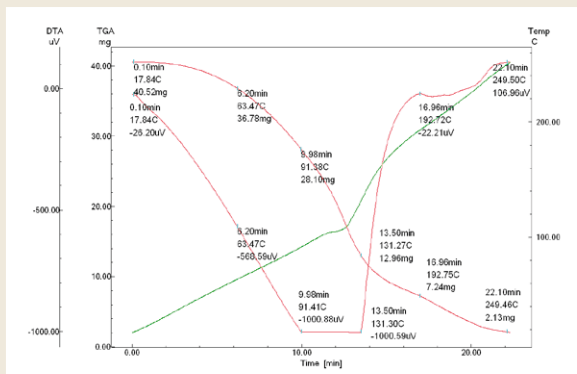


Рис. 8. Дериватограма мазі-плацебо (без піроктон оламіну).

На рис. 7 наведена дериватограма експериментальної композиційної мазі для терапії себорейного дерматиту. На рис. 8 наведена дериватограма лікарської форми-плацебо.

Обговорення

Результати досліджень свідчать про термічну стійкість основного АФІ лікарської форми – піроктон оламіну в широкому діапазоні температур (19,00–129,28 °C). Після 11 хвилини експерименту спостерігали ендотермічний ефект (-122,29 uV) при температурі 129,28 °C і втрату маси зразка на 7,17 % від початку експерименту. Дериватограма нафталану знесмоленого вказує на стрімку втрату маси зразка після температури 112 °C (при температурі 209,22 °C – на 34,59 %, а за температури 251,35 °C – на 66,89 %). Дериватограма гелеутворювача натрію карбоксиметилцелюлози характеризує цю допоміжну речовину як термостабільну з постійною втратою маси зразка під час нагрівання.

Дериватограми гліцерину та поверхнево-активної речовини (твіну 80) свідчать про незначущі теплові ефекти та повільну втрату маси. У гліцерину втрата маси зразку від початку експерименту до 16 хвилини становила 3,36 мг (7,06 %). Потім відбувалася зміна маси зразка, а вже наприкінці експерименту дослідний зразок важив 2,04 мг, що становить 95,71 % від початкової маси. Дериватограма пропіленгліколю показує поступове зниження маси зразка під час нагрівання. На 7 хвилині експерименту маса зразка зменшилась від початкового значення на 0,99 мг (2,66 %). На 10 хвилині досліджуваної маси зразка становила 30,44 % (зміна маси від початку експерименту – 18,24 %). Потім за температури понад 150 °C спостерігали зміну маси дослідної речовини понад 99 %.

За результатами термогравіметричного аналізу експериментальної композиційної мазі для терапії себорейного дерматиту (рис. 7), втрата маси досліджуваного зразка відбулася поступово. На 6 хвилині експерименту за температури 63,43 °C втрата маси зразка від початку експерименту становила 3,92 мг (9,16 %), на 11 хвилині досліджуваної маси зразка становила 104,90 °C втрата маси зразка – 16,16 мг (37,76 %). Це пов'язано з випаровуванням води очищеної зі складу експериментального засобу для зовнішнього застосування.

На наступному етапі дослідження аналізували дериватограму лікарської форми-плацебо (рис. 8). Спостерігали інтенсивне зниження маси зразка за температури понад 60 °C, що також пов'язано з видаленням води із системи, яку вивчали. На 9 хвилині експерименту за температури 91,38 °C спостерігали виражений ендотермічний ефект (-1000,88 uV). На дериватограмах мазі з піроктон оламіном та її гідрофільного носія-плацебо спостерігали збіг теплових ефектів із такими компонентами, що активно діє, і допоміжних речовин. Це вказує на відсутність хімічної взаємодії.

Висновки

1. Встановили, що інгредієнти розробленої м'якої лікарської форми для топічної терапії себорейного дер-

матиту з піроктон оламіном на гідрофільній основі не взаємодіють, а тому ця композиція є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин.

2. Враховуючи результати аналізу теплових ефектів інгредієнтів розробленої мазі для зовнішнього застосування, доцільне здійснення технологічного процесу її виготовлення при температурах не більше ніж 90 °С.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні доклінічних досліджень мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичних дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0112U005635).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Солодовник В. А., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4539-7331](https://orcid.org/0000-0003-4539-7331)

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4370-6604](https://orcid.org/0000-0003-4370-6604)

Information about authors:

Solodovnyk V. A., Postgraduate Student of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Солодовник В. А., аспирант каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пухальская И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Borda L. J., Wikramanayake T. C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology*. 2015. Vol. 3, Iss. 2. P. 10. <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>
- [2] Альбанова В. И., Калинина О. В. Себорейный дерматит волосистой части головы: роль Malassezia. *Успехи медицинской микологии*. 2015. Т. 14, С. 11-13.
- [3] Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладышева, Фаді Ал Зедан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1. С. 112-118. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123730>






- [4] Олисова О. Ю. Патогенез и лечение себорейного дерматита. *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 1-2. С. 36-40.
- [5] Gadedone S. M., Misar K. S., Ingle B. Formulation, development and evaluation of anti-dandruff shampoo using piroctone olamine. *International Journal of Biochemistry and Biomolecules*. 2019. Vol. 5, Iss. 1. P. 1-5.
- [6] Касихина Е. И. Возможности лечения и профилактики рецидивов поверхностных микозов кожи. *Русский медицинский журнал*. 2017. Т. 25, № 11. С. 854-858.
- [7] Адигезалова В. А., Гашимова У. Ф. Уникальная нефть Нафталанского месторождения Азербайджана. II. Изучение биологических свойств нафталанской нефти и ее действия на организм. *История и педагогика естествознания*. 2016. № 3. С. 39-45.
- [8] Шевцова А. С., Погребняк Л. В. Анализ критических точек получения крема-бальзама с натуральной нафталанской нефтью. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19, № 10. С. 363-366.
- [9] Изучение интенсивности высвобождения октопирокса из мазевых основ / В. В. Гладышев, В. А. Солодовник, А. П. Лисянская, С. А. Гладышева. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 1, Iss. 19. P. 25-29.
- [10] Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение констистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1. С. 36-41. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158990>
- [11] Хромьлева О. В. Дериватографические исследования тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина с тиотриазолином. *Рецепт*. 2019. Т. 22, № 4. С. 544-549.
- [12] Кучина Л. К., Гладышев В. В., Пухальская И. А. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 30-33. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52622>

References

- [1] Borda L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology*, 3(2), <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>
- [2] Albanova, V. I., & Kalina, O. V. (2015). Seboreinyi dermatit volosistoi chasti golovy: rol' Malassezia [Seborrheic dermatitis of hairy part of head: role of Malassezia]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*, 14, 11-13. [in Russian].
- [3] Solodovnik, V. A., Tkachenko, N. O., Gladysheva, S. A., & FadiAl Zedan. (2018). Doslidzhennia rynku zasobiv dlia likuvannia seboreinoho dermatytu volosystoi chastyny golovy [Study of medicines' market for the treatment of seborrheic dermatitis of the pilar part of head]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 11(1), 112-118. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123730>
- [4] Olisova, O. Yu. (2016). Patogenez i lechenie seboreinogo dermatita [Pathogeny and treatment of seborrheic dermatitis]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, (1-2), 36-40. [in Russian].
- [5] Gadedone, S. M., Misar, K. S., & Ingle, B. (2019). Formulation, development and evaluation of anti-dandruff shampoo using piroctone olamine. *International Journal of Biochemistry and Biomolecules*, 5(1), 1-5.
- [6] Kasikhina, E. I. (2017). Vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki retsidivov poverkhnostnykh mikofov kozhi [Possibilities of treatment and prophylaxis of relapses of superficial mycosis of skin]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 25(11), 854-858. [in Russian].
- [7] Adigozalova, V. A. (2016). Unikal' naya nef' Naftalanskogo mestorozhdeniya Azerbaidzhana. II. Izuchenie biologicheskikh svoystv naftalanskoj nefi i ee deystviya na organizm [Unique Naftalan oil fields of Azerbaijan II. The study of the biological properties of Naftalan oil and its effect on human body]. *Istoriya i pedagogika estestvoznaniya*, (3), 39-45. [in Russian].
- [8] Shevtsova, A. S. (2017). Analiz kriticheskikh toček polucheniya krema-bal'zama s natural'noi naftalanskoj nef'yu [Analysis of critical points of receipt of cream-balsam with natural Naftalan oil]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(10), 363-366. [in Russian].
- [9] Gladyshev, V. V., Solodovnik, V. A., Lisianskaia, A. P., & Gladysheva, S. A. (2019). Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases. *Polish Journal of Science*, 1(19), 25-29. [in Russian].
- [10] Solodovnik, V. A., Gladyshev, V. V., & Lisianskaia, A. P. (2019). Izuchenie konsistentnykh svoystv mazei s oktopiroksom [Study of Consistent Characteristics of the Ointment with Octopirox]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 12(1), 36-41. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158990>
- [11] Khromylova, O. V. (2019). Derivatograficheskie issledovaniia tiotriazolona, L-arginina, smesi L-arginina s tiotriazolonom [Derivatographic Studies of Thiotriazoline, L-arginine and L-arginine and Thiotriazoline Mixture]. *Retsept*, 22(4), 544-549. [in Russian].
- [12] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., & Pukhalskaya, I. A. (2015). Termogravimetrichekie issledovaniia gelia nasalogo s diltiazemom [Thermogravimetric investigations of nasal gel with diltiazem]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 19(3), 30-33. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52622>



Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Б. С. Бурлака ^{*1,A-F}, І. Ф. Бєленічев ^{1,E,F}, В. В. Гладішев ^{1,E,F}, Е. В. Супрун ^{2,E,F}, Г. П. Лисянська ^{1,A}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Національний 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

Нині у світі спостерігають негативну динаміку поширення цереброваскулярних хвороб, які часто призводять до інвалідизації або летального наслідку в пацієнтів. Такі захворювання характеризуються гострими порушеннями мозкового метаболізму та кровообігу на тлі інших хронічних патологій. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», в Україні щороку реєструють понад 100 000 випадків інсультів, понад 30 % пацієнтів помирають протягом першого місяця від початку хвороби.

Один із перспективних способів транспортування діючих речовин системної дії, різних фармакотерапевтичних груп, малих і великих молекул – назальний шлях введення. Створені назальні препарати гормонів, антибіотиків, анальгетиків мають швидку терапевтичну дію внаслідок розгалуженої системи капілярів у носовій порожнині. Крім того, завдяки анатомічним особливостям розташування нервів назальний шлях введення – найбільш перспективний неінвазивний метод доставлення діючих речовин до головного мозку для препаратів церебропротективної дії.

За даними фахової літератури, рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (IL-1ra) має нейропротективні властивості при ішемії головного мозку внаслідок блокування надлишку IL-1 та активації протизапального цитокінового каскаду для зниження локального запалення та нейрональних втрат.

Тому актуальною проблемою сучасної медицини та фармації для розширення асортименту фармакотерапевтичних засобів – нейропротекторів – є розробка нової інтраназальної форми з активним фармацевтичним інгредієнтом – рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (IL-1ra).

Мета роботи – обґрунтувати вибір допоміжних речовин для нового інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β .

Матеріали та методи. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Досліджували фактор А (вид полімеру): А1 – хітозан 3 %, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3 %, А3 – натрію гіалуронат 0,7 %, А4 – натрію альгінат 0,5 %; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Як діючу речовину, що додавали до кожної композиції, використали напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 (IL-1ra). Наважку діючої речовини брали, зважаючи на розрахунки, для забезпечення концентрації 0,5 % IL-1ra в кожній композиції.

Для всіх композицій визначали вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта методом рівноважного діалізу за Кривчинським при 37,0 \pm 0,5 °С крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз виконали в дифузійних чарунках Франца на дев'ятипозиційній станції (PermeGear, Inc., США). Концентрацію IL-1ra після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 280 нм на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія).

Результати. Для обґрунтування вибору допоміжних речовин для назального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β вивчили вплив фармацевтичних факторів (полімери та спирти) на інтенсивність вивільнення IL-1ra з назальної форми. Результати дисперсійного аналізу фармацевтичних факторів (полімери та спирти) свідчать, що гідрофільні полімери та зволожувачі значущо впливають на вивільнення діючої речовини з експериментальних композицій. Як допоміжні речовини для нової назальної форми з IL-1ra доцільно використовувати мукоадгезивний полімер – натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, а також спирт-зволожувач D-пантенол.

Висновки. Здійснили вибір допоміжних речовин для рідкого інтраназального гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (IL-1ra). Встановили, що вид мукоадгезивних полімерів і спиртів для зволоження слизової оболонки значущо впливає на вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з назальних лікарських форм. Оптимальне вивільнення IL-1ra з назальних композицій забезпечують допоміжні речовини: гідрофільний мукоадгезивний компонент натрій карбоксиметилцелюлоза з додаванням спирту-зволожувача D-пантенолу.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207190>

УДК 615.45.032.21:615.31-021.633].07
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207190](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207190)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 254–259

Ключові слова: рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 β (IL-1ra), вивільнення, назальна лікарська форма.

*E-mail: burlakabogdan@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.04.2020 // Після доопрацювання: 16.04.2020 // Прийнято до друку : 04.05.2020

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

B. S. Burlaka, I. F. Bielenichev, V. V. Hladyshev, E. V. Suprun, H. P. Lysianska

There is a negative dynamic of the spread of cerebrovascular diseases, which often lead to disability or death in patients in the world, today. Such diseases are characterized by acute disorders of cerebral metabolism and blood circulation, against the background of other chronic pathologies. More than one hundred thousand cases of stroke are registered in Ukraine every year, with more than thirty percent of patients dying within the first month of the disease according to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine.

The nasal route of administration is a promising method of transporting active substances for systemic action, various pharmacotherapeutic groups, both small and large molecules. The created nasal preparations of hormones, antibiotics, analgesics, exhibit a quick therapeutic effect due to the branched capillary system in the nasal cavity. In addition, the nasal route of administration is the most promising non-invasive method for delivering active substances to the brain for cerebroprotective drugs, due to the anatomical features of the location of the nerves.

According to published data, the researchers found that the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra) exhibits neuroprotective properties in brain ischemia by blocking excess IL-1 and activating the anti-inflammatory cytokine cascade, in order to reduce local inflammation and neuronal loss.

Therefore, in order to expand the range of pharmacotherapeutic drugs – neuroprotectors, the development of a new intranasal form with the active pharmaceutical ingredient – receptor antagonist interleukin-1 (IL-1ra) is an urgent problem of modern medicine and pharmacy.

The aim of work was to substantiate the choice of excipients for the new intranasal gel of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra).

Materials and methods. The studies were carried out according to the plan of two-way analysis of variance with repeated observations. Factors that were investigated: factor A (type of polymer) – A1 – chitosan 3 %, A2 – sodium carboxymethyl cellulose 0.3 %, A3 – sodium hyaluronate 0.7 %, A4 – sodium alginate 0.5 %; factor B (type of alcohol): B1 – without alcohol, B2 – sorbitol, B3 – glycerin, B4 – D-panthenol. A prefabricated solution of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra) was used as an active substance. A portion of the active substance was taken considering the calculations, to ensure a concentration of 0.5 % IL-1ra in each composition.

The release of the active pharmaceutical ingredient was determined by equilibrium dialysis according to Kravchinsky at 37.0 ± 0.5 °C through a semi-permeable membrane – “Cuprofan” for all compositions. Dialysis was performed in Franz cells at a nine-position station (PermeGear, Inc., USA). The concentration of IL-1ra, after 30 minutes, was determined by UV spectrophotometry at a wavelength of 280 nm on a UV-2600 spectrophotometer (Shimadzu Corporation, Japan).

Results. We studied the effect of pharmaceutical factors (polymers and alcohols) on the intensity of the release of IL-1ra from the nasal form to justify the choice of excipients for the nasal gel of the receptor antagonist interleukin-1 β . The results of the analysis of variance of pharmaceutical factors (polymers and alcohols) showed that hydrophilic polymers and humectants had a significant effect on the release of the active substance from the experimental compositions. It is advisable to use a mucoadhesive polymer – sodium salt of carboxymethylcellulose, as well as alcohol-moisturizer D-panthenol for the new nasal form of IL-1ra, as excipients.

Conclusions. Excipients were selected for a liquid intranasal gel with the receptor antagonist interleukin-1 (IL-1ra). It was found that the type of mucoadhesive polymers and alcohols, to moisten the mucous membrane, had a significant effect on the release of the active pharmaceutical ingredient from nasal dosage forms. As a result of research, it was found that the optimal release of IL-1ra from nasal compositions was provided by excipients – hydrophilic mucoadhesive component – sodium carboxymethylcellulose with the addition of humectant alcohol – D-panthenol.

Key words: interleukin-1 β (IL-1ra) receptor antagonist, release, nasal dosage form.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 254–259

Обоснование выбора вспомогательных веществ для создания интраназального геля рецепторного антагониста интерлейкина-1 β (IL-1ra)

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленичев, В. В. Гладышев, Э. В. Супрун, Г. П. Лисянская

Во всем мире отмечают негативную динамику распространения cerebrovasкулярных болезней, которые зачастую приводят к инвалидизации или летальному исходу у пациентов. Такие заболевания характеризуются острыми нарушениями мозгового метаболизма и кровообращения на фоне других хронических патологий. По данным ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины», в Украине ежегодно регистрируют более 100 000 случаев инсультов, более 30 % пациентов умирают в течение первого месяца от начала болезни.

Назальный путь введения – перспективный способ транспортировки действующих веществ системного действия, различных фармакотерапевтических групп, малых и больших молекул. Созданные назальные препараты гормонов, антибиотиков, анальгетиков проявляют быстрое терапевтическое действие за счет разветвленной системы капилляров в носовой полости. Кроме того, благодаря анатомическим особенностям расположения нервов назальный путь введения – наиболее перспективный неинвазивный метод доставки действующих веществ к головному мозгу для препаратов церебропротективного действия.

По данным научной литературы, рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1ra) проявляет нейропротекторные свойства при ишемии головного мозга за счет блокирования избытка IL-1 и активации противовоспалительного цитокинового каскада для снижения локального воспаления и нейрональных потерь. Поэтому актуальной проблемой современной медицины и фармации для расширения ассортимента фармакотерапевтических средств – нейропротекторов – является разработка новой интраназальной формы с активным фармацевтическим ингредиентом – рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (IL-1ra).

Цель работы – обосновать выбор вспомогательных веществ для нового интраназального геля рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1ra).

Материалы и методы. Исследования выполнены по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Исследовали фактор А (вид полимера): А1 – хитозан 3 %, А2 – натрий карбоксиметилцеллюлоза 0,3 %, А3 – натрия гиалуронат 0,7 %, А4 – натрия альгинат 0,5 %; фактор В (вид спирта): В1 – без спирта, В2 – сорбит, В3 – глицерин, В4 – D-пантенол. Как действующее вещество использовали полуфабрикат-раствор рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1ra). Навеску действующего вещества брали с учетом расчетов для обеспечения концентрации 0,5 % IL-1ra в каждой композиции.

Для всех композиций определяли высвобождение активного фармацевтического ингредиента методом равновесного диализа по Кривчинскому при $37,0 \pm 0,5$ °С через полупроницаемую мембрану – «Купрофан». Диализ проводили в ячейках Франца на девятипозиционной станции (PermeGear, Inc., США). Концентрацию IL-1ra после 30 минут определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 280 нм на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu Corporation, Япония).

Результаты. Для обоснования выбора вспомогательных веществ для назального геля рецепторного антагониста интерлейкина-1 β изучили влияние фармацевтических факторов (полимеры и спирты) на интенсивность высвобождения IL-1ra с назальной формы. Результаты дисперсионного анализа фармацевтических факторов (полимеры и спирты) свидетельствуют, что гидрофильные полимеры и увлажнители оказывают значимое влияние на высвобождение действующего вещества из экспериментальных композиций. Для новой назальной формы с IL-1ra как вспомогательные вещества целесообразно использовать мукоадгезивный полимер натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и спирт-увлажнитель D-пантенол.

Выводы. Проведен выбор вспомогательных веществ для жидкого интраназального геля с рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (IL-1ra). Установлено, что вид мукоадгезивных полимеров и спиртов для увлажнения слизистой оболочки оказывает значимое влияние на высвобождение активного фармацевтического ингредиента из назальных лекарственных форм. Отмечено, что оптимальное высвобождение IL-1ra из назальных композиций обеспечивают вспомогательные вещества: гидрофильный мукоадгезивный компонент натрий карбоксиметилцеллюлоза с добавлением спирта-увлажнителя – D-пантенола.

Ключевые слова: рецепторный антагонист интерлейкина-1 β (IL-1ra), высвобождение, назальная лекарственная форма.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 254–259

Нині у світі спостерігають негативну динаміку поширення цереброваскулярних хвороб, які часто призводять до інвалідизації пацієнтів або летального наслідку. Такі захворювання характеризуються гострими порушеннями мозкового метаболізму та кровообігу на тлі інших хронічних патологій. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», в Україні щороку реєструють понад 100 000 випадків інсультів, понад 30 % пацієнтів помирають протягом першого місяця від початку хвороби [1,2].

Вагомими факторами загибелі нервових клітин при цереброваскулярних захворюваннях вважають глутаматну ексайтотоксичність та окислювальний стрес. У клітинах відбувається також виснаження енергетичних ресурсів, порушення іонного гомеостазу, дисфункція мітохондрій, гіперпродукція активних форм кисню, яка спричиняє утворення активних радикалів і зменшення активності антиоксидантної системи [3].

До речовин, які в осередку ішемії крім дегенеративного впливу забезпечують життєздатність клітин, належать цитокини, нейротрофічні фактори та модуляторні нейропептиди. Цитокини – багатофункціональні поліпептидні медіатори, які поділяють на протизапальні (інтерлейкіни IL-1, IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин тощо) та регуляторні (фактори росту, IL-10, IL-4). Вважають, що цитокини IL-1 α і IL-1 β , FNO α є ключовими медіаторами мікрогліальних нейроімунних функцій, які продукуються у відповідь на ішемію головного мозку. Отже, перспективним напрямом церебропротективної терапії є корекція дефіциту протизапальних речовин з використанням антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (IL-1ra) [4,5].

За даними фахової літератури, назальний шлях вве-

дення є перспективним для доставлення діючих речовин системної дії, малих і великих молекул, різних фармакотерапевтичних груп. Створені назальні препарати гормонів, антибіотиків, анальгетиків тощо. Внаслідок розгалуженості системи капілярів у носовій порожнині при застосуванні назальних препаратів спостерігають швидкий терапевтичний ефект. Назальний шлях введення – найбільш перспективний неінвазивний метод доставлення діючих речовин до головного мозку для препаратів церебропротективної дії внаслідок анатомічних особливостей розташування нервів: n. olfactorii або гілки трійчастого нерва n. ophthalmicus, які починаються в головному мозку і закінчуються в порожнині носа [6–9].

У попередніх дослідженнях встановили, що рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (IL-1ra) має нейропротекторні властивості при ішемії головного мозку шляхом блокування надлишку IL-1 та активації протизапального цитокінового каскаду для зниження локального запалення та нейрональних втрат. Для забезпечення терапевтичного ефекту в лікарській формі перспективним є використання концентрації діючої речовини IL-1ra від 5 мг/мл [5,10].

Отже, актуальною проблемою сучасної медицини та фармації для розширення асортименту фармакотерапевтичних засобів – нейропротекторів – є розробка нової інтраназальної форми з активним фармацевтичним інгредієнтом – рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (IL-1ra).

Meta роботи

Обґрунтувати вибір допоміжних речовин для нового інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β .

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [11]. У кожній чарунці експерименту здійснювали по 3 повтори. Кількість полімерних речовин визначали за вимогами ДФУ 2 вид., іншої нормативної документації та даними фахової літератури щодо розробки назальних лікарських форм для доставлення речовин пептидної природи [8,9].

Дослідили фактор А (вид полімеру): А1 – хітозан 3 %, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3 %, А3 – натрію гіалуронат 0,7 %, А4 – натрію альгінат 0,5 %; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Як діючу речовину, котру додавали до кожної композиції, використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 (IL-1ra), отриманий за договором про науково-практичне співробітництво з Національним фармацевтичним університетом (CAS #143090-92-0 Interleukin1 receptor antagonist, purity ≥ 98 %, ФДУП «Державний НДІ ОЧБ» ФМБА, реєстраційний номер стандарту якості лікарського засобу – ЛСР-007452/10-300710). Наважку діючої речовини брали, зважаючи на розрахунки, для забезпечення концентрації 0,5 % IL-1ra у кожній композиції.

Спирти та полімери розчиняли окремо у частині води, за виключенням хітозану, який розчиняли у розчині кислоти лимонної 10 %. До отриманих розчинів допоміжних речовин додавали розчин активного компонента та ретельно перемішували, доводили водою очищеною до відповідної маси. Усі зразки підлягали органолептичному контролю на відсутність ознак будь-яких взаємодій між компонентами (відсутність осаду, поява забарвлення та ін.).

Для всіх композицій визначали вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта методом рівноважного діалізу за Кривчинським при $37,0 \pm 0,5$ °C крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз виконали у дифузійних чарунках Франца на дев'ятипозиційній станції (PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність діючої речовини, використовували воду очищену. Наважка – 4,0, об'єм чарунки – 25 мл, максимальна очікувана концентрація – 0,8 мг/мл (0,08 %). Концентрацію IL-1ra після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 280 нм на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія) [12].

Результати

Розробляючи новий назальний засіб, треба обрати таку композицію допоміжних речовин, яка забезпечуватиме інтенсивне вивільнення діючої речовини з лікарської форми для швидкого терапевтичного ефекту. Тому для обґрунтування вибору допоміжних речовин для назального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β вивчили вплив фармацевтичних факторів (полімери та спирти) на інтенсивність вивільнення IL-1ra з назальної форми.

Концентрації активного інгредієнта в діалізаті, які визначили, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та значення концентрації IL-1ra в діалізаті (мг/мл)

	B1	B2	B3	Загальна сума
A1	осад	осад	осад	
A2	0,012	0,260	0,660	2,98
	0,012	0,260	0,660	
	0,016	0,300	0,800	
A3	0,012	0,008	0,200	0,73
	0,008	0,004	0,200	
	0,008	0,008	0,280	
A4	осад	осад	осад	
A5	0,020	0,008	0,080	0,31
	0,020	0,016	0,080	
	0,016	0,008	0,064	
Загальна сума	0,124	0,872	3,024	4,02

Таблиця 2. Результати дисперсійного аналізу експерименту

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	F експерим.	F табл.
Фактор А	0,458	2	0,229	22,09	3,60
Фактор В	0,504	2	0,252	24,30	3,60
АВ-взаємодія	0,335	4	0,084	8,09	2,90
Помилка	0,187	18	0,010	–	–
Загальна сума	1,914	26	–	–	–

У результаті органолептичного контролю для дисперсійного аналізу виключили усі композиції на основі розчину хітозану (фактор А1) та натрію альгінату (фактор А4) через утворення осаду протягом доби після виготовлення. Результати дисперсійного аналізу наведені в таблиці 2.

Обговорення

Виходячи з результатів дисперсійного аналізу, $F_{\text{експерим}} > F_{\text{табл}}$ для факторів А і В, тобто і полімери, і зволожувачі мають значущий вплив на вивільнення діючої речовини з експериментальних композицій.

Перевірили різницю середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана. У результаті побудували ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза > гіалуронат натрію (гідроксиметилцелюлоза) – за фактором А; D-пантенол > сорбіт > гліцерин – за фактором В.

Отже, для назальної форми з IL-1ra як допоміжні речовини доцільно використовувати мукоадгезивний полімер натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, а також спирт-зволожувач D-пантенол.

Рецептура такої назальної форми складається з ІЛ-1га 0,5 %, твіну-80 2,0, натрій карбоксиметилцелюлози 0,3 %, D-пантенолу 5,0, води очищеної до 100,0.

Висновки

1. Обрали допоміжні речовини для рідкого інтраназального гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (ІЛ-1га). Встановили, що вид мукоадгезивних полімерів і спиртів для зволоження слизової оболонки значущо впливають на вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з назальних лікарських форм.

2. Виявили, що оптимальне вивільнення ІЛ-1га з назальних композицій забезпечують допоміжні речовини: гідрофільний мукоадгезивний компонент натрій карбоксиметилцелюлоза з додаванням спирту-зволожувача D-пантенолу.

Перспективи подальших досліджень. Назальну лікарську форму з ІЛ-1га на основі натрій карбоксиметилцелюлози з D-пантенолом обрали для наступних досліджень щодо вивчення консистентних властивостей, фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності.

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.
ORCID ID: [0000-0003-4539-7331](https://orcid.org/0000-0003-4539-7331)

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1273-5314](https://orcid.org/0000-0003-1273-5314)

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Супрун Е. В., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8598-8043](https://orcid.org/0000-0001-8598-8043)

Лисянська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-7685-4040](https://orcid.org/0000-0002-7685-4040)

Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines 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.

Hladyshev V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Suprun E. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорожський державний медичний університет, Україна.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Супрун Э. В., д-р мед. наук, профессор каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Лисянська А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. *Український медичний часопис*. 2011. № 5. С. 38-41.
- [2] Державний заклад «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». URL : <http://medstat.gov.ua/>
- [3] Нейропротекція і нейропластичність / І. Ф. Беленічев, В. І. Черний, Е. А. Нагорная і др. Київ : Логос, 2015. 510 с.
- [4] Цитокинова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень / Е. В. Супрун, І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев та ін. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1. С. 19-31.
- [5] Супрун Э. В., Громов Л. А., Беленічев І. Ф. Коррекция антагонистом рецепторов интерлейкина-1 неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальном ишемическом инсульте. *Український вісник психоневрології*. 2010. Т. 18, № 2. С. 40-43.
- [6] Prajapati N., Srivastava P., Bhargava S. Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*. 2012. Vol. 7, Iss. 3. P. 170-178. <https://doi.org/10.2174/157488512803988076>
- [7] Nose-to-Brain Delivery / Z. Wang, G. Xiong, W. C. Tsang et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019. Vol. 370, Iss. 3. P. 593-601. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>
- [8] Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics / H. Kumar, G. Mishra, A. K. Sharma et al. *Pharmaceutical nanotechnology*. 2017. Vol. 5, Iss. 3. P. 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [9] Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодицина / И. О. Рогачев, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т. 13, № 3. С. 92-94.
- [10] Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на соотношение показателей тиол-дисульфидной системы, окислительной модификации белков и энергетического метаболизма в клетках головного мозга крыс на фоне экспериментальной гипергликемии и церебральной ишемии / Э. В. Супрун, А. М. Ищенко, А. С. Симбирцев и др. *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13, № 2. С. 82-88.
- [11] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації : монографія / Т. А. Трошівий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- [12] Розробка методики спектрофотометричного визначення рекомбінантного рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 людини в напілфабрикаті-розчині / К. П. Медведєва, Б. С. Бурлака, В. В. Бугайова та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 29-36. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.4.10685>

References

- [1] Zozulia, I. S., & Zozulia, A. I. (2011). Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine [Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (5), 38-41. [in Ukrainian].
- [2] Derzhavnyi zaklad «Tsentr medychnoi statystyky Ministerstva okhrony zdorovia Ukrainy» [Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine]. <http://medstat.gov.ua/>
- [3] Belenichev, I. F., Cherniy, V. I., Nagorna, E. A., Pavlov, S. V. & Buhtiyarova, N. V. (2015). Neuroproteksiya i neuroplastichnost [Neuroprotection and Neuroplasticity]. Kiev : Logos. [in Russian].
- [4] Suprun, E. V., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Horchakova, N. O., Svintsitskiy, A. S., Zahorodnyi, M. I., & Burlaka, B. S. (2017). Tsytokinova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliamykh zakhvoriuvan: stan, perspektivy doslidzhen [Cytokine therapy in the complex treatment of cerebrovascular diseases: status, research prospects]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (1), 19-30. [in Ukrainian].

- [5] Suprun, E. V., Gromov, L. A., & Belenichev, I. F. (2010). Korrektsiya antagonistom receptorov interlejkina-1 nevrologicheskikh i kognitivnykh narushenij pri jeksperimental'nom ishemicheskom insulte [Correction receptor antagonist for interleukin-1 of neurological and cognitive disorders in experimental ischemic stroke]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 18(2), 40-43. [in Russian].
- [6] Prajapati, N., Srivastava, P., & Bhargava, S. (2012). Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*, 7(3), 170-178. <https://doi.org/10.2174/157488512803988076>
- [7] Wang Z., Xiong G., Tsang W. C., Schätzlein A. G., & Uchegbu I. F. (2019) Nose-to-Brain Delivery. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), 593-601. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>
- [8] Kumar, H., Mishra, G., Sharma, A. K., Gothwal, A., Kesharwani, P., & Gupta, U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. *Pharmaceutical nanotechnology*, 5(3), 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [9] Rogachev, I. O., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechin, I. L. (2011). Sravnitel'nye issledovaniya strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik intranazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form nimodipina [Comparative studies of the structural and mechanical characteristics of intranasal soft dosage forms of nimodipine]. *Zaporozhye medical journal*, 13(3), 92-94. [in Russian].
- [10] Suprun, E. V., Ishchenko, A. M., Simbirtsev, A. S., Belenichev, I. F., & Suprun, A. S. (2014). Vliyanie retseptornogo antagonista interlejkina-1 na sootnoshenie pokazatelei tiol-disul'fidnoi sistemy, oksilitel'noi modifikatsii belkov i energeticheskogo metabolizma v kletkakh golovnoho mozga krysa na fone jeksperimental'noi giperflikemii i tserebral'noi ishemii [Influence of the receptor antagonist of interleukin-1 on the relation of influence of thiol-disulphide system, oxidative modification of protein and energetic metabolism in cells of rats' brain on the background of experimental hyperglycemia and cerebral ischemia]. *Tsitokiny i vospalenie*, 13(2), 82-88. [in Russian].
- [11] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008). Matematychnе planuvannya jeksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment when conducting scientific research in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [12] Miedviedieva, K. P., Burlaka, B. S., Buhaiova, V. V., Vasyuk, S. O., Belenichev, I. F., & Suprun, E. V. (2019). Rozrobka metodyky spektrofotometrychnoho vyznachennia rekombinantnoho retseptornoho antahonista interleikinu-1 liudyny v napivfabrykati-rozchyni [The development of method for the spectrophotometric determination of a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in a semi-finished solution]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (4), 29-36. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.4.10685>



Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

A. A. Safonov^{B,C,D}, A. V. Nevmyvaka^{A-F}

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

Severe fatigue can occur due to overwork, lack of exercise, depression, insomnia, etc. It should be understood that fatigue, weakness, both emotional and physical, is not a disease. Often, actoprotective substances are used to reduce fatigue. To search for new substances with a different spectrum of pharmacological activity, 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well.

The aim of work was to investigate actoprotective activity among previously synthesized 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates.

Materials and methods. The compounds used to study pharmacological activity were synthesized at the Department of Natural Sciences for International Students and Toxicological Chemistry ZSMU. White nonlinear rats weighing 200–260 g of 7 animals per group were used to study the actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. As a method for the study of pharmacological activity was used the method of forced swimming with a load of 10 % by weight of the rat. Statistical results were calculated using Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test.

Results. Compounds Ia, Ib, IIb, IIk, IIj had been found to have a moderate actoprotective effect. But none compound had exceeded the comparison drug. Some conclusions were drawn regarding the dependence of “structure – actoprotective effect”: the most active compound was 2-aminoethanol 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (IIj); conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts and selection as sodium, potassium, or 2-aminoethanol cations was resulted in to increase the actoprotective effect.

Conclusions. As a result, the actoprotective activity of 18 new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was investigated. Some conclusions were drawn regarding the dependence of “structure – actoprotective effect”.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

A. A. Сафонов, A. B. Невмивака

Сильна втома може виникнути через постійну перевтому, недостатню фізичну активність, депресію, безсоння тощо. Слід розуміти, що втома, слабкість (і емоційна, і фізична) – це не хвороба. Часто для зменшення стомлюваності використовують активізаційні речовини. Для пошуку нових речовин із різним спектром фармакологічної активності зарекомендували себе похідні 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи – дослідження актопротекторної активності серед синтезованих раніше 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів.

Матеріали та методи. Сполуки, що використали для вивчення фармакологічної активності, синтезовані на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету. Для дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів використовували білих нелінійних щурів вагою 200–260 г, 7 тварин на групу. Для дослідження фармакологічної активності використали метод примусового плавання з навантаженням 10 % від маси щура. Статистичні результати розраховували за допомогою тесту Колмогорова–Смирнова та тесту Шапіро–Уїлка.

Результати. Виявили, що сполуки Ia, Ib, IIb, IIk, IIj мають помірний актопротекторний ефект, але жодна сполука не перевершує препарат порівняння. Зробили кілька висновків щодо залежності «структура – актопротекторна дія»: найактивніша сполука – 2-етаноламоній 2-((5-(2-бромфеніл)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (IIj); перехід у 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщені-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні солі та вибір катіону – натрій, калій або 2-етаноламоній – призводить до посилення актопротекторного ефекту.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207196>

UDC 615.31:547.792:615.27.015.11

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207196](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207196)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 260–264

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

*E-mail: 8safonov@gmail.com

Received: 03.04.2020 // Revised: 30.04.2020 // Accepted: 06.05.2020

Висновки. В результаті роботи дослідили актопротекторну активність 18 нових 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів. Зробили висновки щодо залежності «структура – актопротекторний ефект».

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, актопротекторна активність, кислоти, солі, гетероциклічні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 260–264

Исследование актопротекторной активности 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов

А. А. Сафонов, А. В. Невмывака

Сильная усталость может возникнуть из-за переутомления, недостатка физических упражнений, депрессии, бессонницы и т. д. Следует понимать, что усталость, слабость (и эмоциональная, и физическая) не являются болезнью. Часто актопротекторные вещества используют для уменьшения усталости. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя для поиска новых веществ с широким спектром фармакологической активности.

Цель работы – исследование актопротекторной активности среди ранее синтезированных 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов.

Материалы и методы. Соединения, использованные для изучения фармакологической активности, синтезированы на кафедре естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии Запорожского государственного медицинского университета. Для изучения актопротекторной активности 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов использовали белых нелинейных крыс весом 200–260 г, 7 животных на группу. Для исследования фармакологической активности использовали метод принудительного плавания с нагрузкой 10 % от веса крысы. Статистические результаты рассчитаны с использованием теста Колмогорова–Смирнова и теста Шапиро–Уилка.

Результаты. Установлено, что соединения Ia, Ib, IIb, IIIk, IIj имеют умеренный актопротекторный эффект, но ни одно соединение не превышает препарат сравнения. Сделано несколько выводов о зависимости «структура – актопротекторное действие»: самое активное соединение – 2-этаноламмоний 2-((5-(2-бромфенил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат (IIj); переход в 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенные-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные соли и выбор катиона (натрий, калий или 2-этаноламмоний) приводит к усилению актопротекторного эффекта.

Выводы. В результате работы исследована актопротекторная активность 18 новых 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов. Сделаны выводы о зависимости «структура – актопротекторный эффект».

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, актопротекторная активность, кислоты, соли, гетероциклические соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 260–264

There are many factors that “depress” our body: bad habits, constant stress, lack of sleep, hormonal failure, and even anemia. It should be understood that fatigue, weakness, both emotional and physical, is not a disease. Severe fatigue can occur due to overwork, lack of exercise, depression, insomnia, etc. Often, actoprotective substances are used to reduce fatigue. To search for new substances with a different spectrum of pharmacological activity, 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well [1–4]. New 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was studied not sufficiently [5–12].

Aim

That's why the aim of this work was to investigate actoprotective activity among previously synthesized 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates.

Materials and methods

The compounds used to study pharmacological activity were synthesized at the Department of Natural Sciences for International Students and Toxicological Chemistry, ZSMU [13].

White nonlinear rats weighing 200–260 g of 7 animals per group were used to study the actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates.

As a method for the study of pharmacological activity was used the method of forced swimming [14] with a load of 10 % by weight of the rat.

Loads were fixed at the base of the tail of the animals. After immersing the animals underwater for 10 seconds, the laboratory rats' swimming time was measured until depletion in seconds. The rats were immersed individually in a large container with a water layer in excess of 60 cm. The water temperature was maintained at 24–27 °C. The tested compounds, as well as the standard of comparison – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) were injected intraperitoneally 20 minutes before the start of immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals with intraperitoneal injection of saline 20 minutes before immersion.

Gravimetric measurements were performed on laboratory electronic analytical scales model ESJ-200-4(US).

Statistical results were calculated using Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test.

Results

As a result, the actoprotective activity of 18 new compounds was investigated. Compounds Ia, Ib, IIb, IIIk, IIj had been found to have an actoprotective effect. But none compound exceeded the comparison drug. Some conclusions have been made regarding the dependence “structure – actoprotective activity”.

Discussion

It should be noted that the most active compound was 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acid among 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids (Table 1).

It increase actoprotective activity to 8.27 % compared to control (Table 2).

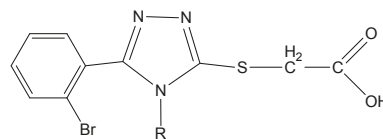
The replacement of the methyl radical with ethyl or phenyl by the fourth position of the 1,2,4-triazole in the 2-((5-(2-bromophenyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acid molecule resulted in the disappearance and reduction of the actoprotective effect (Fig. 1).

Considering the actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts, the compounds IIb, IIk, IIj exhibited actoprotective effect 20.45 %, 13.48 %, 22.88 %, respectively. The most active compound was 2-aminoethanol 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (IIj) (Table 3).

The introduction of the phenyl radical in the fourth position of the 1,2,4-triazole of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts led to a decrease in the actoprotective effect.

The most active salt among 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was potassium salt. The change cation led to a decrease in actoprotective activity (Table 4).

Table 1. "Structure – activity" dependence between 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids



Substance	R	Effect
la	CH ₃	↑
lb	C ₂ H ₅	↔
lc	C ₆ H ₅	↔

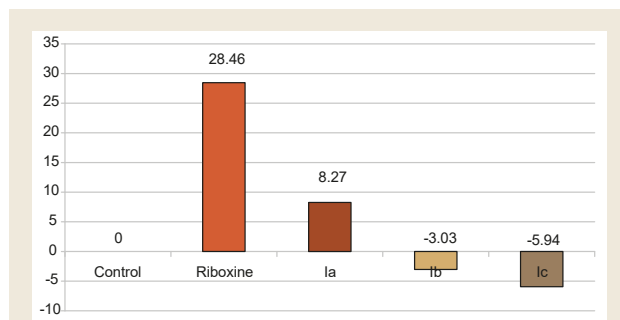


Fig. 1. The actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids.

Table 2. The actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids

	mean	std	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	KS-test	Shapiro
Control	245.43	33.69	246	(226.0:251.0)	245.43 ± 2.81	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	315.28	66.70	292	(278.5:359.5)	315.29 ± 5.56	28.46	18.7	P < 0.001	P > 0.05
la	265.71	109.70	254	(204.0:360.5)	265.71 ± 9.14	8.27	3.25	P < 0.001	P > 0.05
lb	238	80.44	231	(187.5:283.5)	238.0 ± 6.7	-3.03	-6.1	P < 0.001	P > 0.05
lc	230.85	74.10	221	(182.5:273.5)	230.86 ± 6.18	-5.94	-10.16	P < 0.001	P > 0.05

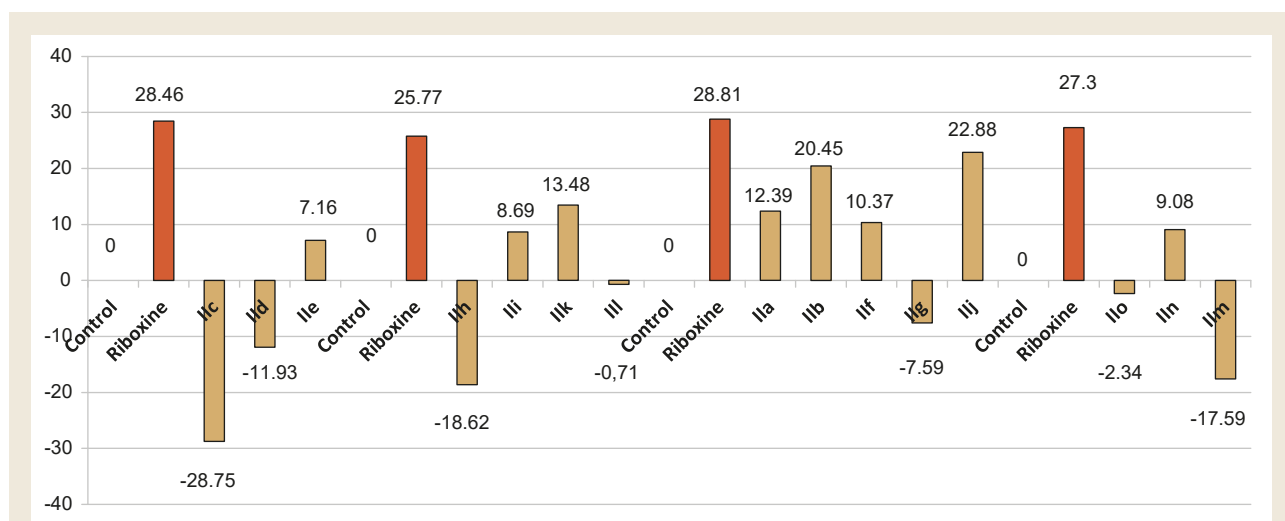
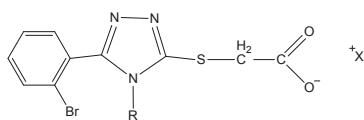


Fig. 2. Actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts.

Table 3. "Structure – activity" dependence between 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts

Substance	R	X	Effect
Ila	CH ₃	K	↑
Ilb	CH ₃	Na	↑↑
Ilc	CH ₃	(CH ₃) ₂ NH	↓
Ild	CH ₃	morpholine	↓
Ile	CH ₃	2-aminoethanol	↑
Ilf	C ₂ H ₅	K	↑
Ilg	C ₂ H ₅	Na	↔
Ilh	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ NH	↓
Ili	C ₂ H ₅	morpholine	↔
Ilj	C ₂ H ₅	2-aminoethanol	↑↑
Ilk	C ₆ H ₅	K	↑
III	C ₆ H ₅	Na	↔
IIIm	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ NH	↓
IIIn	C ₆ H ₅	morpholine	↑
IIIo	C ₆ H ₅	2-aminoethanol	↔

Among 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates, the most active was compound IIb, which contained sodium cation.

The substitution of sodium cation with potassium cation or 2-aminoethanol resulted in a nearly 2-fold reduction in the actoprotective effect.

The introduction of a cation of morpholine or dimethylammonium into 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates molecule resulted in an anti-actoprotective effect (Fig. 2).

As a result of the research, the conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts and the selection as cations of sodium, potassium or 2-aminoethanol led to an increase in the actoprotective effect.

Conclusions

As a result, the actoprotective activity of 18 new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was investigated.

Compounds Ia, Ib, IIb, IIk, IIj had been found to have a moderate actoprotective effect. But none compound exceeded the comparison drug.

Some conclusions were drawn regarding the dependence of "structure – actoprotective effect":

Table 4. The actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts

	mean	std	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	KS-test	Shapiro
Control	245.43	33.69	246	(226.0:251.0)	245.43 ± 2.81	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	315.28	66.70	292	(278.5:359.5)	315.29 ± 5.56	28.46	18.7	P < 0.001	P > 0.05
Ilc	174.85	104.42	150	(123.0:168.0)	174.86 ± 8.7	-28.75	-39.02	P < 0.001	P < 0.01
Ild	216.14	105.51	174	(131.5:314.0)	216.14 ± 8.79	-11.93	-29.27	P < 0.001	P > 0.05
Ile	263	136.91	251	(153.5:393.5)	263.0 ± 11.41	7.16	2.03	P < 0.001	P > 0.05
Control	241.71	40.58	240	(218.5:264.0)	241.71 ± 3.38	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	304	60.76	337	(240.0:353.0)	304.0 ± 5.06	25.77	40.42	P < 0.001	P < 0.05
Ilh	196.71	91.31	209	(114.5:271.5)	196.71 ± 7.61	-18.62	-12.92	P < 0.001	P > 0.05
Ili	262.71	89.47	319	(183.5:322.5)	262.71 ± 7.46	8.69	32.92	P < 0.001	P > 0.05
Ilk	274.28	78.83	295	(214.5:325.5)	274.29 ± 6.57	13.48	22.92	P < 0.001	P > 0.05
III	240	81.65	208	(181.5:305.0)	240.0 ± 6.8	-0.71	-13.33	P < 0.001	P > 0.05
Control	241	52.83	253	(228.0:266.5)	241.0 ± 4.4	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	310.42	41.69	317	(277.0:348.0)	310.43 ± 3.47	28.81	25.3	P < 0.001	P > 0.05
Ila	270.85	113.67	310	(185.5:356.5)	270.86 ± 9.47	12.39	22.53	P < 0.001	P > 0.05
Ilb	290.28	125.50	302	(216.5:398.5)	290.29 ± 10.46	20.45	19.37	P < 0.001	P > 0.05
Ilf	266	76.04	303	(243.5:313.0)	266.0 ± 6.34	10.37	19.76	P < 0.001	P > 0.05
Ilg	222.71	89.54	202	(165.5:257.0)	222.71 ± 7.46	-7.59	-20.16	P < 0.001	P > 0.05
Ilj	296.14	106.07	340	(228.0:367.0)	296.14 ± 8.84	22.88	34.39	P < 0.001	P > 0.05
Control	250.14	33.78	252	(233.0:258.5)	250.14 ± 2.82	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	318.42	60.19	312	(283.0:354.0)	318.43 ± 5.02	27.3	23.81	P < 0.001	P > 0.05
Ilo	244.28	77.03	222	(179.0:309.5)	244.29 ± 6.42	-2.34	-11.9	P < 0.001	P > 0.05
IIIn	272.85	82.63	275	(245.0:322.5)	272.86 ± 6.89	9.08	9.13	P < 0.001	P > 0.05
IIIm	206.14	62.37	227	(173.5:241.5)	206.14 ± 5.2	-17.59	-9.92	P < 0.001	P > 0.05

– the most active compound was 2-aminoethanol 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (IIj)

– conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts and selection as sodium, potassium, or 2-aminoethanol cations was resulted in to increase the actoprotective effect.

Funding

The research is carried out within the SRW 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 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 Pharmacology, Pharmacognosy 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.

Невмывака 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.

Невмывака А. В., ст. лаборант каф. фармакологии, фармакогнозии и ботаники, 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-(nonilsul'fonil)-1,2,4-triazol-4-amina [The research on creation the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine]. *Zaporozhye Medical Journal*, (4), 82-85. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.4.27449>
- [2] Kaplaushenko, A. H. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhinalnoho 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), 115-121. [in Ukrainian].
- [3] Shcherbyna, R. O. (2014) Analiz farmakolohichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Analysis of pharmacological activity of 1,2,4-triazole derivatives]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (4), 145-150. [in Ukrainian].
- [4] Li, Y. S., Tian, H., Zhao, D. S., Hu, D. K., Liu, X. Y., Jin, H. W., Song, G. P., & Cui, Z. N. (2016). Synthesis and bioactivity of pyrazole and triazole derivatives as potential PDE4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(15), 3632-3635. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.002>
- [5] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti solei 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-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), 37-40. [in Ukrainian].
- [6] Shcherbyna, R. O., Kapelyanovych, Ye. V., Pruhlo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2014). Doslidzhennia aktoprotektoinoi 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), 19-22. [in Ukrainian].
- [7] Aksyonova, I. I., Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Aksyonov, I. V. (2014). Doslidzhennia ristystymuliuiochoi 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] *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, (6), 78-82. [in Ukrainian].
- [8] Murty, M. S. R., Ram, K. R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Rao, J. V., Pamanji, R., & 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>
- [9] Pillai, R. R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armakovic, S., Armakovic, S. J., Brik, Y., Taoufik, J., Radi, S., Faouzi, M. E., & Ansar, M. (2019). Synthesis, spectroscopic characterization, reactive properties by DFT calculations, molecular dynamics simulations and biological evaluation of Schiff bases tethered 1,2,4-triazole and pyrazole rings. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.037>
- [10] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti 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), 18-21. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.30016>
- [11] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Bukhari, S. N. A., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.024>
- [12] Samelyuk, Yu. H., & Kaplaushenko, A. H. (2015). Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil, (3,4,5-trimetoksyfenil)-)-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 thio derivatives]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, (3), 57-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [13] Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. (2020). Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 13(1), 11-16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198087>
- [14] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].



Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Б. Б. Самура^{A,E,F}, М. О. Панасенко^{*C-E}

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 взаємозв'язок протипухлинного лікування та кардіогемодинаміки в пацієнтів із множинною мієломою залежно від функції нирок.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 51 хворий на множинну мієлому, яких поділили на групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). У першій групі – 12 пацієнтів із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м², у другій – 14 пацієнтів із ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м², у третій – 25 пацієнтів із нормальною функцією нирок. Усім пацієнтам здійснили ехокардіографію до та після протипухлинного лікування.

Результати. У пацієнтів із ШКФ на 30–59 мл/хв/1,73 м² фракція викиду була суттєво нижчою порівняно зі здоровими особами (54,70 [51,20; 57,60] % проти 59,82 [57,81; 62,29] %; $p = 0,012$) насамперед через зниження кінцево-сistolічного об'єму (ESV) (55,90 [43,28; 59,39] мл проти 34,22 [31,72; 41,24] мл; $p = 0,031$). У цій групі ШОЕ було істотно нижчим порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² після протипухлинного лікування E (0,77 [0,59; 0,81] м/с, E/A (0,91 [0,86; 0,95] м/с) було істотно нижчим порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$). У пацієнтів із ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² після протипухлинного лікування E/A (0,89 [0,72; 1,11] м/с) були значущо нижчими порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$). У пацієнтів із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² E (0,89 [0,75; 1,00] м/с проти 1,01 [1,02; 1,24]; $p = 0,014$), A (0,89 [0,77; 1,10] м/с проти 0,73 [0,56; 0,85] м/с; $p = 0,020$), E/A (0,98 [0,94; 1,12] проти 1,16 [1,06; 1,25]; $p = 0,011$) були істотно нижчими порівняно з контролем. Циркулярна систолічна деформація міокарда (-1,22 [-1,32; -1,20] проти -1,32 [-1,42; -1,25]; $p = 0,022$) було суттєво нижчим у групі пацієнтів із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² порівняно зі здоровими особами.

Висновки. Результати показують, що ступінь функції нирок безпосередньо пов'язаний із діастолічними та регіональними систолічними параметрами лівого шлуночка. У пацієнтів із множинною мієломою та нирковою недостатністю систолічна, діастолічна та регіонарна систолічна скоротливість були значущо гіршими порівняно з показниками пацієнтів із нормальною функцією нирок і здорових людей. Протипухлинне лікування множинної мієломи негативно впливає на діастолічну та регіональну систолічну функцію. Ці відомості можна використовувати для прогнозу серцево-судинних подій.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

B. B. Samura, M. O. Panasenko

Aim – to evaluate the relations of antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function.

Materials and methods. Fifty-one subjects with multiple myeloma were enrolled in the study. They were divided into groups depending on the glomerular filtration rate (GFR). First group involved 12 patients with GFR 30–59 ml/min/1,73 m², second one – 14 patients with GFR 60–89 ml/min/1,73 m², third one – 25 patients with normal renal function. All patients underwent echocardiography before and after antitumor treatment.

Results. In patients with GFR 30–59 ml/min/1,73 m² ejection fraction was significantly lower in comparing with healthy persons (54.70 [51.20; 57.60] % versus 59.82 [57.81; 62.29] %; $P = 0.012$) mainly due to decreased end systolic volume (ESV) (55.90 [43.28; 59.39] ml versus 34.22 [31.72; 41.24] ml; $P = 0.031$). In this group ESV was significantly lower in comparing with patients with normal renal function. In patients with GFR 30–59 ml/min/1,73 m² after antitumor treatment E (0.77 [0.59; 0.81] m/s, E/A (0.91 [0.86; 0.95] m/s) were significantly lower in comparing with dates before treatment ($P < 0.05$). In patients with GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² after antitumor treatment E/A (0.89 [0.72; 1.11] m/s) were significantly lower in comparing with dates before treatment ($P < 0.05$). In patients with GFR 30–59 ml/min/1,73 m² E (0.89 [0.75; 1.00] m/s versus 1.01 [1.02; 1.24]; $P = 0.014$), A (0.89 [0.77; 1.10] m/s versus 0.73 [0.56; 0.85] m/s; $P = 0.020$). E/A (0.98 [0.94; 1.12] versus 1.16 [1.06; 1.25]; $P = 0.011$) were significantly lower in in comparing with control. Global circular systolic strain (-17.60

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207199>

УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207199](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207199)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 265–270

Ключові слова: кардіогемодинаміка, множинна мієлома, ниркова функція, протипухлинне лікування.

*E-mail: panasenkomari@ukr.net

Надійшла до редакції: 08.04.2020 // Після доопрацювання: 22.04.2020 // Прийнято до друку: 07.05.2020

[-21,05; -15,18] versus -25,92 [-26,09; -19,15]; $P = 0,012$) and global circular systolic strain rate (-1,22 [-1,32; -1,20] versus -1,32 [-1,42; -1,25]; $P = 0,022$) was significantly lower in group of patients with GFR 30–59 ml/min/1,73 m² in comparing with healthy persons.

Conclusions. Our data suggest that the extent of renal function is directly associated with left ventricle diastolic and regional systolic parameters. Among patients with multiple myeloma and renal insufficiency systolic, diastolic, and regional systolic contractility were significantly worse in comparing with patients with normal renal function and healthy persons. Antitumor treatment of multiple myeloma has a negative effect on diastolic and regional systolic function. These dates may be used for the prognosis of cardiovascular events.

Key words: cardiohemodynamics, multiple myeloma, renal function, antitumor treatment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 265–270

Влияние противоопухолевой терапии на состояние кардиогемодинамики у пациентов со множественной миеломой в зависимости от функции почек

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко

Цель работы – оценить взаимосвязь противоопухолевого лечения и кардиогемодинамики у пациентов со множественной миеломой в зависимости от функции почек.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 51 больной множественной миеломой. Пациентов поделили на группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Первая группа включала 12 пациентов со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², вторая – 14 пациентов со СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м², третья – 25 пациентов с нормальной функцией почек. Всем пациентам выполнена эхокардиография до и после противоопухолевого лечения.

Результаты. У пациентов со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² фракция выброса была значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми (54,70 [51,20; 57,60] % против 59,82 [57,81; 62,29] %; $p = 0,012$) в основном из-за снижения конечно-систолического объема (ESV) (55,90 [43,28; 59,39] мл против 34,22 [31,72; 41,24] мл; $p = 0,031$). В этой группе ESV был значительно ниже по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² после противоопухолевого лечения E (0,77 [0,59; 0,81] м/с, E/A (0,91 [0,86; 0,95] м/с были значительно ниже по сравнению с данными до лечения) ($p < 0,05$). У пациентов со СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² после противоопухолевого лечения E/A (0,89 [0,72; 1,11] м/с были значительно ниже по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$). У пациентов со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² E (0,89 [0,75; 1,00] м/с против 1,01 [1,02; 1,24]; $p = 0,014$), A (0,89 [0,77; 1,10] м/с против 0,73 [0,56; 0,85] м/с; $p = 0,020$), E/A (0,98 [0,94; 1,12] против 1,16 [1,06; 1,25]; $p = 0,011$) были значительно ниже по сравнению с контролем. Циркулярная систолическая деформация миокарда (-17,60 [-21,05; -15,18] против -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$) и скорость систолической циркулярной деформации миокарда (-1,22 [-1,32; -1,20] против -1,32 [-1,42; -1,25]; $p = 0,022$) была значительно ниже в группе пациентов со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² по сравнению со здоровыми людьми.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что степень функции почек напрямую связана с диастолическими и регионарными систолическими параметрами левого желудочка. У пациентов со множественной миеломой и почечной недостаточностью систолическая, диастолическая и регионарная систолическая сократимость были значительно хуже по сравнению с данными у пациентов с нормальной функцией почек и здоровых людей. Противоопухолевое лечение множественной миеломы оказывает отрицательное влияние на диастолическую и регионарную систолическую функцию. Эти сведения могут быть использованы для прогноза сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: кардиогемодинамика, множественная миелома, функция почек, противоопухолевое лечение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 265–270

Множинна мієлома (ММ) належить до агресивних злоякісних новоутворень, кількість пацієнтів становить 10 % від усіх гематологічних неоплазій. Хворіють на ММ переважно люди похилого віку, медіана віку хворих – 65 років [1].

Під час ММ унаслідок парапротеїнемії може виникати вторинний AL-амілоїдоз серця, що на тлі зниження гемоглобіну, гіперв'язкості та порушення функції нирок є причиною дисфункції серцево-судинної системи.

Відзначимо, що хіміотерапія безпосередньо збільшує ризик виникнення серцево-судинних подій до 1–2 %. Під час застосування антрациклінів, імуномодуляторів, алкілувальних агентів, інгібіторів протеосом ризик може збільшуватися до 25 % [2–4]. Вік пацієнта, наявність цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, порушення функції нирок і ліпідного профілю впливають на ремоделінг міокарда та спричиняють виникнення кардіоваскулярних подій [5,6]. Не визначені ефективні шляхи подовження життя хворих на множинну мієлому

за наявності порушення функції нирок і серцевої недостатності [7]. Перспективним вважають визначення основних гемодинамічних показників для з'ясування змін структурно-функціонального стану серця протягом протипухлинного лікування.

Мета роботи

Оцінити взаємозв'язок протипухлинного лікування та кардіогемодинаміки в пацієнтів із множинною мієломою залежно від функції нирок.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 51 хворий на ММ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. За клінічними протоколами встановили діагноз і стадію захворювання [8,11]. Згідно з клінічними протоколами хворим на ММ призначали курси хіміотерапії за про-

грамами VD, TD, VTD, CVP, VAD, TMD, MPT. Після лікування в усіх пацієнтів була досягнута щонайменше часткова ремісія MM, що дало можливість припинити активне лікування. Хворих поділили на групи залежно від ступеня порушення функції нирок. Пацієнтів обстежили до та після протипухлинної терапії (візит 1 і візит 2 відповідно). Під час візитів виконали загальноклінічні дослідження, еходоплеркардіографію. Обстежуючи пацієнтів, дотримувалися всіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH).

Кардіогемодинаміку оцінювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на сканері «MyLab 50» (Італія) в М- і В-режимах ехолокації з парастернальної, субкостальної та апікальної позицій за короткою та довгою віссю датчиком із частотою 2,5–3,5 МГц [9]. Визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) лівого шлуночка планіметричним методом Сімпсона, фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка. Вимірювали максимальну швидкість кровотоку у фазу раннього наповнення (Е, м/с), наповнення в систолу лівого передсердя (А, м/с) та їхнє співвідношення (Е/А, ум. од. – доплерографічний індекс), а також позовжню, радіальну та циркулярну деформацію. Оцінювали показники глобальної та регіонарної деформації [10].

Статистичне опрацювання даних виконали, застосовуючи статистичний пакет ліцензійної програми Statistica® for Windows 13 (StatSoft Inc.). Для кожної з безперервних величин залежно від їхнього типу розподілу визначали або середнє значення (М) і стандартне відхилення (SD), або медіану (Me) і квартилі розподілу [Q25; Q75]. Критерій Шапіро–Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу у вибірках. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, які аналізували), застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. Для залежних вибірок використовували відповідний t-критерій або критерій Вілкоксона. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена – за умов відхилення від нормального розподілу. При $p < 0,05$ відмінності даних вважали статистично вірогідними.

Результати

Групи пацієнтів статистично не відрізнялися за демографічними характеристиками, факторами ризику, біохімічними показниками (табл. 1).

Кардіогемодинамічні показники хворих із груп дослідження та осіб контрольної групи наведені в таблиці 2.

Під час візиту 1 порівняно з контрольною групою значення ФВ і КСО у хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих

Показники	Група хворих на MM зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 12)	Група хворих на MM зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)	Група хворих на MM зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)
Вік, роки	62,00 ± 9,42	60,00 ± 7,25	58,00 ± 9,10
Чоловіки, n (%)	5 (41,7)	6 (42,9)	7 (28,0)
Загальний стан за шкалою ECOG 2 і більше, n (%)	4 (33,3)	2 (14,3)	2 (8,0)
Індекс коморбідності Charlson 2 і більше, n (%)	3 (25,0)	1 (7,1)	1 (4,0)
Дисліпідемія, n (%)	5 (47,1)	5 (35,7)	7 (28,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,10 [26,04; 28,98]	27,40 [25,68; 28,72]	26,70 [25,59; 27,89]
Ожиріння, n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (8,0)
Надмірна маса тіла, n (%)	3 (25,0)	5 (35,7)	7 (28,0)
Тютюнопаління, n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (4,0)
HbA1c, %	5,17 ± 0,77	5,21 ± 0,80	5,04 ± 0,68
Глюкоза, ммоль/л	4,80 ± 0,77	4,78 ± 0,70	4,11 ± 0,55
Загальний холестерин, ммоль/л	5,17 ± 0,99	4,77 ± 1,03	5,17 ± 0,88
ЛПНЩ, ммоль/л	2,98 ± 0,70	2,87 ± 0,46	2,72 ± 0,81
ЛПВЩ, ммоль/л	1,32 ± 0,30	1,45 ± 0,31	1,40 ± 0,33
SAT, мм рт. ст.	124,10 ± 14,00	124,0 ± 15,42	122,40 ± 12,40
ЧСС, скорочень на 1 хв	84,45 ± 10,52	78,35 ± 10,51	81,04 ± 8,65

Продовження таблиці 1.

Показники	Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 12)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)
II стадія і вище за ISS, n (%)	10 (83,3)	8 (57,1)	2 (8,0)
III стадія за Durie-Salmon, n (%)	8 (66,7)	7 (50,0)	1 (4,0)
Ішемічна хвороба серця, n (%)	2 (16,7)	1 (7,1)	0 (0,0)
Аритмії, n (%)	4 (33,3)	2(14,3)	1 (4,0)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	2 (16,7)	2 (14,3)	1 (4,0)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)

Таблиця 2. Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ММ, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 15)	Група хворих на ММ (n = 51)		
		Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 12)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)
КДО, мл				
Візит 1	88,42 [76,91; 92,81]	122,20 [76,90; 142,50]	108,52 [67,95; 131,45]	94,75 [67,00; 120,00]
Візит 2		125,30 [77,80; 144,10]	110,90 [69,12; 130,20]	90,80 [69,20; 115,30]
КСО, мл				
Візит 1	34,22 [31,72; 41,24]	55,90 [43,28; 59,39]*	52,43 [31,78; 58,20]	48,61 [37,10; 51,40]#
Візит 2		58,6 [45,82; 61,4]	54,20 [32,82; 59,10]	59,10 [48,40; 64,25]
ФВ, %				
Візит 1	59,82 [57,81; 62,29]	54,70 [51,20; 57,60]*	57,05 [51,80; 61,08]	57,40 [31,02; 60,23]
Візит 2		51,8 [50,26; 56,90]	52,80 [48,30; 57,90]	56,44 [30,87; 60,20]
ТМШГд, мм				
Візит 1	8,86 [8,20; 11,53]	11,10 [10,75; 11,19]	11,11 [10,71; 11,20]	9,98 [9,60; 11,28]
Візит 2		11,20 [10,80; 11,29]	11,20 [10,68; 11,30]	10,10 [9,50; 11,20]
ТЗСЛШд, мм				
Візит 1	9,28 [8,96; 11,15]	13,12 [9,99; 14,10]*	10,15 [9,49; 11,01]	10,12 [10,02; 11,11]
Візит 2		13,10 [10,05; 13,90]	9,98 [9,35; 10,78]	10,10 [9,94; 10,98]

Вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю:

*: $p < 0,05$ вірогідність відмінностей показників порівняно з групою хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73 м²; #: $p < 0,05$.

були нижчими ($p < 0,05$), встановили прямий кореляційний зв'язок між ФВ і СКФ ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Треба відзначити, що в цій групі КСО статистично відрізнявся також від показника у групі хворих на ММ зі збереженою нирковою функцією ($p < 0,05$). Не виявили статистичної різниці показників скорочувальної функції міокарда між групами хворих зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м², групою хворих зі ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² та здоровими особами. Під час візиту 2 порівняно з візитом 1 показники систолічної функції лівого шлуночка статистично не відрізнялися.

У групі хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² виявили статистичні відмінності від групи контролю за співвідношенням максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення та максимальної швидкості кровотоку у фазу систоли лівого передсердя під час візиту 1. Це свідчить про порушення діастолічної функції

міокарда (табл. 3). Відношення Е/А у групі хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² статистично відрізнялося від контролю ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого та старечого віку. Під час візиту 2 порівняно з візитом 1 статистично відрізнялися показники діастолічної функції лівого шлуночка: співвідношення максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення, співвідношення Е/А.

Показники регіональної скорочувальної функції міокарда були знижені порівняно з контрольною групою (табл. 4). Під час візиту 1 в усіх групах дослідження порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була значущо меншою ($p < 0,05$).

У групі хворих зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$) та у групі хворих зі ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² виявили зниження швидкості систолічної циркулярної деформації

Таблиця 3. Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ММ, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 15)	Група хворих на ММ (n = 51)		
		Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 12)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)
E, м/с				
Візит 1	1,01 [0,92; 1,24]	0,89 [0,75; 1,00]*	0,94 [0,79; 1,19]	0,97 [0,89; 1,19]
Візит 2		0,77 [0,59; 0,81]§	0,82 [0,71; 0,86]§	0,84 [0,80; 0,91]#§
A, м/с				
Візит 1	0,73 [0,56; 0,85]	0,89 [0,77; 1,10]*	0,82 [0,75; 0,98]	0,77 [0,59; 0,80]#
Візит 2		0,84 [0,74; 1,02]	0,80 [0,72; 0,90]	0,83 [0,62; 0,83]
E/A, од.				
Візит 1	1,16 [1,06; 1,25]	0,98 [0,94; 1,12]*	1,02 [0,85; 1,10]	1,15 [1,09; 1,22]#
Візит 2		0,91 [0,86; 0,95]§	0,83 [0,79; 0,85]§	0,89 [0,72; 1,11]§
E', м/с				
Візит 1	0,08 [0,06; 0,10]	0,12 [0,10; 0,18]	0,09 [0,07; 0,14]	0,12 [0,08; 0,18]*
Візит 2		0,11 [0,10; 0,17]	0,09 [0,07; 0,15]	0,09 [0,06; 0,10]
E/E', од.				
Візит 1	6,29 [6,09; 7,15]	9,30 [7,09; 11,15]*	10,06 [6,99; 11,74]*	7,30 [5,89; 9,50]
Візит 2		8,80 [6,99; 11,00]	8,70 [6,19; 11,60]	7,20 [5,70; 9,45]

Вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю:

*: p < 0,05 вірогідність відмінностей показників порівняно з групою хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73 м²; #: p < 0,05;

§: p < 0,05 вірогідність відмінностей показників порівняно з показниками під час візиту 1.

Таблиця 4. Показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у хворих на ММ, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 15)	Група хворих на ММ (n = 51)		
		Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 12)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)
Циркулярна систолічна деформація міокарду, %				
Візит 1	-25,92 [-26,09; -19,15]	-17,60 [-21,05; -15,18]*	-18,50 [-22,00; -16,40]*	-17,10 [-21,35; -14,90]*
Візит 2		-17,50 [-20,79; -14,90]	-18,20 [-21,80; -16,50]	-15,80 [-19,84; -12,88]
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹				
Візит 1	-1,32 [-1,42; -1,25]	-1,22 [-1,32; -1,20]*	-1,28 [-1,40; -1,22]	-1,20 [-1,30; -1,22]*
Візит 2		-1,19 [-1,33; -1,16]	-1,22 [-1,24; -1,17]§	-1,16 [-1,26; -1,14]
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %				
Візит 1	-18,59 [-22,44; -16,29]	-18,00 [-21,05; -16,40]	-17,80 [-20,94; -16,00]	-18,10 [-20,03; -16,00]
Візит 2		-18,01 [-21,10; -16,10]	-17,58 [-20,55; -15,68]	-16,82 [-17,21; -13,20]§
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹				
Візит 1	-1,05 [-1,24; -0,92]	-0,97 [-1,20; -0,89]	-0,96 [-1,17 -0,83]	-1,06 [-1,26; -0,93]
Візит 2		-0,99 [-1,24; -0,90]	-0,95 [-1,09; -0,84]	-0,91 [-1,00; -0,84]§

Вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю:

*: p < 0,05 вірогідність відмінностей показників порівняно з групою хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73 м²; #: p < 0,05;

§: p < 0,05 вірогідність відмінностей показників порівняно з показниками під час візиту 1.

міокарда (p < 0,05). Встановили кореляційний зв'язок середньої сили (r = 0,49) між ШКФ і циркулярною систолічною деформацією міокарда. Під час візиту 2 порівняно з візитом 1 статистично відрізнялися показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка,

а саме поздовжня систолічна деформація міокарда та швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда у групі хворих зі ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² (p < 0,05). Не виявили вірогідні розбіжності товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) у групах пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на ММ, які не отримували протипухлинне лікування, виявили пов'язані з функцією нирок порушення діастолічної та регіональної систолічної функції міокарда.

2. Визначили зміни діастолічної та регіональної систолічної функції міокарда після протипухлинного лікування, що вказує на можливість їхнього застосування для прогнозу виникнення несприятливих подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Самура Б. Б., д-р 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., д-р 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] Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A. J. Cowan, C. Allen, A. Barac et al. *Jama Oncology*. 2018. Vol. 4, Iss. 9. P. 1221-1227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>
- [2] 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>
- [3] Кузнецова Л. П., Панасенко М. О. Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 222-227. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171245>
- [4] 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>
- [5] Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance / V. Eleutherakis-Papaiakovou, A. Bamias, D. Gika et al. *Leukemia & lymphoma*. 2007. Vol. 48, Iss. 2. P. 337-341. <https://doi.org/10.1080/10428190601126602>
- [6] Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, L. Rosinol et al. *Leukemia*. 2008. Vol. 22, Iss. 8. P. 1485-1493. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.131>
- [7] International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment / M. A. Dimopoulos, P. Sonneveld, N. Leung et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34, Iss. 13. P. 1544-1557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>
- [8] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Множинна мієлома : Наказ МОЗ України від 02.11.2015

№ 710. URL : https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf

- [9] Практическая эхокардиография : руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Ф. А. Флаксампа. Москва : МЕДпресс-информ, 2013. 871 с.
- [10] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев: Морион, 2002. 640 с.
- [11] European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias / M. Gavriatopoulou, P. Musto, J. Caers et al. *Leukemia*. 2018. Vol. 32, Iss. 9. P. 1883-1898. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>

References

- [1] Cowan, A. J., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., Curado, M. P., ... Fitzmaurice, C. (2018). Global Burden of Multiple Myeloma A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Jama Oncology*, 4(9), 1221-1227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>
- [2] 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>
- [3] Kuznetsova, L. P., & Panasenko, M. O. (2019). Komorbidna patolohiia u khvorykh na mnozhynnu mielomu [Comorbidities in patients with multiple myeloma]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 222-227. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171245>
- [4] Samura, B. B. (2015). Prognosticheskaya rol' tsirkuliruyushchego galektina-3 u patsientov s mnozhestvennoi mielomoi v remissii [Predictive value of circulating galectin-3 in patients with multiple myeloma in remission]. *Zaporozhye medical journal*, (4), 11-16. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [5] Eleutherakis-Papaiakovou, V., Bamias, A., Gika, D., Simeonidis, A., Pouli, A., Anagnostopoulos, A., Michali, E., Economopoulos, T., Zervas, K., Dimopoulos, M. A., & Greek Myeloma Study Group (2007). Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & lymphoma*, 48(2), 337-341. <https://doi.org/10.1080/10428190601126602>
- [6] Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Bladé, J., & Ludwig, H. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8), 1485-1493. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.131>
- [7] Dimopoulos, M. A., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., Kastritis, E., Goldschmidt, H., Joshua, D., Orłowski, R. Z., Powles, R., Vesole, D. H., Garderet, L., Einsele, H., Palumbo, A., Cavo, M., Richardson, P. G., Moreau, P., San Miguel, J., Rajkumar, S. V., Durie, B. G., ... Terpos, E. (2016). International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(13), 1544-1557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>
- [8] Ministry of Health of Ukraine. (2015, November 2). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Mnozhynna mieloma : Nakaz MOZ Ukrainy 02.11.2015 No. 710* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Multiple myeloma (No. 710)]. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf
- [9] Flakskampf, F. A. (Ed.). (2013). *Prakticheskaya ekhokardiografiya : rukovodstvo po ekhokardiograficheskoi diagnostike* [Practical echocardiography]. Moscow : MEDpress-inform. [in Russian].
- [10] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2002). *Statistika v nauke i biznese* [Statistics in science and business]. Kiev: Morion. [in Russian].
- [11] Gavriatopoulou, M., Musto, P., Caers, J., Merlini, G., Kastritis, E., van de Donk, N., Gay, F., Hegenbart, U., Hajek, R., Zweegman, S., Bruno, B., Straka, C., Dimopoulos, M. A., Einsele, H., Boccadoro, M., Sonneveld, P., Engelhardt, M., & Terpos, E. (2018). European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*, 32(9), 1883-1898. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>



Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Н. М. Поліщук^{*1,C,D,E}, Д. Л. Кирик^{2,F}, І. Є. Юрчук^{3,A,B,E}, О. М. Філіппова^{3,B}, Т. М. Ліщенко^{3,B}, С. В. Єгорова^{3,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ³КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, 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

Проблема антибіотикорезистентності збудників гнійно-запальних захворювань, які виникають у пацієнтів під час лікування у стаціонарах хірургічного профілю, – актуальна і потребує досконалого знання спектра штамів мікроорганізмів, що циркулюють, і змін профілю їхньої антибіотикорезистентності в умовах лікарняних закладів. Виявлення резистентних штамів мікроорганізмів потребує корекції емпіричної антимікробної терапії та системи профілактичних і протиепідемічних заходів.

Мета роботи – ретроспективний аналіз циркуляції та зміни антибіотикорезистентності клінічно значущих збудників гнійно-запальних захворювань пацієнтів, які перебували на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради (КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР) у 2013–2019 роках.

Матеріали та методи. За даними звітної документації проаналізували результати бактеріологічних досліджень клінічних зразків, що отримали від хворих, які перебували на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю КНП «МЛЕ та ШМД» у період із 2013 до 2019 р. Визначили пріоритетні збудники гнійно-запальних станів хворих та основні тенденції зміни резистентності мікроорганізмів до антибіотиків.

Результати. Ретроспективно встановили: за цей період дослідили 21 301 клінічний зразок і виділили 21 369 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Основні збудники гнійно-запальних захворювань: штами *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*. Питома вага ентерококів була істотно більшою за інші мікроорганізми. Чутливість цих штамів до антибіотиків щорічно змінювалася. Так, за останні роки значущо знизилась кількість ванкоміцинорезистентних ентерококів (з 4 % до 1 %), проте суттєво зросла кількість метицилінорезистентних стафілококів (з 42 % до 82 %). Поступово збільшилася кількість ешерихій і клебсієл, що резистентні до цефтріаксону (з 49 % до 60 % і з 54 % до 63 % відповідно) і гентаміцину (з 46 % до 57 % і з 47 % до 56 % відповідно). 90 % штамів ацинетобактерій виявилися стійкими до фторхінолонів і карбапенемів, 80 % – до амікацину та гентаміцину. 80 % культур псевдомонад були нечутливими до дії цефтазидиму, цефепіму, карбапенемів, 90 % – до фторхінолонів, 60 % – до аміноглікозидів.

Висновки. Моніторинг циркуляції основних збудників гнійно-запальних захворювань із визначенням спектра резистентності виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків – один з етапів обґрунтування емпіричної антибактеріальної терапії в межах лікарні.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

N. M. Polishchuk, D. L. Kyryk, I. Ye. Yurchuk, O. M. Filippova, T. M. Lishchenko, S. V. Yehorova

The problem of antibiotic resistance of purulent-inflammatory diseases pathogens that arise in patients during treatment in surgery units is urgent and requires a thorough knowledge of the spectrum of circulating strains of microorganisms and changes in the profile of their antibiotic resistance in hospital environment. Detection of resistant strains of microorganisms requires empirical antimicrobial therapy correction and introduction of preventive and anti-epidemic measures.

The study objective is to conduct a retrospective analysis of the clinically significant pathogens circulation and changes in their antibiotic resistance for cases of purulent-inflammatory diseases in patients undergoing treatment in surgery units of Emergency Care Hospital of Zaporizhzhia City Council in 2013–2019.

Materials and methods. Using the data of the reporting documentation, we carried out the analysis of the bacteriological studies results for clinical samples obtained from patients who were treated in the surgical departments of the Emergency Care Hospital of Zaporizhzhia

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207203>

УДК 579.61:616-002.3-092:[617-052:614.21](477.64-25)
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207203](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207203)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 271–277

Ключові слова: резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, запалення, нагноєння.

*E-mail: natalyapolishchuck23@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.04.2020 // Після доопрацювання: 05.05.2020 // Прийнято до друку: 07.05.2020

in the period from 2013 to 2019. The prevailing pathogens for purulent-inflammatory conditions of patients and the main trends in the antibiotics resistance change of microorganisms have been determined.

Results. It has been retrospectively established that for the indicated period 21 301 clinical samples were studied and 21 369 strains of opportunistic microorganisms were isolated. It was determined that the main causative agents of purulent-inflammatory diseases were strains of *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, while the specific gravity of enterococci was significantly larger than other microorganisms. The sensitivity of these strains to antibiotics underwent annual changes. So, in recent years, the number of vancomycin-resistant enterococci has significantly decreased (from 4 % to 1 %), but the number of methicillin-resistant staphylococci has significantly increased (from 42 % to 82 %). The number of *Escherichia* and *Klebsiella* resistant to ceftriaxone (from 49 % to 60 % and from 54 % to 63 %, respectively) and gentamicin (from 46 % to 57 % and from 47 % to 56 %, respectively) increased. 90 % of the strains of acinetobacteria were resistant to fluoroquinolones and carbapenems, 80 % – to amikacin and gentamicin. 80 % of pseudomonad cultures were insensitive to the action of ceftazidime, cefepime, carbapenems, 90 % to the action of fluoroquinolones, 60 % to the action of aminoglycosides.

Conclusion. Monitoring the circulation of the main pathogens of purulent-inflammatory diseases with the determination of the spectrum of resistance of the isolated microorganism strains to antibiotics is one of the stages of substantiation of empirical antibacterial therapy within the hospital.

Key words: drug resistance microbial, inflammation, suppuration.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 271–277

Биологические свойства основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у хирургических больных Запорожской больницы скорой помощи

Н. Н. Полищук, Д. Л. Кирик, И. Е. Юрчук, О. М. Филиппова, Т. Н. Лищенко, С. В. Егорова

Проблема антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, возникающих у пациентов, находящихся на лечении в стационарах хирургического профиля, является актуальной и требует досконального знания спектра циркулирующих штаммов микроорганизмов и изменений профиля их антибиотикорезистентности в условиях лечебных учреждений. Обнаружение резистентных штаммов микроорганизмов требует коррекции эмпирической антимикробной терапии и системы профилактических и противозидемических мероприятий.

Цель работы – провести ретроспективный анализ циркуляции и изменения антибиотикорезистентности клинически значимых возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний пациентов, находившихся на лечении в стационарах хирургического профиля КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» Запорожского городского совета (КНП «МБЭ и СМП» ЗГС) в 2013–2019 гг.

Материалы и методы. По данным отчетной документации проведен анализ результатов бактериологических исследований клинических образцов, полученных от больных, находившихся на лечении в отделениях хирургического профиля КНП «МБЭ и СМП» в период с 2013 по 2019 г. Определены приоритетные возбудители гнойно-воспалительных состояний больных и основные тенденции в изменении резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Результаты. Ретроспективно установлено: за указанный период исследован 21 301 клинический образец и выделены 21 369 штаммов условно-патогенных микроорганизмов. Основные возбудители гнойно-воспалительных заболеваний: штаммы *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*. Удельный вес энтерококков был значительно больше, чем других микроорганизмов. Чувствительность этих штаммов к антибиотикам подвергалась ежегодным изменениям. За последние годы значительно снизилось количество ванкомицинрезистентных энтерококков (с 4 % до 1 %), однако значительно возросло число метициллинрезистентных стафилококков (с 42 % до 82 %). Увеличилось количество эшерихий и клебсиелл, резистентных к цефтриаксону (с 49 % до 60 % и с 54 % до 63 % соответственно) и гентамицину (с 46 % до 57 % и с 47 % до 56 % соответственно). 90 % штаммов ацинетобактерий оказались устойчивыми к фторхинолонам и карбапенемам, 80 % – к амикацину и гентамицину. 80 % культур псевдомонад были нечувствительными к действию цефтазидима, цефепима, карбапенемов, 90 % – к действию фторхинолонов, 60 % – к действию аминогликозидов.

Выводы. Проведение мониторинга циркуляции основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний с определением спектра резистентности выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам – один из этапов обоснования эмпирической антибактериальной терапии в пределах больницы.

Ключевые слова: резистентность микроорганизмов к антибиотикам, воспаление, нагноение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С.271–277

Найактуальніша проблема сучасної медицини – розвиток гнійно-запальних захворювань у пацієнтів, які перебувають на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю. На жаль, незважаючи на вдосконалення системи профілактичних заходів, хірургічні інфекції посідають одне зі значущих місць у структурі інфекційно-запальної патології [1–9]. Збудниками, що домінують, є грампозитивні бактерії, як-от *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*,

які належать до представників природних біотопів людини, але вони здатні до транслокації та ендогенного інфікування. Інфекції сечовивідних шляхів, сепсис, ендокардит, інфекційно-запальні ураження м'яких тканин, зокрема післяопераційних та опікових ран, інтраабдомінальні інфекції – далеко не весь перелік патологічних станів, які можуть бути зумовлені цими видами мікроорганізмів [1,2]. За даними різних авторів, частота гнійно-запальних

інфекцій, зумовлених золотистим стафілококом, варіює від 35,9 % до 50,3 % і 67,2 %, а в дитячих стаціонарах питома вага *S. aureus* у мікрофлорі ран становить 57,5 % [3–8]. Фекальний ентерокок – причина розвитку гнійної нозокоміальної інфекції в 1,9–7,0 % випадків у дитячих стаціонарах і 14,8–19,0 % у стаціонарах хірургічного профілю для дорослих [2,7–9]. Особливе занепокоєння викликає стійкість нозокоміальних штамів стафілококів, ентерококів до більшості груп антибіотиків. Наприкінці 1990-х років важливого значення у розвитку складних форм госпітальної інфекції набувають метицилінрезистентні *S. aureus* (MRSA) та ванкомицинорезистентні *E. faecalis* (VRE). Часто MRSA – збудники ангіогенного сепсису, ендокардиту після протезування клапанів, генералізованої ранової інфекції, а VRE – причина розвитку уросепсису, ангіогенного сепсису, ендокардиту [2].

Не менше значення в розвитку гнійно-запальних інфекцій мають такі грамнегативні мікроорганізми, як ентеробактерії, а також бактерії, що не ферментують глюкозу (НФГНБ). Серед представників першої групи необхідно відзначити *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, частота виділення яких в окремих стаціонарах коливається від 3,8 % до 9,6 % та від 0,5 % до 16,4 % відповідно. НФГНБ, як правило, представлені двома видами: *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. Питома вага псевдомонад у більшості стаціонарів становить 1,65–7,60 %, але цей показник суттєво збільшується при дослідженні бойових (15,00 %) та опікових ран (12,82 %) [4,5,7,9]. *Acinetobacter baumannii* (аналогічно до попередніх даних) виділяють з ран у 0,1–5,7 % клінічних випадків, але ці бактерії частіше виявляють у хворих із бойовими пораненнями (53 %) та у пацієнтів з опіковою хворобою (до 25 %) [4,5,7,9]. Більшість гнійно-запальних інфекцій, що викликані цими бактеріями, – результат активації ендогенної флори, а саме здатності *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii* залишати звичний для них біотоп кишківника й транслюкуватися в інші екологічні ніші [1,10–12]. Здатність цих бактерій мігрувати, виживати в несприятливих умовах, обмінюватися генетичною інформацією щодо розвитку антибіотикорезистентності призводить до поширення «агресивних» штамів, що спричиняє розвиток важких інфекцій. Такі штами, як правило, резистентні до кількох груп антибактеріальних препаратів, що істотно ускладнює терапію й вибір антибіотиків для емпіричної терапії [4,8]. За даними фахової літератури, найвищий рівень резистентності має *A. baumannii*, 75 % ізолятів *P. aeruginosa* характеризуються резистентністю до основних класів антибактеріальних препаратів, а ентеробактерії набувають майже 100 % резистентності до цефалоспоринів, фторхінолонів [9]. Тому вкрай важливий мікробіологічний моніторинг у стаціонарах хірургічного профілю для визначення основного спектра збудників гнійно-запальних захворювань і вивчення чутливості виділених штамів до антибіотиків.

Мета роботи

Здійснити ретроспективний аналіз циркуляції та зміни антибіотикорезистентності клінічно значущих збудників гнійно-запальних захворювань пацієнтів, які перебували на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради у 2013–2019 рр.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати бактеріологічних досліджень 21 301 клінічного зразка (кров, ліквор, ексудат ран, ексудат черевної порожнини та грудної клітки, промивні води бронхів, жовч, сечу, секрет передміхурової залози), що взяли у хворих, які перебували на лікуванні в урологічному, торакальному, опіковому, ортопедо-травматологічному та трьох хірургічних відділеннях, а також у відділеннях інтенсивної терапії, щелепно-лицьовій хірургії та нейрохірургії КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради (КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР) у період з 2013 до 2019 р. Посів, культивування, виділення чистої культури збудників виконали за загальноприйнятими методиками. Умовно-патогенні мікроорганізми ідентифікували за довідником Берджі з бактеріологічної систематики (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1994). Визначення чутливості клінічних ізолятів бактеріальних культур здійснили диско-дифузійним методом, використовуючи середовище Мюллера–Гінтона та набори стандартних дисків з антибіотиками виробництва HiMedia (Індія). Резистентність штамів, що виділені у 2013–2017 рр., оцінювали за методичними рекомендаціями «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок»). Для визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів, що виділені у 2018–2019 рр., використовували щорічні протоколи EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 9.0). Внутрішній контроль якості досліджень антибіотикочутливості здійснили, використовуючи міжнародні референс-штами *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922.

Результати дослідження опрацювали, застосувавши комп'ютерне забезпечення WHONET 5.6.

Результати

За період 2013–2019 рр. бактеріологічним методом виділили й вивчили 21 369 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Виділяли грампозитивні (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, умовно-патогенні *Corynebacterium spp.*, гриби роду *Candida*), і грамнегативні (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, представники родини *Enterobacteriaceae*, як-от *Providencia spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*) бактерії. У 61 %

Таблиця 1. Питома вага клінічно значущих штамів у структурі всіх збудників гнійно-запальних інфекцій (2013–2019 рр.)

Рік	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Назва штаму	Кількість виділених культур, %						
<i>E. faecalis</i>	13,7	16,1	18	13,4	15,3	14,6	14,3
<i>S. aureus</i>	5,4	8,5	7	8,2	7,9	6,6	7,2
<i>A. baumannii</i>	9,1	8,2	11,5	5,5	6,5	6	5,8
<i>P. aeruginosa</i>	8,1	8,1	7,2	9,7	6,6	8,2	9,4
<i>E. coli</i>	9,4	11,3	12,3	9,6	9,1	8,6	8,3
<i>K. pneumoniae</i>	3,5	3,9	5,5	4,7	6,9	8,6	7,7

досліджень збудники виділялися в монокультурі, в інших випадках висівали мікробні асоціації ентеробактерій із псевдомонадами або ацинетобактерами. Відзначимо, що у 18 % випадків під час бактеріологічного дослідження клінічних зразків відсутнє зростання мікроорганізмів. З-поміж 37 різноманітних видів мікроорганізмів, що виділили за цей період, найбільшу питому вагу становили *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (табл. 1).

Частота виявлення *E. faecalis* коливалась у різні роки від 18,0 % (2015 р.) до 14,3 % (2019 р.), починаючи з 2016 р., зафіксовано незначне зменшення питомої ваги ентерококів, але вони залишаються провідним етіофактором у структурі збудників гнійно-запальних захворювань. За останні 5 років суттєво зменшилася кількість ванкомицин-резистентних ентерококів – з 13–15 % (2013–2014 р.) до 1 % (2019 р.), але щороку виділяють майже 80 % культур, резистентних до фторхінолонів і карбапенемів (рис. 1).

Викликає занепокоєння факт стрімкого зростання кількості метицилінрезистентних стафілококів. Починаючи з 2017 р., визначають збільшення виділення MRSA – майже на 20 % щорічно, а питома вага штамів *S. aureus* не зазнає значущих змін. За останні 2 роки 75 % стафілококів, що виділені від пацієнтів із хірургічною патологією, мають резистентність до фторхінолонів.

P. aeruginosa та *A. baumannii* – основні представники НФГНБ, що виділяють від хворих у хірургічних стаціонарах лікарні. У 60–70 % ці збудники виділяють із гнійного ексудату ран. Серйозною проблемою є розвиток у хворих бактеріємії, що в 20 % випадків зумовлені ацинетобактером, у 3 % – синьогнійною паличкою. Всі штами *A. baumannii*, що виділені від наших хворих у 2013–2019 рр., були нечутливими до дії цефтазидиму, цефепіму. Така тенденція визначена в багатьох країнах світу, тому, за рекомендаціями EUCAST, починаючи з 2017 р., чутливість ацинетобактерів до цих антибіотиків не вивчають. За результатами наших досліджень, 90 % штамів *A. baumannii* мали резистентність до фторхінолонів і карбапенемів, 80 % – до амікацину та гентаміцину. В останні 2 роки спостерігали зростання кількості *P. aeruginosa*, резистентних до цефтазидиму, цефепіму. Нині 80 % культур псевдомонад нечутливі до цих антибіотиків, а також до дії карбапенемів, 90 % культур резистентні до фторхінолонів, 60 % – до аміноглікозидів.

За результатами досліджень визначили, що кількість виділених *E. coli* з кожним роком зменшується, але зростає питома вага *K. pneumoniae* у структурі інфекцій, що зумовлені ентеробактеріями. Такі зміни супроводжуються збільшенням кількості штамів, резистентних до

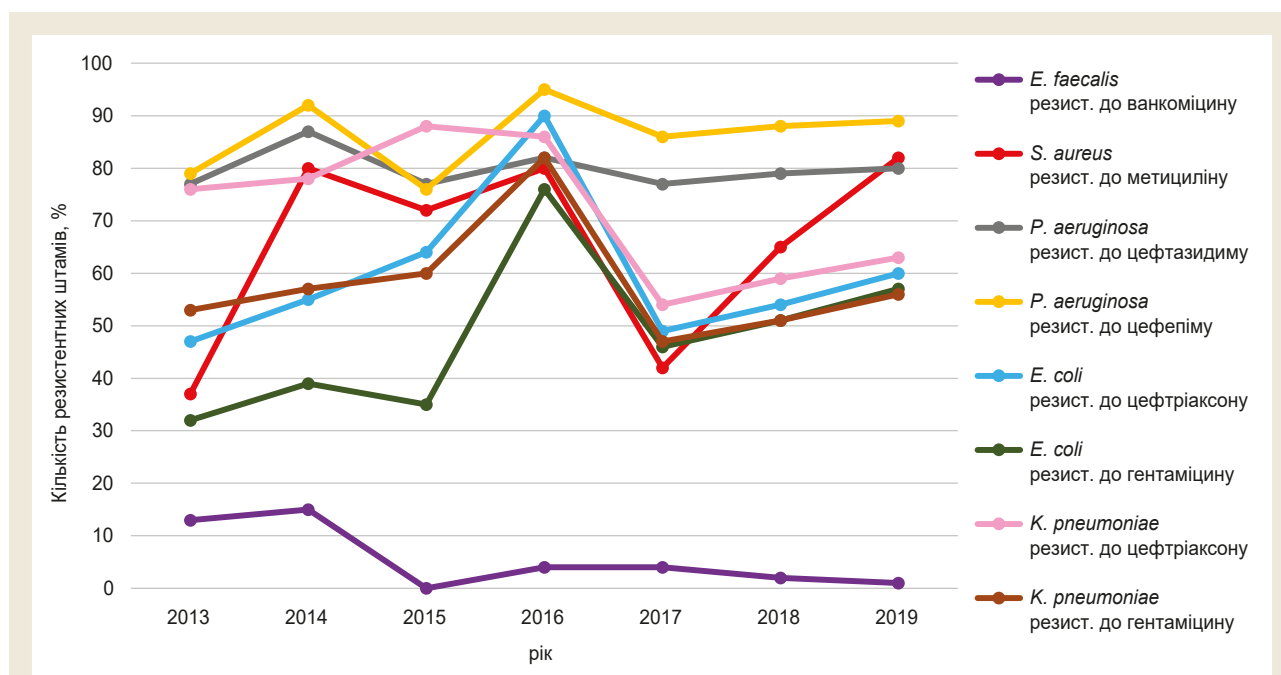


Рис. 1. Динаміка зміни резистентності значущих збудників гнійно-запальних інфекцій (2013–2019 рр.).

аміноглікозидів і цефалоспоринів. Починаючи з 2016 р., питома вага нечутливих до цих препаратів ешерихій зросла майже на 20 %, клебсієл – майже на 10 %, і кожен другий штам нині резистентний до цефалоспоринів III–IV покоління.

Аналіз даних показує: актуальність інфекцій, що пов'язані з мультирезистентними штамми *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, зростає з кожним роком, а це має негативний вплив на ефективність антибактеріальної терапії захворювань, які зумовлені цими мікроорганізмами.

Обговорення

Результати моніторингу циркуляції збудників гнійно-запальних захворювань і вивчення антибіотикорезистентності цих штамів набуває важливого значення під час призначення емпіричної антибактеріальної терапії. Чутливість патогенів до антибіотиків відіграє вирішальну роль у лікуванні гнійно-запальних захворювань незалежно від їхньої локалізації.

Ретроспективний аналіз дав можливість визначити пріоритетні патогени гнійно-запальних захворювань, вивчити їхні біологічні властивості та виявити, як змінилась чутливість цих бактерій до антибіотиків. Встановили, що найбільш поширеними збудниками гнійно-запальних захворювань у хворих хірургічного стаціонару КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР є *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*. Здатність цих мікроорганізмів мігрувати зі звичайних біотопів у кров та різні органи призводить до розвитку септичних станів або гнійно-запальних захворювань у пацієнтів зі зниженими захисними властивостями організму.

Відомо, що хворі можуть бути носіями MRSA, VRE та грамнегативних мікроорганізмів, що мають бета-лактамази розширеного спектра. Такі носії стають епідеміологічно небезпечними під час перебування в хірургічному стаціонарі. Досвід європейських країн показує, що одним із ланцюгів профілактики розвитку гнійно-запальних станів у хворих є раннє (до проведення операційних втручань) виявлення носійства антибіотикорезистентних бактерій [13,14]. Результати досліджень дають можливість корегувати емпіричну антибіотикотерапію. На жаль, передопераційне бактеріологічне обстеження хворих хірургічних стаціонарів для виявлення носійства резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів нині не здійснюють. Не менше значення мають антибіотикорезистентні штами, що циркулюють в умовах хірургічних стаціонарів і зумовлюють появу нозокоміальних інфекцій.

Інфекційні ускладнення, що зумовлені резистентними стафілококами, ентерококами, ентеробактеріями та НФГНБ, є складною проблемою сучасної хірургії, не тільки стаціонара КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР, але й майже всіх лікувально-профілактичних закладів багатьох країн світу. На відміну від клінік, де найбільшу питому вагу становить *S. aureus*, у цьому стаціонарі превалює

E. faecalis, а частота виявлення інших збудників гнійно-запальних інфекцій майже збігається з таким в інших медичних закладах, що надають хірургічну допомогу.

Відбувається зміна профілю резистентності збудників: зменшується кількість VRE, зростає кількість MRSA й полірезистентних до антибіотиків ентеробактерій і НФГНБ. Тенденції до збільшення кількості антибіотиконечутливих збудників характерні для багатьох лікувальних закладів, але кожний стаціонар – окрема екологічна ніша зі своїм мікробіоценозом, який залежить від багатьох факторів. Виявлення та вивчення біологічних властивостей кожного представника такого біоценозу зумовлює успіх лікування, профілактики будь-якого гнійно-запального захворювання.

На жаль, обмежені можливості стандартних методів дослідження звичайної лабораторії унеможливають виявлення багатьох збудників, серед них є форми мікроорганізмів, що не культивуються або погано культивуються. Здебільшого це представники кишкової мікрофлори людини або мікрофлори зовнішнього середовища, що можуть бути виявлені за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження, зокрема ПЛР. Серед таких форм мікроорганізмів є представники родин *Clostridiaceae* (*C. sordelii*, *C. baratii*, *C. sphenoides*), *Peptostreptococcus spp.* та *Propionibacterium spp.* Зазвичай їх виділяють у мікробних асоціаціях зі звичайними *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* [5]. В умовах нашої лабораторії щороку бактеріологічне дослідження 15–18 % зразків клінічного матеріалу не дають позитивного результату.

Складність, а часто і неможливість виявлення звичайними методами певних категорій бактерій через їхні біологічні властивості та наявність у мінімальній кількості в досліджуваному матеріалі може призвести до похибок у діагностиці, а отже і до зниження ефективності лікування. Вдосконалення профілактики та лікування гнійно-запальних інфекцій потребує розроблення та впровадження нових сучасних діагностичних алгоритмів, що спрямовані на своєчасне виявлення збудників і всебічне вивчення їхніх біологічних властивостей.

Висновки

1. За результатами моніторингу збудників гнійно-запальних захворювань встановили спектр провідних видів мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*.

2. Кількість ванкоміцинрезистентних ентерококів у структурі збудників зменшилася з 15 % до 1 % за останні 5 років, але з 2017 р. неухильно зростає кількість метицилінрезистентних стафілококів.

3. НФГНБ та ентеробактерії, що виділяють від хворих, мають високу резистентність до аміноглікозидів, цефалоспоринів, фторхінолонів.

4. Результати дослідження дають можливість обґрунтовано підходити до емпіричного призначення антибактеріальної терапії в межах лікарні.

Перспективи подальших досліджень. Результати вказують на перспективність розроблення нових діагностичних алгоритмів ідентифікації та моніторингу полірезистентних мікроорганізмів для вдосконалення профілактики, лікування гнійно-запальних і септичних процесів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Кирик Д. Л., д-р мед. наук, зав. каф. мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Юрчук І. Є., бактеріолог другої кваліфікаційної категорії, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.
Філіппова О. М., лікар-бактеріолог вищої кваліфікаційної категорії, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.
Ліщенко Т. М., лікар-бактеріолог вищої кваліфікаційної категорії, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.
Єгорова С. В., лікар-бактеріолог першої кваліфікаційної категорії, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.

Information about authors:

Polishchuck N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kyryk D. L., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control, P. L. Shupik National medical academy of post-graduate education, Kyiv, Ukraine.
Yurchuk I. Ye., Bacteriologist of the Second Qualification Category, KNE "Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine", Zaporizhzhia, Ukraine.
Filipova O. M., Doctor Bacteriologist of the Highest Qualification Category, KNE "Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine", Zaporizhzhia, Ukraine.
Lisichenko T. M., Doctor Bacteriologist of the Highest Qualification Category, KNE "Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine", Zaporizhzhia, Ukraine.
Yehorova S. V., Doctor Bacteriologist of the First Qualification Category, KNE "Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine", Zaporizhzhia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Поліщук Н. Н., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Кирик Д. Л., д-р мед. наук, зав. каф. мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю, Національна медична академія післядипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Юрчук И. Е., бактеріолог второй квалификационной категории, КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС, г. Запорожье, Украина
Филиппова Е. Н., врач-бактериолог высшей квалификационной категории, КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС, г. Запорожье, Украина.
Ліщенко Т. Н., врач-бактериолог высшей квалификационной категории, КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС, г. Запорожье, Украина.
Єгорова С. В., врач-бактериолог первой квалификационной категории, КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС, г. Запорожье, Украина.

Список літератури

- [1] Перетятко О. Г. Роль ентерококків у виникненні нозокоміальних інфекцій (огляд літератури). *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. № 4. С. 22-27.
- [2] Палковский О. Л., Алексеева, Л. А. Шиманов И. С. Проблемы терапии нозокомиальной энтерококковой инфекции (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. № 4. С. 4-8.
- [3] Фадеев С. Б. Клинико-бактериологические особенности гнойно-некротических процессов мягких тканей стафилококковой этиологии у больных сахарным диабетом II типа и пациентов, не страдающих диабетом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6. <https://doi.org/10.17513/spno.28350>
- [4] Назарчук О. А. Антисептики: сучасна стратегія боротьби зі збудниками інфекційних ускладнень. *Клінічна хірургія*. 2016. № 9. С. 59-62.
- [5] Щуплова Е. А., Фадеев С. Б. Изучение видового состава микрофлоры очагов гнойно-воспалительных процессов с использованием разных методических подходов. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*. 2016. № 2. С. 1-8.
- [6] Аналіз моніторингового дослідження антибіотикорезистентності збудників гнійно-запальних процесів м'яких тканин / А. П. Превар, А. В. Крижановська, В. О. Радіонов, В. М. Мруг. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22, № 2. С. 285-288. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(2\)-10](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-10)
- [7] Основные возбудители гнойно-воспалительных осложнений у больных с заболеваниями почек из отделения реанимации и интенсивной терапии краевой клинической больницы № 1 / С. А. Бабичев, М. В. Архипенко, Е. Э. Адонина и др. *Кубанский научно-медицинский вестник*. 2017. № 2. С. 18-20. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-18-20>
- [8] Спахи О. В., Пахольчук А. П. Особенности бактериологического спектра инфицированных и гнойных ран у детей. *Современная педиатрия*. 2016. № 4. С. 120-123. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.76.120>
- [9] Мікрофлора бойових ран кінцівок, які одержані в ході антитерористичної операції, у поранених, що проходили лікування у ВМКЦ ЦР м. Вінниця / В. М. Кондратюк, Г. Л. Богуш, О. О. Фомін та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2016. № 2. С. 80-83.
- [10] Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология / А. В. Лазарева, И. В. Чеботарь, О. А. Крыжановская и др. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015. Т. 17, № 3. С. 170-186.
- [11] Бондаренко В. М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*. 2013. № 3. С. 1-21.
- [12] Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства / И. В. Чеботарь, А. В. Лазарева, Я. К. Масалов и др. *Вестник ПАНМ*. 2014. № 9-10. С. 39-50. <https://doi.org/10.15690/vram.v69i9-10.1130>
- [13] Preoperative screening for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing general thoracic surgery / Y. Mizuno, K. Shirahashi, H. Yamamoto et al. *Journal Rural Medicine*. 2019. Vol. 14, Iss. 1. P. 73-77. <https://doi.org/10.2185/jrm.2987>
- [14] Web Appendix 4. Summary of a systematic review on screening for extended spectrum beta-lactamase and the impact on surgical antibiotic prophylaxis. *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection*. World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/gpsc/appendix4.pdf?ua=1>

References

- [1] Peretyatko, E. G. (2013). Rol enterokokiv u vynyknenni nozokomialnykh infektsii (ohliad literatury) [Role of enterococci in the occurrence of nosocomial infections]. *Annals of Mechnikov Institute*, (4), 22-27. [in Ukrainian].
- [2] Palkovsky, O. L., Alekseyeva, L. A., & Shimanov, I. S. (2015). Problemy terapii nozokomial'noi enterokokkovoi infektsii (obzor literatury) [The problems of therapy of nosocomial enterococcal infection (literature review)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, (4), 4-8. [in Russian].
- [3] Fadeev, S. B. (2018). Kliniko-bakteriologicheskie osobennosti gnoino-nekroticheskikh protsessov myagkikh tkanei stafilocokkovoi etiologii u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa i patsientov, ne stradayushchikh diabetom [Clinical and bacteriological features of purulent-necrotic processes of soft tissues of staphylococcal etiology

- in patients with type ii diabetes mellitus and non-diabetic patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (6). [in Russian]. <https://doi.org/10.17513/spno.28350>
- [4] Nazarchuk, O. A. (2016). Antyseptyky: suchasna stratehiia borotby si zbudnykamy infektsiinyh uskladnen [Antiseptics: modern strategy of struggle with causing agents of the infection complications]. *Klinichna khirurgiia*, (9), 59-62. [in Ukrainian].
- [5] Shchuplova, E. A., & Fadeev, S. B. (2016). Izuchenie vydovoho sostava mikroflory ochagov hnoyno-vospalytel'nykh protsesiv s ispolzovaniem raznykh metodycheskih podkhodov [The study of species composition of microflora focal inflammatory processes using different methodological approaches]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*, (2), 1-8. [in Russian].
- [6] Prevar, A. P., Kryzhanovskaya, A. V., Radionov, V. A., & Mrug, V. M. (2018). Analiz monitorynhovoho doslidzhennia antybiotyko-rezystentnosti zbudnykiv hniino-zapal'nykh protsesiv miakykh tkanyn [Analysis of the monitoring study of the antibiotic-resistance of the agents of purulent-inflammatory processes of soft tissue]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 22(2), 285-288. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(2\)-10](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-10)
- [7] Babichev, S. A. Arhipenko, M. V., Adonina, E. A., Malysheva, T. V., Vyatkina, G. G., Krolichenko, T. P., Seyuhova, F. S., Kachanova, O. A., & Naumov G. N. (2017). Osnovnye vozбудiteli gnoino-vospalitel'nykh oslozhenii u bol'nykh s zabolevaniyami pochek iz otdeleniya reanimatsii i intensivnoi terapii kraevoi klinicheskoi bol'nitsy № 1 [The basic agents of pyoinflammatory complications in patients with kidney disease from the department of resuscitation and intensive therapy regional clinical hospital № 1]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, (2), 18-20. [in Russian]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-18-20>
- [8] Spakhi, O. V., & Paholchuk, A. P. (2016). Osobennosti bakteriologicheskogo spektra infitsirovannykh i gnoinykh ran u detei [Features bacteriological spectrum infected and purulent wounds in children]. *Sovremennaya pediatriya*, (4), 120-123. [in Russian]. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.76.120>
- [9] Kondratyuk, V. M., Bogush, G. L., Fomin, A. A., Tomchuk, S. V., & Bektemirova, R. M. (2016). Mikroflora boiovykh ran kintsivok, yaki oderzhani v khodi antyterrorystychnoi operatsii, u poranenykh, shcho prokhydyly likuvannia v VMKC CR Vinnytsia [The microflora of combat wounds of limbs obtained in the course of the antiterrorist operation, in the wounded treated in Vinnitsa MMCC CR]. *Kharkivska khirurgichna shkola*, (2), 80-83. [in Ukrainian].
- [10] Lazareva, A. V., Tchebotar, I. V., Kryzhanovskaya, O. A., Tchebotar, V. I., & Mayanskiy, N. A. (2015). Pseudomonas aeruginosa: patogennost', patogenez i patologiya [Pseudomonas aeruginosa: Pathogenicity, Pathogenesis and Diseases]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 17(3), 170-186. [in Russian].
- [11] Bondarenko, V. M. (2013). Mekhanizmy translokatsii bakterialnoy autoflory v razvitii endogennoy infektsii [Mechanisms of a translocation of bacterial authorflora in de-velopment of endogenous infections]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*, (3), 1-21. [in Russian].
- [12] Chebotar, I. V., Lazareva, A. V., Masalov, Ya. K., Mikhailovich, V. M., & Mayanskiy, N. A. Acinetobacter: mikrobiologicheskiye, patogeneticheskiye i rezistentniye svoystva [Acinetobacter: Microbiological, Pathogenetic and Resistant Properties]. *Vestnyk rossyyskoy akademii medytynskyykh nauk*, 2014, (9-10), 39-50. [in Russian]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>
- [13] Mizuno, Y., Shirahashi, K., Yamamoto, H., Matsumoto, M., Miyamoto, Y., Komuro, H., Doi, K., & Iwata, H. (2019). Preoperative screening for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing general thoracic surgery. *Journal of rural medicine : JRM*, 14(1), 73-77. <https://doi.org/10.2185/jrm.2987>
- [14] World Health Organization. (2018). Web Appendix 4. Summary of a systematic review on screening for extended spectrum beta-lactamase and the impact on surgical antibiotic prophylaxis. In *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection*. <https://www.who.int/gpsc/appendix4.pdf?ua=1>



Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

М. А. Аніщенко*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити основні напрями розвитку законодавства України у сфері охорони здоров'я, виявити проблеми реформування цього законодавства, окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали та методи. Протягом дослідження проаналізували нормативно-правову базу України. Використали методи аналізу та синтезу, порівняльно-правовий і структурно-системний методи.

Результати. Основними тенденціями сучасного реформування законодавства у сфері охорони здоров'я є такі напрями його розвитку: зміна концепції фінансування закладів охорони здоров'я, діджиталізація сфери охорони здоров'я, удосконалення системи трансплантації анатомічних матеріалів людині, зміна вимог до професійних компетентностей керівних працівників закладів охорони здоров'я, підвищення впливу громадськості у сфері охорони здоров'я, підвищення доступності пацієнтам лікарських засобів і компонентів крові, посилення антикорупційних вимог до закладів охорони здоров'я. Крім того, зроблена спроба запровадження лікарського самоврядування.

Висновки. Незважаючи на загалом позитивні тенденції реформування законодавства про охорону здоров'я, виникають деякі проблеми його трансформації, що потребують невідкладного вирішення на законодавчому рівні.

Так, під час реформування фінансового законодавства у сфері охорони здоров'я необхідно пам'ятати про норми Конституції України, які затверджують: наявна мережа закладів охорони здоров'я не може бути скорочена. Крім того, необхідно розробити пакет змін у законодавство, яким чітко регламентувати здійснення лікувально-діагностичної роботи наукових і науково-педагогічних працівників закладів вищої (післядипломної) медичної освіти та медичних науково-дослідних установ в умовах сучасної трансформації охорони здоров'я, адже така робота є необхідною умовою забезпечення освітнього та наукового процесів.

Необхідно також розширити впровадження діджиталізації в охорону здоров'я, зокрема для фіксації актів волевиявлення, що є дуже актуальним у контексті надання інформованої згоди на медичне втручання пацієнтом або його законним представником.

Вважаємо, що в сучасних умовах розвитку медичної освіти недоцільним є надання доступу до медичних професій на підставі рішення органів медичного самоврядування.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

M. A. Anishchenko

The purpose of the research – to study the basic development directions of the legislation of Ukraine in the field of health care, to identify problems of reformation of the above legislation, to outline ways of their solution.

Materials and methods. Regulatory framework of Ukraine, method of analysis, method of synthesis, comparative-legal method, structural-system method.

Results. The main tendencies of the current reform of the legislation in the field of health care are the following directions of its development: change of the concept of financing of health care institutions, the digitization of the health care sphere, improvement of the system of transplantation of anatomical materials to a person, change of requirements to the professional competencies of executives of health care institutions. Increase public health impact, increase access to medicines and blood components for patients, increase anti-corruption requirements for healthcare facilities. In addition, there is an attempt to introduce self-government.

Conclusions. In spite of the positive tendencies in the overall reform of the health care legislation, there are some problems with its transformation, which need urgent resolution at the legislative level.

Thus, when reforming the financial legislation in the field of health care, it is necessary to remember the norms of the Constitution of Ukraine, which say that the current network of health care institutions cannot be reduced. In addition, it is necessary to develop a package of amendments to the legislation, which should clearly regulate the implementation of medical and diagnostic work of scientific

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207205>

УДК: 34:614.2]-048.35
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207205](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207205)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 278–287

Ключові слова: реформа фінансування охорони здоров'я, діджиталізація, трансплантація, безперервний професійний розвиток лікарів, доступність лікарських засобів, посилення антикорупційних вимог, лікарське самоврядування.

*E-mail: amakpu@ukr.net

Надійшла до редакції: 28.01.2020 // Після доопрацювання: 31.01.2020 // Прийнято до друку: 07.02.2020

and scientific-pedagogical workers of institutions of higher (postgraduate) medical education and medical research institutions in the conditions of modern healthcare transformation, because such work is a prerequisite for ensuring educational and scientific processes.

There is also a need to expand the introduction of health digitization, including for the purpose of fixing acts of will, which is very relevant in the context of providing informed consent to medical intervention by a patient or his legal representative.

In addition, we believe that in the current conditions of development of medical education, the granting of access to the medical professions based on the decisions of medical self-government bodies is inappropriate.

Key words: health care reform, digitization, transplantation, continuing medical education, availability of medicines, strengthening of anti-corruption requirements, professional autonomy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 278–287

Основные тенденции современного реформирования законодательства Украины в сфере здравоохранения

М. А. Анищенко

Цель работы – исследовать основные направления развития законодательства Украины в сфере здравоохранения, установить проблемы реформирования указанного законодательства, наметить пути их решения.

Материалы и методы. В ходе исследования изучили нормативно-правовую базу Украины. Используются методы анализа и синтеза, сравнительно-правовой и структурно-системный методы.

Результаты. Основные тенденции современного реформирования законодательства в сфере здравоохранения – такие направления его развития: изменение концепции финансирования учреждений здравоохранения, диджитализация сферы здравоохранения, усовершенствование системы трансплантации анатомических материалов человека, изменение требований к профессиональной компетенции руководящих работников учреждений здравоохранения, увеличение влияния общественности в сфере здравоохранения, повышение доступности пациентам лекарственных препаратов и компонентов крови, усиление антикоррупционных требований к учреждениям здравоохранения. Кроме того, сделана попытка учреждения врачебного самоуправления.

Выводы. Несмотря на в целом позитивные тенденции реформирования законодательства в сфере здравоохранения, возникают некоторые проблемы в его трансформации, которые требуют неотложного решения на законодательном уровне.

При реформировании финансового законодательства в сфере здравоохранения необходимо помнить о нормах Конституции Украины, которыми установлено: действующая сеть учреждений здравоохранения не может быть сокращена. Кроме того, необходимо разработать пакет изменений в законодательство, которые четко регламентируют осуществление лечебно-диагностической работы научных и научно-педагогических работников учреждений высшего (последипломного) медицинского образования и медицинских научно-исследовательских учреждений в условиях современной трансформации здравоохранения, ведь такая работа – необходимое условие обеспечения образовательного и научного процессов.

Необходимо также расширить внедрение диджитализации в здравоохранение, в том числе для фиксации актов волеизъявления, что очень актуально в контексте предоставления информированного согласия на медицинское вмешательство пациентом или его законным представителем.

Считаем, что в современных условиях развития медицинского образования нецелесообразно предоставление доступа к медицинским профессиям на основании решений органов медицинского самоуправления.

Ключевые слова: реформа финансирования здравоохранения, диджитализация, трансплантация, непрерывное профессиональное развитие врачей, доступность лекарственных препаратов, усиление антикоррупционных требований, врачебное самоуправление.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 278–287

Останнім часом сфера охорони здоров'я перебуває у стадії перманентної трансформації, що ґрунтується на фундаментальному реформуванні законодавства, що регулює цю сферу суспільного буття. Для науки важливо проаналізувати основні тенденції реформування названого законодавства, визначивши його головні ознаки та напрями впливу на суспільні відносини для оцінювання ефективності характеру регулювального впливу та в разі необхідності окреслення шляхів удосконалення правового регулювання цих правовідносин у сфері охорони здоров'я.

Основні напрями реформування законодавства у сфері охорони здоров'я досліджували С. Стеценко, В. Стеценко, І. Сенюта, О. Солдатенко, А. Мусієнко, Я. Радиш, Д. Карамішев, О. Алексєєв, Ю. Сізінцова тощо. Однак через постійні зміни законодавства в цій сфері та транс-

формацію охорони здоров'я необхідне продовження наукових досліджень для усунення пробілів у праві й удосконалення регулювання цих правовідносин.

Мета роботи

Дослідити основні напрями розвитку законодавства України у сфері охорони здоров'я, виявити проблеми реформування цього законодавства, окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження проаналізували нормативно-правову базу України. Використали методи аналізу та синтезу, порівняльно-правовий і структурно-системний методи.

Результати

На думку Т. Миськевича, Конституція України визнає життя та здоров'я громадян найвищою соціальною цінністю та проголошує державу гарантом забезпечення, утвердження прав і свобод людини. Але наявна тенденція до погіршення стану медичної системи у країні створює дедалі більші проблеми для реалізації задекларованого права людини на отримання медичної допомоги в нашій державі [1].

В. Долот вважає, що одним із пріоритетних напрямів реформування системи охорони здоров'я України є запровадження обов'язкового державного медичного страхування. Вибір цього курсу для виходу галузі з системної кризи має визначити основні перспективи національної моделі розвитку системи охорони здоров'я в Україні [2].

На думку О. Корнійчука, для сучасних тенденцій функціонування системи охорони здоров'я характерна відсутність дієвих заходів щодо укладання необхідної нормативної бази з інтеграції практичної охорони здоров'я та медичної науки й освіти у створенні університетських клінік. До першочергових завдань належить розмежування відповідальності за організацію лікування та навчальної роботи [3].

В академічному тлумачному словнику української мови, слово «тенденція» тлумачиться як «напрямок розвитку чого-небудь» [4].

Наводимо основні напрями розвитку законодавства у сфері охорони здоров'я.

Змінилась концепція фінансування закладів охорони здоров'я. Система фінансування закладів охорони здоров'я, яка полягала у їхньому фактичному утриманні державою та органами місцевого самоврядування, трансформується в систему державних закупівель послуг з медичного обслуговування населення. Правовою основою такої трансформації стали Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [5], Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я» [6], постанова Кабінету Міністрів України від 18.12.2018 р. № 1117 «Деякі питання реалізації програми медичних гарантій для первинної медичної допомоги на 2020 рік» [7], постанова Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 р. № 410 «Деякі питання щодо договорів про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій» [8], наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» [9] тощо.

Говорячи про значення названих змін, необхідно відзначити, що і фахівці охорони здоров'я, і населення оцінюють їх по-різному. З одного боку, є значний соціально корисний результат реалізації названих нормативно-правових актів, що виявляється в підвищенні оплати праці медичного персоналу, задіяного в наданні первинної медичної допомоги, визначення чіткого

переліку послуг, що підлягають оплаті за програмою медичних гарантій, підвищення рівня персоналізації та зручності отримання медичної допомоги. З іншого боку, є негативні аспекти запровадження цих нормативно-правових актів: певні ознаки дискусійності на предмет відповідності ст. 49 Конституції України [10], скорочення мережі закладів охорони здоров'я, невисокий рівень якості та доступності медичної допомоги в сільській місцевості, скорочення медичного персоналу. Зазначимо також, що послуги із вторинної та третинної медичної допомоги за програмою медичних гарантій мають надаватися в Україні з квітня 2020 року, однак нормативно-правові акти щодо деталей їхньої реалізації досі не ухвалені.

Доволі цікавим є нещодавно ухвалений Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо невідкладних заходів у сфері охорони здоров'я» [11]. Його ухвалення продиктоване необхідністю підвищення ефективності реалізації сучасної реформи охорони здоров'я. Так, спрощено процедуру реорганізації закладів охорони здоров'я з установ у підприємства; в рамках співробітництва територіальних громад надано можливість утворювати заклади охорони здоров'я у формі спільних комунальних підприємств; дано визначення дефініції «госпітальний округ» та визначено обов'язок органів місцевого самоврядування щодо розвитку госпітального округу; підвищено стандарти оплати праці водіїв бригад екстреної медичної допомоги до рівня медичних працівників. Крім того, цим законом скасовано встановлене відповідно до приписів Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [5] обмеження для державних і комунальних закладів охорони здоров'я, що є надавачами послуг за програмою медичних гарантій, обсягу платних медичних послуг у 20 % від обсягу всіх наданих послуг; відкладено реалізацію державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій за усіма видами медичної допомоги до 1 квітня 2020 р.

Діджиталізація у сфері охорони здоров'я. Останні декілька років ознаменувалися стрімкою імплементацією цифрових комп'ютерних технологій у сферу охорони здоров'я. Правові засади цього процесу: Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [5], постанова Кабінету Міністрів України від 17.03.2017 р. № 152 «Про забезпечення доступності лікарських засобів» [12], постанова Кабінету Міністрів України від 19.03.2018 № 503 «Про затвердження Порядку вибору лікаря, який надає первинну медичну допомогу, та форми декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу» [13], постанова Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 р. № 410 «Про договори про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій» [8], постанова Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 р. № 411 «Деякі питання електронної системи охорони здоров'я» [14].

Законом України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [5] визначено, що електронна система охорони здоров'я – інформаційно-телекомунікаційна система, що забезпечує автоматизацію ведення обліку медичних послуг та управління медичною інформацією шляхом створення, розміщення, оприлюднення та обміну інформацією, даними та документами в електронному вигляді, до складу якої входять центральна база даних та електронні медичні інформаційні системи, між якими забезпечено автоматичний обмін інформацією, даними та документами через відкритий програмний інтерфейс. Постановою Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 р. № 411 передбачено, що в центральній базі ведуться такі реєстри: 1) Реєстр пацієнтів; 2) Реєстр декларацій про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу; 3) Реєстр суб'єктів господарювання у сфері охорони здоров'я; 4) Реєстр медичних спеціалістів; 5) Реєстр медичних працівників; 6) Реєстр договорів про медичне обслуговування населення; 7) Реєстр договорів про реімбурсацію [14].

На основі електронної системи охорони здоров'я розроблено зручні для пацієнтів та інших учасників правовідносин в сфері охорони здоров'я інтернет-сервіси, за допомогою яких можна обрати лікаря та укласти з ним декларацію, виписати та отримати електронний рецепт на ліки, записатися на прийом до лікаря, укласти договір з Національною службою здоров'я України, здійснюється процес звітування за надані медичні послуги. Однак, на жаль, досі не діджиталізовано такий важливий процес для правового регулювання медичних правовідносин, як надання згоди на медичне втручання. Через цей пробіл у законодавстві отримання згоди є складною проблемою для лікарів, особливо за умови фізичної відсутності батьків поряд із дитиною.

Трансплантація органів. Законодавство про трансплантацію також розвивається динамічно. Нещодавно, а саме 20 грудня 2019 р. ухвалено Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, що регулюють питання трансплантації анатомічних матеріалів людині» [15], яким зроблено відповідні зміни в Кримінальний кодекс України, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [16], Закон України «Про поховання та похоронну справу» [17], «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» [18].

Цим законом надано право другому з подружжя або одному з близьких родичів ухвалювати рішення щодо передачі тіла чи анатомічних матеріалів померлого науковим або навчальним закладам, закладам охорони здоров'я, якщо це не суперечить волевиявленню померлого. Також законом уведено поняття єдиної державної інформаційної системи трансплантації органів і тканин, державної інформаційної системи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, потенційного донора гемопоетичних стовбурових клітин тощо. Крім того, законом наповнено новим змістом такі поняття, як бригада вилучення анатомічних матеріалів людини, діяльність, що пов'язана з трансплантацією, імплантація, трансплант-координатор.

Закон також значно розширив функції Міністерства охорони здоров'я України з питань державного управління трансплантацією. Зокрема, на МОЗ України покладено утворення спеціалізованої державної установи у сфері трансплантації органів, тканин і клітин, що здійснює організаційно-методичне керівництво закладами охорони здоров'я, що надають медичну допомогу із застосуванням трансплантації та/або здійснюють діяльність, пов'язану з трансплантацією, трансплант-координацією та вирішенням спорів.

Законом України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» [18] передбачено ст. 10, яка визначає участь громадськості (волонтерів) у діяльності, що пов'язана з трансплантацією. Цим законом забороняється реклама анатомічних матеріалів людини (крім соціальної реклами) для популяризації трансплантації анатомічних матеріалів людини, а також суттєво розширено межі міжнародного співробітництва з питань трансплантації анатомічних матеріалів людини, зокрема розширено коло суб'єктів такого співробітництва, до яких належать неприбуткові організації та установи, інші юридичні особи, які провадять діяльність, що пов'язана з трансплантацією анатомічних матеріалів людини.

Отже, названі зміни до законодавства спрямовані на удосконалення та забезпечення юридичних, організаційно-технічних і соціально-психологічних умов для широкого застосування трансплантації анатомічних матеріалів як інноваційного прогресивного методу лікування.

Зміна вимог до професійних компетентностей керівних працівників закладів охорони здоров'я. Основна проблема полягає в тому, що нині всі функції – і адміністративні, і медичні – в українських медзакладах виконує головний лікар. Це величезний масив роботи, який у багатьох розвинених країнах світу виконують два фахівці: генеральний директор займається ключовими адміністративними питаннями, а медичний директор курує всі медичні процеси. Такі кадрові рішення вже десятки років ефективно діють у всьому світі, зокрема в багатьох країнах-членах Європейського Союзу [1].

Міністерством охорони здоров'я України 31.10.2018 р. видано наказ № 1977 [19], яким затверджено Зміни до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я» (далі – Зміни). Зокрема, цими Змінами виключено кваліфікаційні характеристики таких посад для нових призначень після 01 січня 2019 р.: головний лікар закладу охорони різних територіальних рівнів і заступник головного лікаря з медсестринства. Натомість введено кваліфікаційні характеристики посад: генеральний директор (директор)/начальник (завідувач) закладу охорони здоров'я, заступник генерального директора (директора)/начальника (завідувача) закладу охорони здоров'я, медичний директор [19].

Як свідчить аналіз названих Змін, здобувачі цих посад повинні мати чималий обсяг правових компетентностей. Так, генеральний директор (директор)/начальник (завідувач) закладу охорони здоров'я крім іншого повинен

знати Конституцію України, закони, постанови, укази, розпорядження, рішення та інші нормативно-правові акти органів державної влади і місцевого самоврядування, які регулюють порядок діяльності закладу охорони здоров'я; податкове та екологічне законодавство; порядок укладення та виконання господарських і фінансових договорів, галузевих тарифних угод, колективних договорів і регулювання соціально-трудових відносин; трудове законодавство. Освітні вимоги до посади: до 01 січня 2022 р. – вища освіта за ступенем магістра спеціальності галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування» або «Право» або «Соціальні та поведінкові науки» або «Гуманітарні науки» або «Охорона здоров'я» та спеціалізацією «Організація і управління охороною здоров'я»; з 01 січня 2022 року – вища освіта за ступенем магістра спеціальності галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування» або «Охорона здоров'я» або «Право» або «Соціальні та поведінкові науки» або «Гуманітарні науки». У разі не управлінської освіти необхідна наявність вищої освіти (магістерський рівень) у галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування» (крім керівників закладів охорони здоров'я, які надають тільки первинну медичну допомогу) [19].

Заступник генерального директора (директора)/начальника (завідувача) закладу охорони здоров'я та медичний директор повинні також мати високі правові компетентності.

Підвищення впливу громадськості у сфері охорони здоров'я. Наприклад, обранню на посаду керівника закладу охорони здоров'я має передувати проходження конкурсного відбору, передбаченого постановою Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 р. № 1094 «Про затвердження Порядку проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я» [20]. Відповідно до цієї постанови, конкурс проводиться конкурсною комісією (яка діє постійно або для проведення окремого конкурсу), до складу якої входять у рівній кількості представники органу управління, представники трудового колективу відповідного закладу, обрані на загальних зборах трудового колективу, представники громадської ради органу управління або особи (за згодою), делеговані громадськими об'єднаннями з питань захисту інтересів громадян у сфері охорони здоров'я та/або у сфері запобігання корупції та антикорупційної діяльності (за умови реєстрації таких громадських об'єднань не менш як за два роки до дати рішення про проведення конкурсу) та погоджені громадською радою при органі управління – по одній особі від кожного громадського об'єднання.

За результатами заслуховування конкурсних пропозицій і співбесід конкурсна комісія шляхом голосування обирає серед учасників конкурсу одну кандидатуру, яка відповідає встановленим вимогам, – переможця конкурсу. Після цього конкурсна комісія робить відповідне подання керівникові органу управління, що здійснює

призначення переможця конкурсу на посаду керівника закладу. Рішення про призначення на посаду та укладення контракту на строк від 3 до 5 років ухвалюється протягом місяця з дня внесення конкурсною комісією відповідного подання [20].

Підвищенню ролі громадськості у сфері охорони здоров'я також сприяє постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 р. № 1077 «Про спостережну раду закладу охорони здоров'я та внесення змін до Типової форми контракту з керівником державного, комунального закладу охорони здоров'я» [21], якою передбачено створення спостережної ради при кожному закладі охорони здоров'я за активної участі представників громадськості та громадських об'єднань. Крім того, на виконання ст. 7, ст. 24 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [16] видано наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.07.2014 р. № 517 «Про затвердження Примірного положення про опікунську раду при закладі охорони здоров'я» (в редакції наказу від 01.10.2018 р. № 1773), відповідно до якого опікунська рада при закладі охорони здоров'я є громадським консультативно-дорадчим органом, що створений для сприяння діяльності закладу охорони здоров'я і поліпшення його матеріально-технічної бази, покращення якості та доступності медичних послуг населенню України, реалізації права громадян на участь в управлінні охороною здоров'я [22].

Безперервний професійний розвиток лікарів регулюється постановою Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 р. № 302 «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я» [23], наказом Міністерства охорони здоров'я від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів [24]. Згідно з цими нормативно-правовими актами, лікарі самі обирають форми безперервного професійного розвитку, набирають за них відповідні бали, створюють особисте освітнє портфоліо. Бали безперервного освітнього розвитку підлягають щорічній перевірці органом, при якому утворено відповідну атестаційну комісію. За рік кожен лікар повинен набрати мінімум 50 балів.

Лікарське самоврядування (проект закону). Однією з актуальних тенденцій реформування законодавства в сфері охорони здоров'я є запровадження на законодавчому рівні лікарського самоврядування. Яскраве підтвердження цього – обговорення в українському парламенті законопроекту № 2445 від 14.11.2019 року «Про самоврядування медичних професій в Україні» [25], який зареєстровано групою народних депутатів, серед них є члени чинного на цей час Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації та який на сьогодні остаточно не ухвалений парламентом. У цьому законопроекті лікарське самоврядування розглядають значно ширше – як самоврядування медичних професій, до яких належать медичні сестри, фельдшери та інші представники медичних спеціальностей. Однак точного переліку медичних професій у законопроекті немає, не зазначено

посилання на підзаконний нормативно-правовий акт, в якому має бути наведений такий перелік, аби уникнути різночитань.

Відповідно до цього законопроекту, до функцій Палати медичних професій як самоврядної організації медичних працівників належать:

- 1) надає право здійснювати медичну діяльність медикам;
- 2) забезпечує створення та ведення Реєстру представників медичних професій, підтримує його діяльність;
- 3) встановлює рівень якості, своєчасності та повноти надання медичної допомоги медиками;
- 4) розробляє та затверджує Кодекс етики представників медичних професій Палати;
- 5) розробляє методичні та рекомендаційні матеріали щодо відповідної медичної діяльності;
- 6) розробляє стандарти медичної допомоги (медичні стандарти), клінічні настанови, клінічні протоколи, подає їх для затвердження центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я;
- 7) вносить до органів державної влади пропозиції щодо здійснення регуляторної діяльності у сфері медицини;
- 8) забезпечує збір та узагальнення інформації щодо кількісного складу представників медичної професії, їхнього освітнього, професійного рівня, наукових досягнень;
- 9) представляє професійну медичну спільноту в міжнародних професійних відносинах;
- 10) здійснює інші функції, які передбачені чинним законодавством, статутами Палат та іншими актами Палат [25].

Якщо говорити про міжнародне законодавство, що регламентує це питання, то норми Мадридської декларації про професійну автономію і самоуправління лікарів, що ухвалена 39 всесвітньою медичною асамблеєю в 1987 р., не визначають функцією лікарського самоврядування саме доступ до медичної спеціальності [26]. Названа норма виглядає досить недоцільно в контексті організації системи медичної освіти, що передбачає не лише внутрішній контроль, але й регулярне складання зовнішнього ліцензованого інтегрованого іспиту «Крок», але набуття лікарської кваліфікації – інтернатури. На нашу думку, надання якогось додаткового доступу до медичної спеціальності, враховуючи особливості медичної освіти, є зайвою процедурою, може бути прикладом зарегульованості цього виду відносин та додатковим корупціогенним чинником у галузі охорони здоров'я. В Україні можна провести паралелі щодо прикладу надання доступу до професії самоврядною організацією тільки з Національною асоціацією адвокатів України. Однак, по-перше, адвокат є однією з багатьох юридичних професій; по-друге, юридичну освіту не можна порівнювати з медичною за рівнем практичної підготовки та рівнем контролю знань, навіть термінами навчання.

Вважаємо, що лікарське самоврядування має бути системою незалежних громадських лікарських інсти-

туцій, які мають бути наділені певними правами щодо захисту професійних прав представників медичних професій і прав пацієнтів у разі їх порушення медичними працівниками, а також у разі недотримання ними норм медичної етики через діяльність дисциплінарних комісій. Саме ця діяльність, на наше переконання, має бути основними функціями лікарського самоврядування.

Підвищення доступності пацієнтам лікарських засобів і компонентів крові. Одним із напрямів законотворчої діяльності народних депутатів України є усунення бюрократичних перешкод у сфері охорони здоров'я. Так, 20 грудня 2019 р. прийнято за основу проєкт Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо ліквідації штучних бюрократичних бар'єрів та корупціогенних чинників у сфері охорони здоров'я» [27]. Цей проєкт Закону дозволяє реєстрацію в Україні генеричного препарату ще під час дії патентного захисту оригінального лікарського засобу, що дасть можливість підвищити фізичну та економічну доступність лікарських засобів для населення України; дозволяє за окремим рішенням центрального органа виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, ввезення незареєстрованих в Україні лікарських засобів іноземних держав для медичного забезпечення (медичного застосування) військовослужбовців та осіб рядового і начальницького складу, які направляються для участі в міжнародній операції з підтримання миру і безпеки у складі національного контингенту чи національного персоналу; удосконалює механізм заборони вивезення за межі України донорської крові та її компонентів, що може бути здійснено лише у разі надання гуманітарної допомоги у випадках надзвичайних ситуацій за рішенням Кабінету Міністрів України за умови повного забезпечення ними потреб охорони здоров'я населення України.

Крім того, 14 січня 2020 р. Верховною Радою України прийнято за основу проєкт Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та інших товарів, які закуповуються Особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я» [28]. Законопроєкт спрямований на забезпечення можливості здійснювати закупівлі медичних товарів за кошти державного бюджету із залученням Закупівельної організації (Особи, уповноваженої на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я), застосування прозорих закупівельних процедур та економії бюджетних коштів, що дасть змогу забезпечити пацієнтів України життєво необхідними, ефективними, безпечними та якісними лікарськими засобами та іншими медичними товарами, а також сприятиме виконанню взятих Україною на себе міжнародних зобов'язань. Законопроєктом пропонується внести відповідні зміни до Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [15], а також Законів України «Про лікарські засоби» [29], «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»

[30], «Про забезпечення функціонування української мови як державної» [31], «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення своєчасного доступу пацієнтів до необхідних лікарських засобів та медичних виробів шляхом здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі» [32].

Посилення антикорупційних вимог до закладів охорони здоров'я. Реорганізація закладів охорони здоров'я з бюджетних установ у казенні підприємства та комунальні некомерційні підприємства змінює застосування норм корупційного законодавства України для закладів охорони здоров'я. Так, для закладів охорони здоров'я як казенних і комунальних некомерційних підприємств вже більше не застосовується норма абзацу 1 частини 5 ст. 45 Закону України «Про запобігання корупції» [33], що обмежує коло суб'єктів декларування з-поміж посадових осіб закладів охорони здоров'я лише керівниками закладів охорони здоров'я центрального, обласного, районного, міського (міст обласного значення, міст Києва та Севастополя) рівнів. Отже, обов'язок подавати декларацію особи, уповноваженої на виконання функцій держави або місцевого самоврядування, матимуть усі посадові особи закладів охорони здоров'я, що є казенними підприємствами або комунальними некомерційними підприємствами. Антикорупційна освіта є особливим напрямом правової освіти у сфері охорони здоров'я [34].

Висновки

1. Сучасна трансформація охорони здоров'я характеризується численними змінами у законодавство, яким притаманні такі тенденції:

- зміна концепції фінансування закладів охорони здоров'я – перехід від утримання закладів охорони здоров'я до державних закупівель медичних послуг;
- діджиталізація сфери охорони здоров'я, що характеризується створенням державних електронних реєстрів та інтернет-сервісів, які є частиною електронної системи охорони здоров'я (e-Health); це створює технічний базис проведення реформи, є зручним інструментарієм побудови правовідносин у сфері охорони здоров'я, зокрема між пацієнтами та медичними працівниками;
- удосконалення системи трансплантації анатомічних матеріалів людини, що характеризується створенням державної електронної системи трансплантації, спеціальних установ і запровадження посад фахівців з питань трансплантації – трансплант-координаторів, а також спрощенням юридичної регламентації надання згоди донора на трансплантацію;
- зміна вимог до професійних компетентностей керівних працівників закладів охорони здоров'я, що характеризується поділом посади керівника закладу охорони здоров'я на посаду директора (генерального директора) та медичного директора, підвищеними вимогами до правових компетентностей керівників закладів охорони здоров'я;

– підвищення впливу громадськості у сфері охорони здоров'я, що полягає в наданні громадським активістам і громадським організаціям більшого обсягу можливостей щодо участі в ухваленні управлінських рішень, зокрема через спостережні та опікунські ради, конкурсні комісії тощо;

– спроба запровадження лікарського самоврядування, органи якого ухвалювали б рішення про допуск до медичної професії, опікувалися питаннями безперервного професійного розвитку медичних працівників, захищали права медичних працівників і здійснювали б дисциплінарне провадження щодо професійних правопорушень медичних працівників;

– підвищення доступності пацієнтам лікарських засобів і компонентів крові, що характеризується спрощенням порядку реєстрації генеричних лікарських засобів, можливості закупівель лікарських засобів без їх реєстрації в Україні за рішенням Кабінету Міністрів України, удосконалення процедури заборони вивезення з України крові та її компонентів, спрощення процедури державних закупівель лікарських засобів;

– посилення антикорупційних вимог до закладів охорони здоров'я через зміну їх організаційно-правової форми з бюджетних установ на казенні або комунальні некомерційні підприємства, зокрема розширення кола суб'єктів декларування з-поміж працівників закладів охорони здоров'я.

2. На нашу думку, ці законодавчі тенденції є в основному позитивними для суспільства і держави загалом, однак вважаємо за необхідне сформулювати такі пропозиції щодо змін до законодавства в рамках описаних тенденцій:

- зміни фінансування охорони здоров'я не мають супроводжуватися скороченням мережі медичних закладів, скороченням штату медичних працівників, що негативно позначається на доступності медичної допомоги пацієнтам;
- відносини співпраці між закладами медичної освіти, медичними науковими установами та закладами охорони здоров'я щодо спільної діяльності з організації лікувальної, навчальної та лікувальної роботи, що є гарантією практичної складової освітнього та наукового процесу, пройшли повз увагу сучасної трансформації охорони здоров'я та потребують негайного унормування, адже підготовка висококваліфікованих медичних кадрів і запровадження наукових медичних технологій у медичну практику є загальнодержавною справою;
- діджиталізація охорони здоров'я поки що не торкається правових аспектів співпраці лікарів і пацієнтів, зокрема питань надання інформованої згоди за допомогою електронного документообігу, засобів відеотелекомунікаційного зв'язку та його відеофіксації, однак нині в цьому є нагальна потреба;
- лікарське самоврядування, виходячи з рівня розвитку сучасної медичної освіти, не має передбачати ухвалення рішень його органами про доступ до медичної професії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Аніщенко М. А., канд. юр. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Anishchenko M. A., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Анищенко М. А., канд. юр. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Маськевич Т. Реформування системи охорони здоров'я в Україні // *Центр досліджень соціальних комунікацій*. URL: http://nbuviap.gov.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=752:reformuvannya-sistemi-okhoroni-zdorov-ya&catid=8&Itemid=350
- [2] Долот В. Система охорони здоров'я в Україні: вибір національної моделі розвитку. *Державне управління: удосконалення та розвиток*. 2013. № 2. URL: <http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=658>
- [3] Корнійчук О. П. Трансформація системи охорони здоров'я України: стан та перспективи. *Український медичний часопис*. 2013. № 4. С. 20-26.
- [4] Академічний тлумачний словник української мови (1970-1980). Тенденція. URL: <http://sum.in.ua/s/tendencija>
- [5] Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
- [6] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я: Закон України від 06.04.2017 № 2002-VIII URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2002-19>
- [7] Деякі питання реалізації програми медичних гарантій для первинної медичної допомоги на 2020 рік: постанова Кабінету Міністрів України від 18.12.2018 № 1117. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1117-2018-%D0%BF>
- [8] Деякі питання щодо договорів про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій: постанова Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 № 410. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/410-2018-%D0%BF>
- [9] Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2018 № 504 URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18>
- [10] Конституція України: Закон України від 28.06.1996 № 254 к/96-ВР – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA%96-%D0%B2%D1%80>
- [11] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо невідкладних заходів у сфері охорони здоров'я: Закон України від 20.12.2019 № 421-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/421-20>
- [12] Про забезпечення доступності лікарських засобів: постанова Кабінету Міністрів України від 17.03.2017 № 152. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/152-2017-%D0%BF>
- [13] Про затвердження Порядку вибору лікаря, який надає первинну медичну допомогу, та форми декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу: постанова Кабінету Міністрів України від 19.03.2018 № 503. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0347-18>
- [14] Деякі питання електронної системи охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 № 411. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/411-2018-%D0%BF>
- [15] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, що регулюють питання трансплантації анатомічних матеріалів людини: Закон України від 20.12.2019 № 418-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/418-20>
- [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] Про поховання та похоронну справу: Закон України від 10.07.2003 № 1102-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/card/1102-15>
- [18] Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини: Закон України від 17.05.2018 № 2427-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19>
- [19] Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2018 № 1977. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1977282-18?lang=uk>
- [20] Про затвердження Порядку проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 № 1094. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1094-2017-%D0%BF>
- [21] Про спостережну раду закладу охорони здоров'я та внесення змін до Типової форми контракту з керівником державного, комунального закладу охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 № 1077. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1077-2017-%D0%BF>
- [22] Про затвердження Примірною положення про опікунську раду при закладі охорони здоров'я: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.07.2014 № 517. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0517282-14?lang=en>
- [23] Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 № 302. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF>
- [24] Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів: наказ Міністерства охорони здоров'я від 22.02.2019 № 446. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0293-19>
- [25] Про самоврядування медичних професій в Україні: законопроект від 14.11.2019 № 2445. URL: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=67395
- [26] Мадридська декларація щодо професійної автономії і самоврядування: прийм. 39-ою ВМА, Мадрид, Іспанія, 01.10.1987. БД «Законодавство України» / ВР України. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_025
- [27] Про внесення змін до деяких законів України щодо ліквідації штучних бюрократичних бар'єрів та корупціогенних чинників у сфері охорони здоров'я: проект Закону України від 03.12.2019 № 306-IX. URL: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_2?pf3516=2429&skl=10
- [28] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та інших товарів, які закуповуються Особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я: проект Закону України. URL: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=67552
- [29] Про лікарські засоби: Закон України від 04.11.2018 № 123/96-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
- [30] Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори: Закон України від 18.12.2019 № 60/95-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80>
- [31] Про забезпечення функціонування української мови як державної: Закон України від 25.04.2019 № 2704-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2704-19>
- [32] Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення своєчасного доступу пацієнтів до необхідних лікарських засобів та медичних виробів шляхом здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі: Закон України від 01.01.2019 № 2629-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2629-19>
- [33] Про запобігання корупції: Закон України від 14.10.2014 № 1700-VII. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>
- [34] Аніщенко М. А. Перспективний розвиток правової освіти у сфері охорони здоров'я як гарантія реалізації медичної реформи в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1. С. 67-73. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.159137>

References

- [1] Maskevych, T. (n.d.). Reformuvannya systemy okhorony zdorovia v Ukraini [Reforming the Health Care System in Ukraine]. *Center for Social Communication Research*. Retrieved from http://nbuviap.gov.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=752:reformuvannya-sistemi-okhoroni-zdorov-ya&catid=8&Itemid=350 [in Ukrainian].

- [2] Dolot V. (2013). Systema okhorony zdorovia v Ukraini: vybir natsionalnoi modeli rozvytku [The health care system in Ukraine: choosing a national development model]. *Derzhavne upravlinnyia: udoskonalennia ta rozvytok*, (2). [in Ukrainian]. Retrieved from <http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=658>
- [3] Kornychuk, O. P. (2013). Transformatsia systemy okhorony zdorovia Ukrainy: stan ta perspektyvy [Health care transformation in the Ukraine: the state and prospects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 20-26. [in Ukrainian].
- [4] Tendentsiia. (1979). In *Akademichnyi tlumachnyi slovnyk ukrainskoi movy (1970-1980)* [Academic interpretative dictionary of the Ukrainian language (1970-1980)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <http://sum.in.ua/s/tendency>
- [5] Verkhovna Rada of Ukraine. (2017, October 19). *Pro derzhavni finansovi harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia*. Zakon Ukrainy 19.10.2017 No. 2168-VIII [On State Financial Guarantees of Public Health Services (No. 2168-VIII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
- [6] Verkhovna Rada of Ukraine. (2017, April 4). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo udoskonalennia zakonodavstva z pytan diialnosti zakladiv okhorony zdorovia*. Zakon Ukrainy 06.04.2017 No. 2002-VIII [On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Improvement of Legislation on the Activities of Health Care Institutions (No. 2002-VIII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2002-19>
- [7] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, December 18). *Deiaki pytannia realizatsii prohramy medychnykh harantii dlia pervynnoi medychnoi dopomohy na 2020 rik*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 18.12.2018 No. 1117 [Some Issues of Implementation of the Medical Guarantee Program for Primary Care for 2020 (No. 1117)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1117-2018-%D0%BF>
- [8] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, April 25). *Deiaki pytannia shchodo dohovoriv pro medychnu obsluhovuvannia naselennia za prohramoiu medychnykh harantii*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 25.04.2018 No. 410 [Some issues regarding contracts on medical care of the population under the program of medical guarantees (No. 410)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/410-2018-%D0%BF>
- [9] Ministry of Health of Ukraine. (2018, March 19). *Pro zatverdzhennia Poriadku nadannia pervynnoi medychnoi dopomohy*. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 19.03.2018 No. 504 [On approval of the Procedure for primary care (No. 504)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18>
- [10] Verkhovna Rada of Ukraine. (1996, June 28). *Konstitutsiia Ukrainy*. Zakon Ukrainy 28.06.1996 No. 254 k/96-VR [The Constitution of Ukraine (No. 254 k/96-VR)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80?lang=en>
- [11] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, December 20). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo nevidkladnykh zakhodiv u sferi okhorony zdorovia*. Zakon Ukrainy 20.12.2019 No. 421-IX [On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Urgent Measures in the Healthcare Sector (No. 421-IX)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/421-20>
- [12] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2017, March 17). *Pro zabezpechennia dostupnosti likarskykh zasobiv*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 17.03.2017 No. 152 [On ensuring the availability of medicines (No. 152)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/152-2017-%D0%BF>
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (2018, March 19). *Pro zatverdzhennia Poriadku vyboru likaria, yakyy nadaie pervynnu medychnu dopomohu, ta formy deklaratsii pro vybir likaria, yakyy nadaie pervynnu medychnu dopomohu*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 19.03.2018 No. 503 [On Approval of the Procedure for Selection of Primary Care Doctor and Forms of Declaration on Primary Care (No. 503)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0347-18>
- [14] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, April 25). *Deiaki pytannia elektronnoi systemy okhorony zdorovia*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 25.04.2018 No. 411 [Some Issues of the Electronic Health Care System (No. 411)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/411-2018-%D0%BF>
- [15] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, December 20). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy, shcho rehuliuut pytannia transplantatsii anatomichnykh materialiv liudyny*. Zakon Ukrainy 20.12.2019 No. 418-IX [On Amendments to Some Legislative Acts of Ukraine Regulating the Issue of Transplantation of Human Anatomical Materials (No. 418-IX)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/418-20>
- [16] Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, November 19). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia*. Zakon Ukrainy 19.11.1992 No. 2801-XII [Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (No. 2801-XII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- [17] Verkhovna Rada of Ukraine. (2003, July 10). *Pro pokhovannia ta pokhoronnu spravu*. Zakon Ukrainy 10.07.2003 No. 1102-IV [On the Burial and the Burial Business (No. 1102-IV)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/card/1102-15>
- [18] Verkhovna Rada of Ukraine. (2018, May 17). *Pro zastosuvannia transplantatsii anatomichnykh materialiv liudyny*. Zakon Ukrainy 17.05.2018 No. 2427-VIII [On the application of transplantation of anatomical materials to a person (No. 2427-VIII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19>
- [19] Ministry of Health of Ukraine. (2018, October 31). *Pro vnesennia zmin do Dovidnyka kvalifikatsiynykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 31.10.2018 No. 1977* [On Amendments to the Handbook of Qualifying Characteristics of the Occupations of the Workers: (No. 1977)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1977282-18?lang=en>
- [20] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2017, December 27). *Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia konkursu na zainiattia posady kerivnyka derzhavnoho, komunalnoho zakladu okhorony zdorovia*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 27.12.2017 No. 1094 [On approval of the Procedure for holding a competition for the post of head of the state, municipal health care institution (No. 1094)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1094-2017-%D0%BF>
- [21] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2017, December 27). *Pro sposterezhnu radu zakladu okhorony zdorovia ta vnesennia zmin do Typovoi formy kontraktu z kerivnykom derzhavnoho, komunalnoho zakladu okhorony zdorovia*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 27.12.2017 No. 1077 [On the Supervisory Board of the Health Care Institution and Amendments to the Standard Form of Contract with the Head of the State, Municipal Health Care Institution (No. 1077)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1077-2017-%D0%BF?lang=en>
- [22] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2014, July 23). *Pro zatverdzhennia Prymynnoho polozhennia pro opikunsku radu pry zakladi okhorony zdorovia*. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 23.07.2014 No. 517. [On Approval of the Model Regulations on the Board of Trustees at the Health Care Institution (No. 517)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0517282-14?lang=en>
- [23] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, March 28). *Pro zatverdzhennia Polozhennia pro systemu bezperervnoho profesiinoho rozvytku fakhivtsiv u sferi okhorony zdorovia*. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 28.03.2018 No. 302 [On approval of the Regulation on the system of continuous professional development of health care professionals (No. 302)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF>
- [24] Ministry of Health of Ukraine. (2019, February 22). *Deiaki pytannia bezperervnoho profesiinoho rozvytku likariv*. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia 22.02.2019 No. 446 [Some Issues of Continuing Professional Development of Doctors (No. 446)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0293-19>
- [25] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019, November 14). *Pro samovriaduvannia medychnykh profesii v Ukraini*. Zakonoproekt 14.11.2019 No. 1445 [On self-government of the medical professions in Ukraine (No. 1445)]. [in Ukrainian]. Retrieved from http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=67395
- [26] Verkhovna Rada of Ukraine. (1987, October 1). *Madrydska deklaratsiia pro profesiinu avtonomiiu i samoupravlinnia likariv*, pryiniata 39-iu vsesvitnioiu medychnoiu asambleieiu u zhovtni 1987 roku [Madrid Declaration on Professional Autonomy and Self-Government of Doctors, adopted by the 39th World Medical Assembly in October 1987]. [in Ukrainian]. Retrieved from https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_025
- [27] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, December 3). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakoniv Ukrainy shchodo likvidatsii shtuchnykh biurokratychnykh barieriv ta koruptsiennykh chynnykiv u sferi okhorony zdorovia*. Proekt Zakonu Ukrainy 03.12.2019 No. 306-IX [On amendments to some laws of Ukraine on the elimination of artificial bureaucratic barriers and corruption factors in health care. Draft Law

- of Ukraine (No. 306-IX). [in Ukrainian]. Retrieved from http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_2?pf3516=2429&skl=10
- [28] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, December 5). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy, spriamovanykh na pidvyshchennia dostupnosti likarskykh zasobiv, medychnykh vyrobiv ta inshykh tovariv, yaki zakupovuyutsia Osoboiu, upovnovazhenoiu na zdiisnennia zakupivel u sferi okhorony zdorovia*. Proekt Zakonu Ukrainy 05.12.2019 No. 2538 [On amendments to some legislative acts of Ukraine aimed at increasing the availability of medicines, medical devices and other goods purchased by a person authorized to carry out health care purchases. The Draft Law of Ukraine (No. 2538)]. [in Ukrainian]. Retrieved from http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=67552
- [29] Verkhovna Rada of Ukraine. (1996, April 4). *Pro likarski zasoby*. Zakon Ukrainy 04.11.2018 № 123/96-VR [On Medicinal Products (No. 123/96-VR)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
- [30] Verkhovna Rada of Ukraine. (1995, February 15). *Pro narkotychni zasoby, psykhotropni rechovyny i precursory*. Zakon Ukrainy 18.12.2019 No. 60/95-VR [On Circulation of Drugs, Psychotropic Substances, Their Analogs and Precursors in Ukraine (No. 60/95-VR)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80>
- [31] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, April 25). *Pro zabezpechennia funktsionuvannia ukraïnskoi movy yak derzhavnoi*. Zakon Ukrainy 25.04.2019 No. 2704-VIII [On ensuring the functioning of the Ukrainian language as a state language (No. 2704-VIII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2704-19>
- [32] Verkhovna Rada of Ukraine. (2015, March 19). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakoniv Ukrainy shchodo zabezpechennia svoyechasnoho dostupu patsientiv do neobkhidnykh likarskykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv shliakhom zdiisnennia derzhavnykh zakupivel iz zaluchenniam spetsializovanykh orhanizatsii, yaki zdiisniuiut zakupivli*. Zakon Ukrainy 01.01.2019 No. 2629-VIII [On amendments to some laws of Ukraine on ensuring timely access of patients to necessary medicines and medical devices through public procurement with the involvement of specialized procurement organizations (No. 2629-VIII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/269-19>
- [33] Verkhovna Rada of Ukraine. (2014, October 14). *Pro zapobihannia koruptsii*. Zakon Ukrainy 14.10.2014 No. 1700-VII [On Prevention of Corruption (No. 1700-VII)]. [in Ukrainian]. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>
- [34] Anishchenko, M. A. (2019) *Perspektyvnyi rozvytok pravovoi osvity u sferi okhorony zdorovia yak harantiia realizatsii medychnoi reformy v Ukraini* [Perspective development of legal education in the field of health care as a guarantee of medical reform implementation in Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: since and practice*, 12(1), 67-73. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.159137>



Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Г. С. Стеценко* 

Дрогобицький державний педагогічний університет імені Івана Франка, Україна

Стаття присвячена проблематиці реформування вітчизняної охорони здоров'я. Передовсім варто звернути увагу на формулювання принципів щодо публічного управління у сфері охорони здоров'я громадян.

Мета роботи – формулювання та обґрунтування принципів, за якими має відбуватися реформування вітчизняної охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Діалектичний метод застосовано для аналізу нинішнього стану вітчизняної медицини. Системно-структурний метод використали для аналізу загальнодоступності медичної допомоги та організації її надання на первинній ланці. Запровадження в Україні обов'язкового медичного страхування дослідили за допомогою методів аналізу та синтезу.

Результати. Маючи чималий досвід роботи в організації охорони здоров'я громадян і в радянський час, і в умовах незалежної України, констатуємо: загальнодоступність медичної допомоги полягає в можливості рівного доступу громадян до можливостей медицини незалежно від майнового чи соціального стану, місця проживання тощо. У контексті сьогодення акцентуємо увагу: йдеться не про забезпечення якості, комфорту, а саме доступності медичної допомоги. Перші два чинники дійсно залежать передусім від фінансових можливостей особи, однак у статті проаналізовано саме доступність. Забезпечення доступності – це завдання держави, і будь-яка держава намагається сприяти цьому.

Відомо, що на рівні первинної ланки медичну допомогу отримує більшість пацієнтів провідних держав світу.

Зосереджено увагу на запровадженні обов'язкового медичного страхування. Реалії сьогодення свідчать: цей шлях в організації медичної діяльності обрали більшість провідних країн світу. Організаційно-правові переваги цього виду страхування безсумнівні: запровадження договірних відносин між суб'єктами медичного страхування (пацієнт, лікувальна установа, страхова медична компанія, роботодавець), зміни в системі фінансування медичної сфери та вдосконалення контролю за якістю надання медичних послуг.

Висновки. Основними вимогами до принципів публічного управління охороною здоров'я має бути реалістичність, комплексність і перспективність.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

H. S. Stetsenko

The article is devoted to the problems of reforming domestic health care. First of all, what is worth paying attention to is the formulation of principles. Principles for public administration in the field of public health.

The aim. Formulation and justification of principles on which the reform of domestic health care should take place.

Materials and methods of research. The dialectical method was used to analyze the current state of domestic medicine. The system-structural method was used to analyze the public availability of care and to organize it was provision at the primary level. The introduction of compulsory health insurance in Ukraine was investigated using methods of analysis and synthesis.

Results. Having extensive experience in the organization of public health protection both in Soviet times and in the conditions of independent Ukraine, the author states the following: public access to medical care consists in the possibility of equal access of citizens to the possibilities of medicine regardless of property or social situation, place of residence and the like. In the context of today's attention is focused: it is not about ensuring quality, comfort, namely the availability of medical care. The first two factors really depend first and foremost on the financial capabilities of the person, we are talking about accessibility here. And ensuring accessibility is a state task. Any state tries to promote it.

It is argued that the fact that most patients receive medical care at the primary care level is not a secret.

Focuses on the introduction of compulsory health insurance. Realities show that most of the world's leading countries have chosen this path in the organization of medical activities. The organizational and legal advantages of this type of insurance are undoubted. First of all, it is the introduction of contractual relations between the subjects of health insurance (patient, medical institution, insurance medical company, employer), changes in the system of financing the medical sphere, and improvement of control over the quality of rendering medical services.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207207>

УДК 614.2-048.35(477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207207](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207207)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 288–292

Ключові слова: охорона здоров'я, первинна ланка медичної допомоги, обов'язкове медичне страхування.

*E-mail: Maryapetryk@ukr.net

Надійшла до редакції: 07.04.2020 // Після доопрацювання: 24.04.2020 // Прийнято до друку: 11.05.2020

Conclusions. It is stated that the basic requirements for the principles of public health management should be: realism, complexity, and perspective.

Key words: health care, primary care, health insurance.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 288–292

Концептуальные основы реформирования отечественного здравоохранения: к вопросу формулировки принципов

Г. С. Стеценко

Статья посвящена проблематике реформирования отечественного здравоохранения. Прежде всего стоит обратить внимание на формулирование принципов относительно публичного управления в сфере здравоохранения граждан.

Цель работы – формулировка и обоснование принципов, по которым должно происходить реформирование отечественного здравоохранения.

Материалы и методы. Диалектический метод применен для анализа современного состояния отечественной медицины. Системно-структурный метод использован для анализа общедоступности медицинской помощи и организации ее предоставления на первичном звене. Введение в Украине обязательного медицинского страхования исследовано с помощью методов анализа и синтеза.

Результаты. Имея большой опыт работы в организации здравоохранения граждан и в советское время, и в условиях независимой Украины, констатируем: общедоступность медицинской помощи заключается в возможности равного доступа граждан к возможностям медицины независимо от имущественного или социального положения, места проживания и т. п. В контексте современности акцентируем внимание: речь идет не об обеспечении качества, комфорта, а именно доступности медицинской помощи. Первые два фактора действительно зависят прежде всего от финансовых возможностей человека, однако в статье проанализирована именно доступность. Обеспечение доступности – задача государства, и любое государство пытается способствовать этому.

Известно, что на уровне первичного звена медицинскую помощь получает большинство пациентов ведущих государств мира.

Сосредоточено внимание на введении обязательного медицинского страхования. Реалии свидетельствуют, что этот путь в организации медицинской деятельности выбрали большинство ведущих стран мира. Организационно-правовые преимущества этого вида страхования несомненны: введение договорных отношений между субъектами медицинского страхования (пациент, лечебное учреждение, страховая медицинская компания, работодатель), изменения в системе финансирования медицинской сферы и совершенствование контроля за качеством оказания медицинских услуг.

Выводы. Основными требованиями к принципам публичного управления здравоохранением должны быть реалистичность, комплексность и перспективность.

Ключевые слова: здравоохранение, первичное звено медицинской помощи, обязательное медицинское страхование.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 288–292

30 березня 2020 року оприлюднено постанову Верховної Ради України «Про призначення Степанова М. В. Міністром охорони здоров'я України». Констатуємо, що це 23 призначення очільника медичного відомства за 29 років незалежності України. Складно лінійно оцінювати такі статистичні дані. Це необхідно робити в комплексі політико-правових, економічних та інших обставин, які стали передумовою відставки керівника медичного міністерства в той чи інший період часу. Однак абсолютно чітко треба зазначити, що кожен новий міністр намагається сформувати своє бачення реформування галузі. І кожен із них має на це право. Намагаючись із позитивом дивитись у майбутнє, повинні поставити питання та спробувати дати на них відповіді: чи є в Україні реальний план дій щодо покращення стану справ у вітчизняній охороні здоров'я? Чи можемо вважати реформування медицини, ініційоване ексочільником Міністерства охорони здоров'я України У. Супрун таким, що заслуговує на підтримку та продовження? Чи можна взагалі забезпечити безоплатність медичної допомоги в умовах державної та комунальної медицини?

Мета роботи

Формулювання та обґрунтування принципів, за якими має відбуватися реформування вітчизняної охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Диалектичний метод застосовано для аналізу нинішнього стану вітчизняної медицини. Системно-структурний метод використали для аналізу загальнодоступності медичної допомоги та організації її надання на первинній ланці. Запровадження в Україні обов'язкового медичного страхування дослідили за допомогою методів аналізу та синтезу.

Результати

З позицій сучасного аналізу стану сфери публічного управління медичною сферою України, варто вказати на низку проблем саме управлінського характеру:

– нестача ресурсного забезпечення сфери охорони здоров'я, зокрема низька частка витрат на охорону здоров'я відносно валового внутрішнього продукту (ВВП) України. Тривалий час реальний консолідований бюджет

медичної галузі в Україні ледве перевищує 3 % від ВВП, хоча у більшості країн Європи він становить понад 8 % від ВВП;

- недосконалість структурно-організаційної моделі системи охорони здоров'я;
- нераціональне використання наявних ресурсів, як-от дублювання медичних послуг на різних рівнях надання медичної допомоги, яка проявляється в концентрації високоспеціалізованих медичних установ на певній адміністративній території;
- низька доступність якісних медичних послуг з охорони здоров'я;
- низька якість кадрового забезпечення системи охорони здоров'я;
- недосконалість законодавства, що регламентує діяльність охорони здоров'я на регіональному та державному рівнях [1].

З таким формулюванням питання важко не погодитись. Це об'єктивна оцінка реального стану справ у вітчизняній медицині.

Насамперед варто звернути увагу на формулювання принципів щодо публічного управління у сфері охорони здоров'я громадян. Поряд зі збереженням ставлення до медичної діяльності як однієї з соціальних функцій держави, за останній час виникли та посилились тенденції щодо сприйняття охорони здоров'я громадян як прояву економічної функції держави і, важливо, – як фактора забезпечення національної безпеки України. Тут необхідно враховувати такі фактори:

- визначення певної частини послуг, що надаються державними та комунальними медичними установами, як адміністративних (управлінських) послуг;
- потреби зміни акцентів під час визначення державного фінансування сфери медичної діяльності в Україні;
- доцільність акцентування уваги передусім на первинній ланці медичної допомоги, де, за фаховими експертними оцінками, треба надавати лівову частку медичної допомоги;
- необхідність урахування поваги до прав, свобод і законних інтересів пацієнтів і доцільності для держави під час пошуку нових форм і методів публічного управління у сфері охорони здоров'я громадян;
- важливість вирішення суспільством і державою ключового питання: медицина – це те, на чому не заощаджують, а те, що фінансують насамперед, чи навпаки – це варіант сприйняття «залишкового» принципу фінансування медичної сфери?

На наше переконання, важливою є необхідність формулювання 3 базових принципів, на яких має будуватися вітчизняна охорона здоров'я з позицій її політико-правового регулювання:

1. загальнодоступність медичної допомоги;
2. пріоритетність первинної медичної допомоги;
3. запровадження обов'язкового медичного страхування.

Загальнодоступність медичної допомоги. Маючи чималий досвід роботи в організації охорони здоров'я

громадян і в радянський час, і в умовах незалежної України, можемо констатувати: загальнодоступність медичної допомоги полягає в можливості рівного доступу громадян до можливостей медицини незалежно від майнового чи соціального стану, місця проживання тощо. Приміром, організація боротьби з виразковою хворобою на селі, якою автор свого часу опікувався, засвідчила ефективність здійснення спостереження за сільськими жителями, які з тих чи інших причин були зареєстровані в поліклініках районної й дільничних лікарень (включаючи профілактичні огляди) [2]. Тобто жителі сіл мали реальний доступ до отримання медичної допомоги. У контексті сьогодення акцентуємо: йдеться не про забезпечення якості, комфорту, а саме доступності медичної допомоги. Перші два чинники дійсно залежать передусім від фінансових можливостей особи, але йдеться саме про доступність. Забезпечення доступності – завдання держави, і будь-яка держава намагається сприяти цьому різними способами. Крім того, мало хто заперечить, що це важливий елемент публічно-правового обов'язку держави.

Приміром, адміністративно-територіальна реформа як складова частина реформування держави загалом ставить за мету наблизити до громадян так звані адміністративні (управлінські) та соціальні послуги з боку державних органів та органів місцевого самоврядування. Вважаємо, що медичні послуги повинні бути у пріоритеті з погляду реалізації на практиці адміністративно-територіальної реформи. Питання, яке є логічним: якщо в результаті такої реформи доступність медичної допомоги погіршиться, то чи потрібна взагалі така адміністративно-територіальна реформа?

Більшість реформ, що реалізуються в Україні, спричиняють потужне напруження в суспільстві. Як адміністративно-територіальна, так і медична реформи не є винятком. Є різні погляди на це питання, і вони різні в політиків, медичних працівників, представників громадянського суспільства, пересічних громадян. Скажімо, О. І. Богатирьова, відзначає: «до речі, проведені в Україні реформи, зокрема, пенсійна, медична може бути позитивно сприйнятою, коли через засоби масової комунікації, волонтерів, юристів, медиків, органів місцевого самоврядування населення країни буде отримувати правильну, достовірну інформацію. І навпаки, коли ці реформи будуть подаватися, як деструктивні, вигідні тільки для окремої групи людей, вони будуть шкодити розвитку демократичних засад суспільства» [3]. Як видно, автор акцентує увагу на формі подачі інформації про реформи. Вважаємо, що форма, безсумнівно, важлива, але зміст все ж домінує в сенсі розуміння сутності та призначення реформ.

Пріоритетність первинної медичної допомоги. Відомо, що на рівні первинної ланки медичну допомогу отримує більшість пацієнтів провідних держав світу незалежно від моделі організації охорони здоров'я. Проте постає питання, на яке поки немає можливості дати відповідь у реаліях України: чому, усвідомлюючи

цей факт, держава не приділяє значної уваги посиленню саме цього сегмента охорони здоров'я.

Виходячи з того, що більшість усіх звернень громадян з приводу стану здоров'я реалізується шляхом надання їм відповідної медичної допомоги саме на первинному рівні, а спеціалізованої медичної допомоги потребують не більше чверті пацієнтів, безумовним пріоритетом публічного управління у сфері охорони здоров'я громадян має бути первинна медична допомога. І це не має сприйматися як реалізований факт на рівні сучасної державної політики України. Славетні гасла: «гроші ходять за пацієнтом», «декларація з лікарем – це наше все» тощо не повинні вводити фахівців в оману: первинна медична допомога не стала пріоритетом. Її частково модернізували в аспекті фінансових витрат. Усе інше, на жаль, залишилося поза увагою реформаторів.

Ухвалений Закон України від 19 жовтня 2017 р. № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [4] певним чином став «осердям» реформи первинної медичної допомоги з погляду її фінансування. Незаангажований аналіз тексту цього нормативно-правового акту засвідчує:

- держава фінансує не всі видатки на охорону здоров'я. Відповідно до цього Закону, держава гарантує повну оплату згідно з тарифом коштом державного бюджету України надання громадянам необхідних їм медичних послуг і лікарських засобів, що передбачені програмою медичних гарантій. Тобто ставиться під сумнів безоплатний характер медичної допомоги, передбачений статтею 49 Конституції України;

- появу Національної служби здоров'я України – публічно-правової інституції, що реалізує державну політику у сфері організації фінансування надання медичних послуг і лікарських засобів;

- саме формулювання питання про державні гарантії дає змогу констатувати певний оптимізм, але він є доволі стриманим.

Запровадження обов'язкового медичного страхування. Реалії сьогодення свідчать, що цей шлях в організації медичної діяльності обрали більшість провідних країн світу. Організаційно-правові переваги цього виду страхування безсумнівні: запровадження договірних відносин між суб'єктами медичного страхування (пацієнт, лікувальна установа, страхова медична компанія, роботодавець), зміни в системі фінансування медичної сфери та вдосконалення контролю за якістю надання медичних послуг. Акцентуємо увагу: йдеться не тільки про доступність, але і про якість надання медичної допомоги.

Саме здоров'я, як і право на здоров'я, є соціальними, конституційними, особистісними цінностями. Важливо зосередитися на рішенні Конституційного Суду України (КСУ) від 29 травня 2002 р. № 10-рп/2002 (справа про безоплатну медичну допомогу) [5]. Це рішення суттєво вплинуло на сприйняття сутності обов'язкового медичного страхування в Україні. Проведений С. Г. Стеценком аналіз цього рішення КСУ засвідчив неправильний вектор розвитку медичного страхування в Україні. У

своєму рішенні КСУ відзначив: «частина перша статті 49 Конституції України закріплює право кожного на медичне страхування, тобто не обов'язкове, а добровільне медичне страхування громадян». При першому наближенні позиція КСУ щодо того, що у статті 49 йдеться саме про добровільне медичне страхування, видається доцільною. Однак детальніший аналіз дає підстави до певних сумнівів унаслідок:

– розуміння термінів «обов'язковий» і «добровільний» свідчать, що перший із них має імперативний характер, зобов'язує суб'єкта до вчинення певних дій, підкріплені засобами державного примусу та притягнення до відповідальності у разі невиконання цих дій; другий – диспозитивний, дає можливість вибору оптимальної моделі поведінки, підтримує «добру волю» суб'єкта. Таке бачення ніби підтверджує справедливості позиції КСУ: він не зобов'язує особу до вчинення певних дій (застрахуватися на випадок хвороби), а дає їй можливість вибору. Втім, на наше переконання, це хибний шлях. У контексті медичного страхування має йтися не про особу, а про державу. Автори Основного закону, як видається, говорячи про медичне страхування, мали на увазі саме обов'язкове страхування (під ним розуміємо вид державного соціального медичного страхування, що охоплює все чи більшість населення країни). У розумінні обов'язку держави – створити його та забезпечити обов'язковим медичним страхуванням кожного. Це і є основна ідея сприйняття права людини на медичне страхування – на обов'язкове, а не добровільне. Іншими словами, реалізація права на медичне страхування – обов'язок держави, що базується на необхідності забезпечити право людини. Тобто держава має створити умови, за яких кожен громадянин буде в обов'язковому порядку застрахований;

– тлумачення самої природи соціальних прав, яка свідчить про необхідність «позитивної» діяльності держави. Соціальні права потребують активної, цілеспрямованої, витратної для бюджету діяльності з боку держави. Право на медичне страхування – приклад соціального права, що додатково засвідчує методологічну неможливість сприйняття його в сучасній Україні як права на добровільне страхування [6].

Переконані, що реформи у сфері охорони здоров'я повинні починатися з чіткого узгодженого формування базових принципів. Без цього медична реформа буде неефективною. Незалежно від того, хто буде профільним міністром. «Першочерговим кроком у системі формування державної політики та постановці завдань розвитку тієї чи іншої сфери чи галузі є формування певної концепції. Що стосується політики охорони здоров'я населення, то вона повинна містити визначення в узагальненому вигляді мети, завдань, масштабів, темпів, пропорцій та основних напрямів розвитку системи охорони здоров'я, окремих її структурно-функціональних підсистем, а також загальне обґрунтування системи заходів, спрямованих на зміцнення здоров'я населення та підвищення ефективності діяльності всієї системи охорони здоров'я. На підставі концепції мають бути розроблені відповідні програми – цільові

комплексні документи, в яких концептуальні положення набувають докладного й конкретного обґрунтування, а також узгодження проблемних питань» [7].

Висновки

Концептуальні засади реформування вітчизняної галузі охорони здоров'я повинні передбачати розроблення принципів, що мають стати дороговказом для наступних системних змін. Основними вимогами до таких принципів має бути реалістичність, комплексність і перспективність. За таких умов потенційно зможемо покращити стан справ у системі охорони здоров'я України.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо, що запропоновані принципи реформування вітчизняної охорони здоров'я можуть стати підвалинами для наступних досліджень уже кожного із принципів окремо. Крім того, на наше переконання, перспективними можуть стати дослідження шляхів удосконалення української медицини у сфері економіки охорони здоров'я і медичного права.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Стеценко Г. С., д-р мед. наук, професор каф. фізичної терапії, ерготерапії, Дрогобицький державний педагогічний університет імені Івана Франка, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7543-8539](https://orcid.org/0000-0002-7543-8539)

Information about author:

Stetsenko H. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Therapy, Ergotherapy, Drohobych Ivan Franko State Pedagogical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Стеценко Г. С., д-р мед. наук, профессор каф. физической терапии, эрготерапии, Дрогобычский государственный педагогический университет имени Ивана Франко, Украина.

Список літератури

- [1] Сідей О. В. Захист права на здоров'я на Європейському та національному рівнях. *Публічне право*. 2016. № 3. С. 72-76.
- [2] Стеценко Г. С. Організація боротьби з виразковою хворобою на селі. Київ : Здоров'я, 1980. 32 с.

- [3] Богатирьова О. І. Обмеження права людини на інформацію в інтересах забезпечення національної безпеки України. *Стан та перспективи реформування сектору безпеки і оборони України* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Київ: Національна академія прокуратури України, 2017. Т. 1. С. 76-78.
- [4] Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення : Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
- [5] Рішення Конституційного Суду України у справі за конституційним поданням 53 народних депутатів України щодо офіційного тлумачення положення частини третьої статті 49 Конституції України «у державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно» (справа про безоплатну медичну допомогу) від 29.05.2002 № 10-пр/2002. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v010p710-02>
- [6] Стеценко Г. С. Право на здоров'я як конституційна цінність. *Публічне право*. 2018. Спеціальний випуск. С. 170-175.
- [7] Гладун З. С. *Державна політика охорони здоров'я населення: організаційно-правові проблеми формування і реалізації*. Сучасне українське медичне право : монографія. Київ : Атіка, 2010. С. 47-70.

References

- [1] Sidey, O. V. (2016). Zakhyst prava na zdorovia na Yevropeiskomu ta natsionalnomu rivniakh [Protecting the right to health at European and national levels]. *Publichne parvo*, (3), 72-76. [in Ukrainian].
- [2] Stetsenko, H. S. (1980). *Orhanizatsiia borotby z vyrazkovoiu khvoroboiu na seli* [Organization of the fight against peptic ulcer disease in the countryside]. Kyiv: Zdorovia. [in Ukrainian].
- [3] Bohatyriova, O. I. (2017). Obmezhenia prava liudyny na informatsiiu v interesakh zabezpechennia natsionalnoi bezpeky Ukrainy [Restriction of the human right to information in the interests of national security of Ukraine]. *Stan ta perspektivy reformuvannia sektoru bezpeky i oborony Ukrainy*. Conference proceedings. Kyiv: Natsionalna akademiia prokuratury Ukrainy (Vol. 1, pp. 76-78). [in Ukrainian].
- [4] Verkhovna Rada of Ukraine. (2017, October 19). *Pro derzhavni finansovi harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia* : zakon Ukrainy 19.10.2017 No. 2168-VIII [On state financial guarantees of medical services to the population (No. 2168-VIII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
- [5] Constitutional Court of Ukraine. (2002, May 29). *Rishennia Konstytutsiinoho Sudu Ukrainy u spravi za konstytutsiynym podanniam 53 narodnykh deputativ Ukrainy shchodo ofitsiinoho tлумachennia polozhennia chastyny tretioi statti 49 Konstytutsii Ukrainy «u derzhavnykh i komunalnykh zakladakh okhorony zdorovia medychna dopomoha nadaietsia bezoplatno» (sprava pro bezoplatnu medychnu dopomohu* (No. v010p710-02). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v010p710-02>
- [6] Stetsenko, S. H. (2018). Pravo na zdorovia yak konstytutsiina tsinnist [The right to health as a constitutional value]. *Publichne pravo*, (Special issue), 170-175. [in Ukrainian].
- [7] Hladun, Z. S. (2010). *Derzhavna polityka okhorony zdorovia naseleennia: orhanizatsiino-pravovi problemy formuvannia i realizatsii. Suchasne ukrainske medychne pravo* [Public health policy: organizational and legal issues of formation and implementation. Modern Ukrainian medical law]. Kyiv: Atika. [in Ukrainian].



Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

Е. Ю. Дорошенко^{1,D,E,F}, О. К. Ніканоров^{2,B,C,F}, І. М. Ляхова^{1,A,E}, Л. І. Левченко^{1,A,E}, С. Г. Пузік^{1,A,E}, О. Є. Черненко^{1,A,E}, А. М. Гурєєва^{1,A,E}, І. О. Сазанова^{1,A,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Національний університет фізичного виховання і спорту України, 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

Мета роботи – оцінити ефективність програми фізичної терапії для спортсменів, які спеціалізуються в командних спортивних іграх, із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження виконали зі спортсменами з ігрових видів спорту (n = 58) із діафізарними переломами кісток гомілки, які перебували на лікуванні у відділенні травматології та ортопедії міської клінічної лікарні № 7 м. Києва, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», клініці спортивної травми НУФВСУ протягом 2014–2019 рр. Використали методи аналізу та узагальнення відомостей наукової літератури; метод антропометричних вимірювань для визначення обвідних показників здорової та травмованої кінцівки; метод гоніометрії для вимірювання доступного обсягу рухів у колінному суглобі здорової та травмованої кінцівки; метод міотометрії для визначення показників тону чотириголового м'яза стегна; тестування для розрахунку індексу симетричності нижніх кінцівок (LSI – Lower Extremity Symmetry Index); методи математичної статистики.

Результати. Комплексна програма фізичної терапії, яку розробили, – цикл відновлювальних заходів, що відповідають досягненню попередніх функціональних можливостей, відповідає вимогам до рівня рухових можливостей, загальної та спеціальної фізичної працездатності спортсменів, а також їхнім особистим уявленням про якість життя. Оцінювання ефективності програми фізичної терапії дає можливість констатувати, що в основній групі нормативних значень досягли 25 із 29 спортсменів (86,21 %), у контрольній – 19 спортсменів із 29 (65,52 %), що свідчить про високу ефективність запропонованої програми фізичної терапії.

Висновки. У процесі формування програм фізичної терапії для пацієнтів – спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу – терапевтичні вправи доцільно групувати залежно від специфічних завдань реабілітаційних заходів та їх переважної спрямованості на відновлення рухової функції, загальної фізичної працездатності, спеціальної фізичної працездатності, базових рухових умінь і навичок, спеціальних рухових умінь і навичок згідно зі специфікою тренувальної та змагальної діяльності у спортивних іграх.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

E. Yu. Doroshenko, O. K. Nikanorov, I. M. Liakhova, L. I. Levchenko, S. H. Puzik, O. Ye. Chernenko, A. M. Hurieieva, I. O. Sazanova

The aim of the work was to evaluate the effectiveness of a physical therapy program for athletes specializing in team sports games with diaphysis fractures of the shin after intramedullary osteosynthesis.

Materials and methods. Experimental studies were conducted with athletes in game sports (n = 58) with diaphyseal fractures of the tibia, who were treated in the Department of Traumatology and Orthopedics of the Clinical Hospital № 7, Kyiv, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", sports clinic injuries of NUFVSU during 2014–2019. Methods of analysis and generalization of literature sources were used; method of anthropometric measurements to determine the comprehensiveness of a healthy and injured limb; goniometry method for measuring the available range of motion in the knee joint of a healthy and injured limb; myotometry method to determine the tone of the quadriceps femoris; testing to calculate the symmetry index of the lower extremities (LSI – Lower Extremity Symmetry Index); methods of mathematical statistics.

Results. The developed complex program of physical therapy is a cycle of restorative measures that meet the achievement of previous functionality, meets the requirements for the level of motor skills, general and special physical performance of athletes, and meets their personal ideas about the quality of life. Evaluation of the effectiveness of the physical therapy program allows us to state that in BG

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207209>

УДК 616.718.5/6-001.5-089.2:796.077.2]-085.83

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207209](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207209)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 293–301

Ключові слова: фізична терапія, програма, гомілка, діафізарні переломи, інтрамедулярний остеосинтез, відновне лікування, спортсмен, спортивні ігри.

*E-mail: doroe@ukr.net

Надійшла до редакції: 27.04.2020 // Після доопрацювання: 04.05.2020 // Прийнято до друку: 07.05.2020

the normative values were reached by 25 out of 29 athletes (86.21 %), in CG – 19 athletes out of 29 (65.52 %), which indicates the high efficiency of the proposed physical therapy program.

Conclusions. In the process of forming physical therapy programs for patients – athletes with diaphysis fractures of the tibia after intramedullary osteosynthesis, therapeutic exercises should be grouped depending on the specific objectives of rehabilitation measures and their predominant focus: to restore motor function; to restore general physical fitness; to restore special physical fitness; to restore basic motor skills and abilities; to restore special motor skills and abilities in accordance with the specifics of training and competitive activities in sports games.

Key words: physical therapy, program, shin, diaphysis fractures, intramedullary osteosynthesis, rehabilitation treatment, athlete, sports games.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 293–301

Физическая терапия спортсменов с диафизарными переломами костей голени после интрамедуллярного остеосинтеза (на материале командных спортивных игр)

Э. Ю. Дорошенко, А. К. Никаноров, И. Н. Ляхова, Л. И. Левченко, С. Г. Пузик, Е. Е. Черненко, А. М. Гуреева, И. А. Сазанова

Цель работы – оценить эффективность программы физической терапии для спортсменов, специализирующихся в командных спортивных играх, с диафизарными переломами костей голени после интрамедуллярного остеосинтеза.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены со спортсменами игровых видов спорта ($n = 58$) с диафизарными переломами костей голени, которые находились на лечении в отделении травматологии и ортопедии клинической больницы № 7 г. Киева, ГУ «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», клинике спортивной травмы НУФВСУ в течение 2014–2019 гг. Использованы методы анализа и обобщения данных научной литературы; метод антропометрических измерений для определения охватных показателей здоровой и травмированной конечности; метод гониометрии для измерения доступного объёма движений в коленном суставе здоровой и травмированной конечности; метод миотометрии для определения показателей тонуса четырёхглавой мышцы бедра; тестирование для расчёта индекса симметричности нижних конечностей (LSI – Lower Extremity Symmetry Index); методы математической статистики.

Результаты. Разработанная комплексная программа физической терапии представляет собой цикл восстановительных мероприятий, соответствующих достижению предыдущих функциональных возможностей, удовлетворяет требования к уровню двигательных возможностей, общей и специальной физической работоспособности спортсменов и соответствует их личным представлениям о качестве жизни. Оценка эффективности программы физической терапии позволяет констатировать, что в основной группе нормативных значений достигли 25 из 29 спортсменов (86,21 %), в контрольной – 19 спортсменов из 29 (65,52 %), что свидетельствует о высокой эффективности предложенной программы физической терапии.

Выводы. В процессе формирования программ физической терапии для пациентов – спортсменов с диафизарными переломами костей голени после интрамедуллярного остеосинтеза – терапевтические упражнения целесообразно группировать в зависимости от специфических задач реабилитационных мероприятий и их преимущественной направленности на восстановление двигательной функции, общей физической работоспособности, специальной физической работоспособности, базовых двигательных умений и навыков, специальных двигательных умений и навыков в соответствии со спецификой тренировочной и соревновательной деятельности в спортивных играх.

Ключевые слова: физическая терапия, программа, голень, диафизарные переломы, интрамедуллярный остеосинтез, восстановительное лечение, спортсмен, спортивные игры.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 293–301

У сучасній науці є певний консенсус щодо складності процесу підготовки в ігрових видах спорту: фахівці стверджують, що тренувальна та змагальна діяльність у командних спортивних іграх є найскладнішою та не має повних аналогів в інших видах спорту [7–9]. Крім цього, високий рівень конкуренції в поєднанні з технічною складністю ігрових прийомів, психологічним тиском на гравців і максимальними фізичними навантаженнями на організм у комплексі призводять до високих показників травматизму [1,18]. Насамперед це стосується опорно-рухового апарату спортсменів – ланки організму, яка найбільше зазнає пошкоджень і травм у тренувальному та змагальному процесах [13]. Травми не тільки негативно впливають на показники загальнокомандної результативності та ефективності, але й істотно знижують якість життя конкретних спортсменів.

Саме тому останніми роками суттєво зросла зацікавленість учених і фахівців-практиків у розв'язанні питань відновного лікування спортсменів із травматичними

пошкодженнями опорно-рухового апарату з широким застосуванням методик фізичної терапії. Це свідчить про актуальність і своєчасність досліджень.

Під час планування експериментальних досліджень із вивчення травматизму опорно-рухового апарату спортсменів враховували прикладні підходи, що викладені в дослідженні А. С. Murphy, S. F. Muldoon, D. Baker et al. (2018) [19], а також щодо анатомічної будови, функціонування актино-міозинового комплексу (ізометричні, ізотонічні, концентричні та ексцентричні види м'язового скорочення) та контролю станів опорно-рухового апарату людини [17]. Важливими є питання надання кваліфікованої екстреної допомоги після травматизації спортсменів [14] та обов'язкове медичне обслуговування спортивних заходів, що значущо скорочує терміни відновного лікування.

У практичній реалізації завдань цього наукового напрямку широко відомі дослідження українських і закордонних фахівців. У дослідженні С. С. Люгайло (2014) [5]

розглянуто сучасний стан проблеми профілактики травматизму та фізичної реабілітації у спорті. На підставі аналізу показників захворюваності спортсменів і вивчення особливостей її структури обґрунтовані пріоритетні напрями та методологічні підходи до застосування методів фізичної терапії та реабілітаційної діяльності у спорті. Автор зробила висновок про необхідність розроблення комплексної системи фізичної терапії, що містять заходи, спрямовані на поліпшення функціонального стану спортсменів, опосередковано, шляхом підвищення рівня здоров'я та адаптаційних можливостей індивіда.

У багаторічних дослідженнях О. К. Ніканорова (2015) [6] наведені дані про основні причини, патоморфоз, нозологічні форми та поширеність травм опорно-рухового апарату в різних видах спорту, зокрема у спортивних іграх. Автор встановив, що у представників ігрових видів спорту найпоширенішими є травми опорно-рухового апарату. Зважаючи на необхідність відновлення швидкісно-силових якостей після травм, найбільш перспективним напрямом розвитку реабілітаційних технологій на підставі програм фізичної терапії є послідовне використання елементів кондиційного та пліометричного тренування, що дає можливість істотно підвищити ефективність відновлення спеціальної працездатності спортсменів.

Crowell M. S., Deyle G. D., Owens J., Gill N. W. (2016) [15] на підставі результатів експериментальних досліджень визначили: мультимодальний підхід, включаючи мануальну терапію та функціональні вправи, може вирішити весь спектр порушень у пацієнтів із тяжкою травмою нижньої кінцівки, в результаті чого майже повністю відновляться функції, що були обмежені внаслідок травм.

Огляд фахової літератури з питань травматизації м'язів і сухожил'я колінного суглоба спортсменів представлений у дослідженні G. A. Ramos, G. G. Arliani, D. C. Astur et al. (2017) [20]. Авторський колектив відзначає, що травми колінного суглоба є одними з найчастіших у спорті, а фізична терапія – невіддільний компонент комплексного відновного лікування. Визначили, що найбільш ефективними методами фізичної терапії відповідно до стадії ураження є кріотерапія, лазерна терапія, терапевтичне ультразвукове дослідження, лікувальна фізкультура, мануальна терапія. Однак доказова база ефективності комплексного використання цих методів фізичної терапії під час лікування травм м'язів і сухожил'я колінного суглоба остаточно не встановлена.

Whittaker J. L., Ellis R., Hodges P. W. et al. (2019) [21] порушили питання щодо візуалізації за допомогою ультразвуку в лікувальній фізичній культурі як сфері практичного застосування терапевтичних вправ. Доведено, що навчальна модель із застосування ультразвуку у процесі фізичної терапії травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату на підставі фахових компетентностей і методичних рекомендацій, котрі запропонували британські науковці, має важливе практичне значення.

Експериментальні дослідження Е. Ю. Дорошенка (2015) [2], Е. Ю. Дорошенка, С. М. Малахової, О. Є. Черненко та співавт. (2019) [3] спрямовані на визначення основних

видів терапевтичних вправ, що практично використовують у процесі фізичної терапії кваліфікованих спортсменів у футболі та футзалі після травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату. Автори довели, що найбільш використовуваними є різновиди масажу, стретчинг вправи, циклічні локомоції низької інтенсивності, на напруження та розслаблення здорових кінцівок, вправи лікувальної гімнастики, кондиційного тренування для великих м'язових груп, дихальні вправи, локальні вправи на тренажерах і застосування технічних засобів реабілітації.

У процесі багаторічних експериментальних досліджень науковців кафедри фізичної реабілітації та Центру спортивної травматології Національного університету фізичного виховання і спорту України (м. Київ) встановлено, що за показниками травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів ігрових видів спорту найбільша кількість припадає на спортсменів масових розрядів. Під час аналізу показників травм і пошкоджень унаслідок синдрому стомлення або фізичного виснаження виявили зворотну тенденцію: найбільша кількість травм та ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів припадає на групи спортсменів вищої кваліфікації (майстри спорту, майстри спорту міжнародного класу, заслужені майстри спорту), далі – група спортсменів I розряду, кандидатів у майстри спорту; найменші показники зафіксували у спортсменів масових розрядів, зазначають Аль-Куран Д. Т. М. (2018) [1], Ра'ад А. Х. (2019) [11], Шаді А. М. (2019) [12].

Пустовойт Б. А., Комаров Р. А. (2019) [10] визначили: внаслідок тривалої гіпокінезії, що пов'язана з іммобілізацією та ліжковим режимом, а також невчасного, нерегулярного застосування засобів відновного лікування та фізичної терапії діафізарні переломи кісток гомілки можуть стати не тільки чинником, що істотно детермінує рівень спортивних досягнень, але й призвести до інвалідності, що зумовлює і медичний, і соціально-психологічний характер проблеми реабілітації після травм.

У процесі формування програм фізичної терапії (реабілітації) після травм опорно-рухового апарату А. Hertsyk (2016) [16] пропонує враховувати поточний рівень рухових функцій спортсменів на основі використання комплексного (системного) підходу й сучасних технологій, що дасть змогу оптимізувати процес відновного лікування, зменшити його терміни та створить необхідні передумови для ремоделювання фізичних станів організму, що були притаманні пацієнту до травматизації.

На підставі огляду відомостей фахової літератури констатуємо: питання фізичної терапії після травм і пошкоджень опорно-рухового апарату у спортсменів, які спеціалізуються в ігрових видах спорту, викликають чималий інтерес у дослідників. Незважаючи на це, проблемні питання щодо фізичної терапії у спортсменів, які спеціалізуються в командних спортивних іграх, з діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу, ще не мають остаточного вирішення в напрямі методичного забезпечення індивідуальних реабілітаційних програм, оптимального відбору засобів і режимів фізичного навантаження.

Мета роботи

Оцінити ефективність програми фізичної терапії для спортсменів, які спеціалізуються в командних спортивних іграх, із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження провели зі спортсменами з ігрових видів спорту ($n = 58$) із діафізарними переломами кісток гомілки, які перебували на лікуванні у відділенні травматології та ортопедії міської клінічної лікарні № 7 м. Києва, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», клініці спортивної травми НУФВСУ протягом 2014–2019 рр.

За нашими спостереженнями, відповідно до вікової періодизації найбільша кількість обстежених спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки належали до І періоду зрілого віку (22–35 років). Такі пацієнти становили 50,00 % ($n = 29$) від обстеженого контингенту. Спортсмени юнацького та підліткового віку становили 37,93 % ($n = 22$) і 12,07 % ($n = 7$) відповідно від усіх травмованих.

Більшість обстежених – кваліфіковані спортсмени з діафізарними переломами кісток гомілки, які мали звання майстер спорту, спортивні розряди кандидат у майстри спорту і І спортивний розряд – 84,48 % ($n = 49$). Інші пацієнти – спортсмени масових розрядів: 8,62 % ($n = 5$) ІІ розряду і 6,90 % ($n = 4$) ІІІ розряду. Контингент основної та контрольної груп – по 29 спортсменів у кожній групі відповідно.

Під час дослідження застосували метод антропометричних вимірювань. Оцінювали результати вимірювань обвідних розмірів стегна, гомілки для ефективного контролю за ліквідацією набряку й визначення рівня гіпотрофії м'язів травмованої кінцівки. Дослідили антропометричні показники у спортсменів-пацієнтів основної та контрольної груп у 3 етапи: в ранньому післяопераційному періоді (клінічний етап), коли на перший план виступають явища посттравматичного й післяопераційного реактивного набряку; в пізньому післяопераційному періоді – для оцінювання ступеня атрофії м'язової тканини; в кінці періоду повернення до тренувань – для визначення ефективності заходів фізичної терапії на підставі порівняння симетрії обвідних розмірів здорової та травмованої кінцівок.

Метод гоніометрії (вимірювання доступного обсягу рухів у колінному суглобі) використовували для оцінювання ефективності розробленої комплексної програми фізичної терапії, враховуючи фізіологічні терміни репаративних процесів вимірювання доступного обсягу рухів у колінному суглобі. Дослідження здійснили у 3 етапи: ранній післяопераційний період (клінічний етап, наприкінці 2 тижня після реконструктивного оперативного втручання (інтрамедулярного остеосинтезу)); ранній післяопераційний період (постклінічний етап, наприкінці 6 тижня); пізній післяопераційний період (наприкінці 16 тижня від початку відновлювальних заходів).

Методом міотонометрії визначили показники тонузу чотириголового м'яза стегна: A_1 – показник тонузу м'яза у стані спокою; B_1 – показник тонузу м'яза у стані ізотонічного напруження; C_1 – показник тонузу м'язу у стані максимального розслаблення. Вимірювання виконали у три етапи: передопераційний період, пізній післяопераційний період, період повернення до тренувань.

Стрибкові вправи оцінили для визначення LSI – індексу симетричності нижніх кінцівок (одинарний стрибок, потрійний стрибок, перехресний стрибок, стрибова серія) за формулою:

$$LSI = \frac{\text{показник травмованої кінцівки, см}}{\text{показник здорової кінцівки, см}} \cdot 100 \%$$

Результати опрацювали на підставі рекомендацій [4] за допомогою методів математичної статистики з визначенням показників: \bar{x} – середнє арифметичне значення; S – середнє квадратичне відхилення; p – критерій вірогідності; % – відсоткове значення.

Результати

Розроблена комплексна програма фізичної терапії спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу, містить такі складові:

- первинне обстеження спортсмена з визначенням функціонального періоду та його етапи (клінічний, загальнопідготовчий, спеціально-підготовчий, втягувальний);
- розробку програми фізичної терапії для певного функціонального періоду, враховуючи рекомендації лікаря-ортопеда (травматолога) та лікаря фізичної, реабілітаційної медицини;
- оцінювання ефективності програми фізичної терапії наприкінці кожного періоду шляхом аналізу досягнутих критеріїв і рішення про переведення пацієнта на наступний функціональний період у разі їх виконання;
- корекцію завдань наступного функціонального періоду в разі неповної реалізації програми попереднього періоду або рішення про повторне оперативне лікування;
- здійснення комплексу відновлювальних заходів фізичної терапії наступного періоду на основі процедур корекції;
- оцінювання ефективності програми фізичної терапії.

Комплексна програма фізичної терапії, яку розробили, – цикл відновлювальних заходів, який завершується, коли оцінка функціональних результатів відповідає вимогам спортсмена до рівня рухових можливостей, загальної та спеціальної фізичної працездатності, а також його особистим уявленням про якість життя.

Ґрунтуючись на принципах фізичної терапії та зокрема на принципі наступності застосування засобів відновлення, зважаючи на особливості оперативного лікування і терміни репаративного остеогенезу, необхідність повернення спортсменів до звичної тренувальної та змагальної діяльності, відновлювальні заходи містили функціональні періоди: передопераційний, ранній післяопераційний

Таблиця 1. Динаміка показників обвідних розмірів стегна та гомілки у спортсменів після інтрамедулярного остеосинтезу діафізарних переломів кісток гомілки, n = 58

Показники, одиниці вимірювання		Періоди відновного лікування				p
		Основна група, n = 29		Контрольна група, n = 29		
		\bar{x}	S	\bar{x}	S	
Ранній післяопераційний період (клінічний етап)						
Обвід стегна, см	здорова	58,6	5,80	59,3	3,83	>0,05
	оперована	61,6*	6,07	62,1*	3,90	>0,05
Обвід гомілки, см	здорова	37,1	2,32	36,6	2,62	>0,05
	оперована	39,2*	2,49	38,8*	2,62	>0,05
Пізній післяопераційний період						
Обвід стегна, см	здорова	58,6	5,78	59,1*	3,78	>0,05
	оперована	57,9	5,92	56,8	3,78	<0,05
Обвід гомілки, см	здорова	36,3	2,40	35,3*	2,55	>0,05
	оперована	35,5	2,39	33,2	2,42	<0,05
Період повернення до тренувань						
Обвід стегна, см	здорова	58,7	1,77	59,4*	3,81	>0,05
	оперована	58,7	1,89	57,5	3,46	<0,05
Обвід гомілки, см	здорова	36,9	0,39	36,4	2,54	>0,05
	оперована	36,8	0,40	35,9	2,50	<0,05

*: розбіжності між показниками здорової та оперованої нижньої кінцівки вірогідні при $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка показників гоніометрії у спортсменів після інтрамедулярного остеосинтезу діафізарних переломів кісток гомілки, n = 58

Показник, одиниці вимірювання		Періоди відновного лікування				p
		Основна група, n = 29		Контрольна група, n = 29		
		\bar{x}	S	\bar{x}	S	
Ранній післяопераційний період (клінічний етап)						
Кут згинання кінцівки в оперованому суглобі, °		91,2	3,95	90,9	5,98	>0,01
Ранній післяопераційний період (постклінічний етап)						
Кут згинання кінцівки в оперованому суглобі, °		130,6	2,36	122,6	6,07	<0,01
Пізній післяопераційний період						
Кут згинання кінцівки в оперованому суглобі, °		130,3	2,03	127,6	3,03	<0,01

(клінічний етап), пізній післяопераційний (постклінічний етап), функціонального відновлення, збільшених фізичних навантажень, повернення спортсмена до тренувань в основній групі команди.

Результати вимірювань обвідних розмірів стегна й гомілки оцінювали для контролю ліквідації явищ над-

лишкового накопичення рідини у травмованих тканинах кінцівки, серозних порожнин і м'язової гіпотрофії.

У пацієнтів основної та контрольної груп антропометричні показники дослідили у 3 етапи: на ранньому післяопераційному періоді (клінічний етап), у пізньому післяопераційному періоді та в кінці періоду повернення до тренувань для визначення ефективності заходів фізичної терапії на основі порівняння симетрії обвідних розмірів здорової та травмованої кінцівки (табл. 1).

Середньостатистичні значення обвідних розмірів стегна й гомілки травмованої кінцівки в усіх пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді (клінічний етап) були вірогідно вищими порівняно зі здоровою кінцівкою в результаті розвитку явищ надлишкового накопичення рідини й серозних порожнин м'язових тканин. У результаті медикаментозного лікування та заходів фізичної терапії визначили нормалізацію тургору, зменшилася дисфункція набряклих м'язових тканин травмованої кінцівки. Зниження рівня фізичної активності та істотне обмеження опорного навантаження на травмовану кінцівку спричинили розвиток гіпотрофії м'язів стегна й гомілки. Для її оцінювання в пізньому післяопераційному періоді та періоді повернення до тренувань виконали повторне вимірювання обводу сегментів нижніх кінцівок.

У спортсменів основної групи (ОГ) обвід стегна травмованої кінцівки знизився з $61,60 \pm 6,07$ см у ранньому післяопераційному періоді (клінічний етап) до $57,90 \pm 5,92$ см наприкінці пізнього післяопераційного періоду та потім збільшився до $58,70 \pm 1,89$ см наприкінці періоду повернення до тренувань, майже досягнувши аналогічний показник здорової кінцівки, який дорівнює $58,70 \pm 1,77$ см ($p > 0,05$).

Обвід гомілки травмованої кінцівки у спортсменів ОГ також знизився з $39,20 \pm 2,49$ см у ранньому післяопераційному періоді (клінічний етап) до $35,50 \pm 2,39$ см у кінці пізнього післяопераційного періоду й збільшився до $36,80 \pm 0,40$ см наприкінці періоду повернення до тренувань, майже досягнувши аналогічний показник здорової кінцівки, що дорівнював $36,90 \pm 0,39$ см ($p > 0,05$).

Отже, динаміка обвідних розмірів стегна та гомілки, яку визначили у спортсменів ОГ порівняно з контрольною групою (КГ), свідчить про ефективність засобів фізичної терапії щодо стандартної програми відновлення.

Показники гоніометрії, які отримали під час вимірювання амплітуди рухів у колінному суглобі протягом відновного процесу, показали суттєві зміни показників у спортсменів основної та контрольної груп (табл. 2).

Для оцінювання ефективності розробленої комплексної програми фізичної терапії, враховуючи фізіологічні терміни репаративних процесів, вимірювання доступного обсягу рухів у колінному суглобі виконали у 3 етапи: ранній післяопераційний період (клінічний етап, наприкінці 2 тижня після реконструктивного оперативного втручання (інтрамедулярного остеосинтезу); ранній післяопераційний період (постклінічний етап, наприкінці 6 тижня); пізній післяопераційний період (наприкінці 16 тижня відновлювальних заходів).

У спортсменів ОГ на першому етапі обстеження амплітуда згинання в колінному суглобі становила $91,20 \pm 3,95^\circ$, що становило 70,07 % від нормативних значень рухливості. У КГ пацієнтів цей показник дорівнював $90,90 \pm 5,98^\circ$, що становило 69,92 % норми (розбіжності статистично незначущі, $p \leq 0,01$). У результаті застосування програми фізичної терапії показник активного згинання в колінному суглобі у спортсменів ОГ на другому етапі обстеження збільшився до $130,6 \pm 2,36^\circ$ ($p < 0,01$), досягнувши нормативних значень фізіологічної рухливості. У пацієнтів КГ зміни цього показника менші – $122,60 \pm 6,07^\circ$ на другому етапі обстеження, що відповідає 94,30 % від значень фізіологічної норми рухливості.

На завершальному етапі обстеження, в пізньому післяопераційному періоді, коли майже завершився період відновлення загальної фізичної працездатності спортсмена, показник амплітуди згинання в колінному суглобі в пацієнтів ОГ становив $130,30 \pm 2,03^\circ$, а в пацієнтів контрольної – $127,60 \pm 3,03^\circ$, що відповідало значенню 98,15 % від показника фізіологічної норми. Отже, можна констатувати, що зміни показників гоніометрії у спортсменів ОГ, які займалися за розробленою програмою фізичної терапії, були більш вираженими і до завершення відновного процесу статистично значуще не відрізнялися від показників фізіологічної норми рухливості.

Результати аналізу динаміки показників тонузу чотириголового м'яза стегна (міотометрії) у процесі відновного лікування наведені в таблиці 3.

Аналіз показників міотометрії (табл. 3) дає можливість констатувати: у спортсменів ОГ на першому етапі дослідження вони статистично значуще не відрізнялися від показників спортсменів КГ. Показник тонузу чотириголового м'яза стегна у спокої становив $50,0 \pm 2,1$ у.о. в ОГ і $51,70 \pm 3,52$ у.о. у КГ ($p > 0,05$); показники тонузу чотириголового м'яза стегна у спортсменів ОГ і КГ у стані ізотонічного напруження становили $61,30 \pm 1,93$ та $60,50 \pm 2,68$ у.о. відповідно ($p > 0,05$); показник тонузу м'яза у стані максимального розслаблення у спортсменів ОГ і КГ становив $43,7 \pm 2,2$ та $43,90 \pm 2,44$ у.о. відповідно ($p > 0,05$).

Під час повторних досліджень у спортсменів ОГ отримали такі дані: в пізньому післяопераційному періоді показник тонузу м'яза у спокої зменшився до $47,50 \pm 0,94$ у.о. ($p < 0,01$), що пов'язано зі зниженням больового синдрому та загальної фізичної активності через обмеження рухливості травмованої кінцівки. У спортсменів КГ цей показник на другому етапі досліджень знизився менше і становив $50,70 \pm 1,36$ у.о. ($p < 0,01$), що пов'язано зі збереженням больового синдрому. На завершальному етапі дослідження у спортсменів ОГ у результаті застосування розробленої комплексної програми фізичної терапії показник тонузу м'яза у спокої мав позитивну динаміку та становив $49,10 \pm 0,98$ у.о. ($p < 0,01$). У спортсменів КГ цей показник знизився до $47,50 \pm 1,07$ у.о. в результаті зменшення больового синдрому та недостатності фізичного навантаження на травмовану кінцівку. Показник тонузу м'яза у стані ізотонічного напруження у спортсменів ОГ на другому етапі досліджень збільшився до $63,90 \pm 2,21$ у.о.

Таблиця 3. Динаміка показників міотометрії чотириголового м'яза стегна у спортсменів до та після інтрамедулярного остеосинтезу діафізарних переломів кісток гомілки, $n = 58$

Показники, у.о.	Періоди відновного лікування				p
	Основна група, n = 29		Контрольна група, n = 29		
	\bar{x}	S	\bar{x}	S	
Передопераційний період					
A ₁	50,0	2,10	51,7	3,52	>0,05
B ₁	61,3	1,93	60,5	2,68	>0,05
C ₁	43,7	2,20	43,9	2,44	>0,05
Пізній післяопераційний період					
A ₁	47,5	0,94	50,7	1,36	<0,01
B ₁	63,9	2,21	58,3	2,78	<0,01
C ₁	45,4	0,98	49,1	1,48	<0,01
Період повернення до тренувань					
A ₁	49,1	0,98	47,5	1,07	<0,01
B ₁	67,3	0,93	59,2	2,94	<0,01
C ₁	47,8	0,90	46,3	1,02	<0,01

A₁: показник тонузу м'яза у стані спокою; B₁: показник тонузу м'яза у стані ізотонічного напруження; C₁: показник тонузу м'яза у стані максимального розслаблення; у.о.: умовні одиниці.

Таблиця 4. Оцінювання дефіциту рухової функції за індексом симетричності нижніх кінцівок LSI (Lower Extremity Symmetry Index) у спортсменів основної та контрольної груп за показниками виконання стрибкових тестів, $n = 58$

Індекс симетричності нижніх кінцівок, %	Періоди відновного лікування				p
	Основна група, n = 29		Контрольна група, n = 29		
	\bar{x}	S	\bar{x}	S	
Пізній післяопераційний період					
LSI, одинарний стрибок	85,5	5,11	85,2	4,15	>0,05
LSI, потрійний стрибок	82,8	20,30	82,5	14,83	>0,05
LSI, перехресний стрибок	83,1	5,02	84,3	13,53	>0,05
LSI, стрибова серія	80,6	9,76	77,8	9,13	>0,05
Період функціонального відновлення					
LSI, одинарний стрибок	89,2	4,42	85,9	4,17	>0,05
LSI, потрійний стрибок	93,6	7,29	86,9	7,07	<0,05
LSI, перехресний стрибок	93,4	4,84	84,9	2,49	<0,05
LSI, стрибова серія	93,1	1,50	78,8	2,62	<0,05
Період повернення до тренувань					
LSI, одинарний стрибок	94,3	2,88	92,6	4,24	>0,05
LSI, потрійний стрибок	99,2	7,41	93,9	2,72	<0,05
LSI, перехресний стрибок	98,6	1,66	92,5	3,83	<0,05
LSI, стрибова серія	96,3	3,11	87,5	3,13	<0,05

та на завершальному етапі становив $67,30 \pm 0,93$ у.о. ($p < 0,01$). У спортсменів КГ цей показник на другому етапі досліджень показав негативну динаміку, що пов'язано з недостатнім фізичним навантаженням на травмовану кінцівку, і становив $58,30 \pm 2,78$ у.о. ($p < 0,01$), а на прикінцевому етапі обстежень збільшився до $59,20 \pm 2,94$ у.о. Показник (C_3) тонусу м'яза у стані максимального розслаблення у спортсменів ОГ у результаті відновлювальних заходів також мав позитивну динаміку і становив $45,40 \pm 0,98$ у.о. в пізньому післяопераційному періоді та $47,8 \pm 0,9$ у.о. наприкінці періоду повернення до тренувань. У спортсменів КГ на другому етапі досліджень цей показник збільшився до $49,10 \pm 1,48$ у.о. внаслідок наявності остаточного больового компонента, а потім знизився на прикінцевому етапі досліджень до $46,30 \pm 1,02$ у.о. ($p < 0,01$) внаслідок зменшення прояву больового синдрому та недостатнього фізичного навантаження порівняно зі спортсменами ОГ.

Як критерій оцінювання дефіциту рухової функції у практиці фізичної терапії використовують індекс симетричності нижніх кінцівок, який дає можливість порівнювати рухову функцію у процесі фізичного навантаження здорової та травмованої кінцівки. Критерієм повернення до спортивної діяльності є показник $LSI \geq 90$ % незалежно від статі та виду спорту. Результати експериментальних досліджень наведені в таблиці 4.

Критерієм допуску до повноцінних тренувальних навантажень спортсменів після відновного лікування діафізарних переломів кісток гомілки є відновлення спеціальної фізичної працездатності, що досліджується за показниками швидкісно-силових якостей. Стрибкові тести є інформативним прогностичним інструментом оцінювання швидкісно-силових якостей.

Аналіз показників LSI в динаміці періодів фізичної терапії дає можливість констатувати: спортсмени КГ не досягли нормативного значення 90 % під час виконання тестового завдання стрибкова серія протягом усіх термінів відновного лікування.

Оцінювання ефективності програми фізичної терапії дає можливість констатувати: в ОГ нормативних значень досягли 25 із 29 спортсменів (86,21 %), у КГ – 19 спортсменів із 29 (65,52 %), що свідчить про високу ефективність запропонованої програми фізичної терапії.

Висновки

1. У процесі формування програм фізичної терапії для пацієнтів-спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу терапевтичні вправи доцільно групувати залежно від специфічних завдань реабілітаційних заходів і переважної спрямованості на відновлення рухової функції, загальної фізичної працездатності, спеціальної фізичної працездатності, базових рухових умінь і навичок, спеціальних рухових умінь і навичок згідно зі специфікою тренувальної та змагальної діяльності в командних спортивних іграх.

2. На підставі клінічного перебігу репаративних процесів і необхідності поетапного вирішення завдань відновлення рекомендоване впровадження комплексних програм фізичної терапії, що містять такі періоди відновлення після діафізарних переломів кісток гомілки: передопераційний, ранній післяопераційний (клінічний етап), ранній післяопераційний (постклінічний етап), пізній післяопераційний, функціонального відновлення, підвищених навантажень, повернення до тренувань.

Перспективи подальших досліджень ґрунтуються на необхідності розроблення алгоритму створення індивідуальних програм фізичної терапії для пацієнтів-спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу, враховуючи супутні захворювання, патоморфозні явища та післяопераційні ускладнення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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.

Ніканоров О. К., д-р наук із фізичного виховання та спорту, доцент, професор каф. фізичної реабілітації, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ, Україна.

Ляхова І. М., д-р пед. наук, 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.

Пузік С. Г., канд. мед. наук, 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.

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.

Сазанова І. О., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Doroshenko E. Yu., PhD, DSc PES, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine.

Nikanorov O. K., PhD, DSc PES, Associate Professor, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Liakhova I. M., PhD, DSc PS, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Levchenko L. I., PhD MSc, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Puzik S. H., PhD MSc, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chernenko O. Ye., PhD PES, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hurieieva A. M., PhD PES, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Sazanova I. O., Senior Lecturer of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

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.

Никаноров А. К., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, доцент, профессор каф. физической реабилитации, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев, Украина.

Ляхова И. Н., д-р пед. наук, 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.

Пузук С. Г., канд. мед. наук, 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.

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.

Сазанова И. А., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Джафар Тайсір Мохаммад Аль-Куран. Фізична реабілітація після інтрамедулярного остеосинтезу у спортсменів з діафізарними переломами кісток голілки : автореф. дис. ... канд. наук з фіз. виховання та спорту: 24.00.03 «Фізична реабілітація» / Нац. ун-т фіз. виховання і спорту України. Київ, 2018. 25 с.
- [2] Дорошенко Е. Ю. Застосування засобів стретчингу в процесі фізичної реабілітації футболістів з пошкодженнями верхніх і нижніх кінцівок. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту*. 2015. № 7. С. 11-17. <http://dx.doi.org/10.15561/18189172.2015.0702>
- [3] Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футболу) / Е. Ю. Дорошенко, С. М. Малахова, О. Є. Черненко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 357-364. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184252>
- [4] Основи науково-дослідної роботи магістрантів та аспірантів у вищих навчальних закладах / В. М. Костюкевич, В. І. Воронова, О. А. Шинкарук, О. В. Борисова. Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. 554 с.
- [5] Люгайло С. С. Особливості використання засобів фізичної реабілітації в системі підготовки спортсменів з урахуванням стану їхнього здоров'я. *Спортивна медицина*. 2014. № 1. С. 141-144.
- [6] Ніканоров О.К. Проблема травматизму в ігрових видах спорту та перспективи використання засобів фізичної реабілітації. *Спортивна медицина*. 2015. № 1-2. С. 82-87.
- [7] Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения : учебник. Киев : Олимпийская литература, 2015. Кн. 1. 680 с.
- [8] Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения : учебник. Киев : Олимпийская литература, 2015. Кн. 2. 752 с.

- [9] Платонов В. Перетренованність в спорті. *Наука в олимпийском спорте*. 2015. № 1. С. 19-34.
- [10] Пустовойт Б. А., Комаров Р. А. Фізична терапія при переломах кісток голілкового суглоба. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2019. № 1. С. 4-13.
- [11] Ра'ад А. Х. Фізична реабілітація після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля : автореф. дис. ... канд. наук з фіз. виховання та спорту : 24.00.03 «Фізична реабілітація» / Нац. ун-т фіз. виховання і спорту України. Київ, 2019. 26 с.
- [12] Шаді А. М. Фізична реабілітація після артроскопічного лікування «Триади Турнера» у спортсменів ігрових видів спорту: автореф. дис. ... канд. наук з фіз. виховання та спорту : 24.00.03 «Фізична реабілітація» / Нац. ун-т фіз. виховання і спорту України. Київ, 2019. 24 с.
- [13] Шахлина Л. Г. Физическая реабилитация в комплексном лечении спортивных травм. *Теория і методика фізичного виховання і спорту*. 2015. № 2. С. 131-135. <https://doi.org/10.32652/tmfvs.2015.2.131-135>
- [14] Alsheikhly A. S., Alsheikhly M. S. Musculoskeletal Injuries: Types and Management Protocols for Emergency Care. *Essentials of Accident and Emergency Medicine* / ed. A. S. Alsheikhly. 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81939>
- [15] Manual physical therapy combined with high-intensity functional rehabilitation for severe lower extremity musculoskeletal injuries: a case series / M. S. Crowell, G. D. Deyle, J. Owens et al. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2016. Vol. 24, Iss 1. P. 34-44. <https://doi.org/10.1179/2042618614Y0000000076>
- [16] Hertsyk A. The creation of programs of physical rehabilitation/therapy in musculoskeletal disorders. *Slobozhanskyi herald of science and sport*. 2016. № 6. P. 39-46.
- [17] Knudson D. Fundamentals of Biomechanics. 2nd ed. Chico : Springer, 2007. 343 p.
- [18] Modeling of the athletic training process in team sports during an annual macrocycle / V. Kostyukevych, Y. Imas, O. Borysova, et al. *Journal of Physical Education and Sport*. 2018, Suppl. Iss. 1, Art 44, P. 327-334. <https://doi.org/10.7752/jpes.2018.s144>
- [19] 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. P. e2002811. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002811>
- [20] Rehabilitation of hamstring muscle injuries: a literature review / G. A. Ramos, G. G. Arliani, D. C. Astur et al. *Revista brasileira de ortopedia*. 2016. Vol. 52, Iss. 1. P. 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2016.12.002>
- [21] 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>

References

- [1] Jafar Tayseer Mohammad Al-Quran. (2018). *Fizychna reabilitatsiia pislia intrameduliarnoho osteosyntezy u sportsmeniv z diafizarnymy perelomamy kistok homilky* [Physical rehabilitation after intramedullary osteosynthesis for athletes with diaphyseal fractures of the shin bones]. *Extended abstract of candidate's thesis*. National University of Physical Education and Sport of Ukraine. [in Ukrainian].
- [2] Doroshenko, E. Yu. (2015). Zastosuvannia zasobiv stretchinhu v protsesi fizychnoi reabilitatsii futbolistiv z poskodzhenням verkhnikh i nyzhnikh kintsivok [Application of stretching techniques in physical rehabilitation of football players with traumas of upper and lower limbs]. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko-biologichni problemy psichichnoho vykhovannia i sportu*, (7), 11-17. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.15561/18189172.2015.0702>
- [3] Doroshenko, E. Yu., Malakhova, S. M., Chernenko, O. Ye., Hurieieva, A. M., Shapovalova, I. V., Sazanova, I. O., Oliinyk, M. O., & Svitlychna, T. S. (2019). Terapevtychni vpravy u protsesi fizychnoi reabilitatsii sportsmeniv iz ushkodzhenням oporno-rukhovoho aparatu (na materialii futbolu) [Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)]. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 12(3), 357-364. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184252>
- [4] Kostyukevich, V. M., Voronova, V. I., Shynkaruk, O. A., & Borisova, O. V. (2016). *Osnovy naukovo-doslidnoi roboty mahistrantiv ta aspirantiv u vyshchyykh navchalnykh zakladakh* [Fundamentals of research work of undergraduates and graduate students in higher educational institutions]. Vinnytsia: LLC «Nilan-LTD». [in Ukrainian].

- [5] Liuhailo, S. S. (2014). Osoblyvosti vykorystannia zasobiv fizychnoi reabilitatsii v systemi pidhotovky sportsmeniv z urakhuvanniam stanu ikhniho zdorovia [Peculiarities of the use of means of physical rehabilitation in the system of training athletes taking into account the state of their health]. *Sportyvna medytsyna*, (1), 141-144. [in Ukrainian].
- [6] Nikanorov, O. K. (2015). Problema travmatyzmu v ihrovkyh vydakh sportu ta perspektyvy vykorystannia zasobiv fizychnoi reabilitatsii [The problem of injuries in game sports and prospects for the use of physical rehabilitation]. *Sportyvna medytsyna*, (1-2), 82-87. [in Ukrainian].
- [7] Platonov, V. N. (2015). *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiiskom sporte. Obshchaia teoria i ee prakticheskie prilozheniia (dlia trenerov)* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications]. Vol. 1. Kiev : Olimpiiskaya literatura. [in Russian].
- [8] Platonov, V. N. (2015). *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiiskom sporte. Obshchaia teoria i ee prakticheskie prilozheniia (dlia trenerov)* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications]. Vol. 2. Kiev : Olimpiiskaya literatura. [in Russian].
- [9] Platonov, V. N. (2015). Peretrenirovannost v sporte [Overtraining in sports]. *Nauka v olimpiiskom sporte*, (1), 19-34. [in Russian].
- [10] Pustovoi, B. A., & Komarov, R. A. (2019). Fizychna terapiia pry perelomakh kistok homilkovostopnogo suhloba [Physical therapy for fractures of the ankle bones]. *Fizychna reabilitatsiia ta rekreatsino-ozdorovchi tekhnologii*, (1), 4-13. [in Ukrainian].
- [11] Raad, A. H. (2019). *Fizychna reabilitatsiia pislia khirurhgichnoho likuvannia rozryvu akhillovoho sukhozhillia* [Physical rehabilitation after surgical treatment of Achilles tendon rupture]. Extended abstract of candidate's thesis. National University of Ukraine on Physical Education and Sport. [in Ukrainian].
- [12] Shadi, A. M. (2019). *Fizychna reabilitatsiia pislia artroskopichnoho likuvannia "Triady Turnera" u sportsmeniv ihrovkyh vydiv sportu* [Physical rehabilitation after the arthroscopic treatment of the «Turner triad» at athletes of sports games]. Extended abstract of candidate's thesis. National University of Ukraine on Physical Education and Sport. [in Ukrainian].
- [13] Shakhlina, L. G. (2015). Fizicheskaia reabilitatsiia v kompleksnom lechenii sportivnykh travm [Physical rehabilitation in complex treatment of sports injuries]. *Teoriia i metodyka fizychnoho vykhovannia i sportu*, (2), 131-135. [in Russian]. <https://doi.org/10.32652/tm-fvs.2015.2.131-135>
- [14] Alsheikhly, S. A., & Alsheikhly, M. S. (2019). Musculoskeletal Injuries: Types and Management Protocols for Emergency Care. In A. S. Alsheikhly (Ed.), *Essentials of Accident and Emergency Medicine*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81939>
- [15] Crowell, M. S., Deyle, G. D., Owens, J., Gill, N. W., & StreC. (2016). Manual physical therapy combined with high-intensity functional rehabilitation for severe lower extremity musculoskeletal injuries: a case series. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 24(1), 34-44. <https://doi.org/10.1179/2042618614y.0000000076>
- [16] Hertsyk, A. (2016). The creation of programs of physical rehabilitation/therapy in musculoskeletal disorders. *Slobozhanskyi herald of science and sport*, (6), 39-46.
- [17] Knudson, D. (2007). *Fundamentals of Biomechanics* (2nd ed.). Chico (USA): California State University, Springer.
- [18] Kostiukevych, V., Imas, Y., Borysova, O., Dutchak, M., Shynkaruk, O., Kogut, I., Voronova, V., Shlonska, O., & Stasiuk I. (2018). Modeling of the athletic training process in team sports during an annual macrocycle. *Journal of Physical Education and Sport*, 18(suppl. 1), 327-334. <https://doi.org/10.7752/jpes.2018.s144>
- [19] 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), Article e2002811. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002811>
- [20] Ramos, G. A., Ariani, G. G., Astur, D. C., Pochini, A. C., Ejnisman, B., & Cohen, M. (2016). Rehabilitation of hamstring muscle injuries: a literature review. *Revista brasileira de ortopedia*, 52(1), 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2016.12.002>
- [21] Whittaker, J. L., Ellis, R., Hodges, P. W., Osullivan, C., Hides, J., Fernandez-Carnero, S., Arias-Buria, J. L., Teyhen, D. 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>



Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

Ю. В. Карпенко ^{*A,E}, О. І. Панасенко ^{A,E,F}, Є. Г. Книш ^{A,E,F}

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

На сучасному етапі розвитку медичної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу 1,3,4-оксадіазольних структур, що зосереджені здебільшого на принципах комбінаторної хімії з широким спектром біологічної активності.

Мета роботи – пошук, систематизація та узагальнення відомостей фахової літератури щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів.

Гетероциклічні системи, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, мають багату синтетичну історію та характеризуються наявністю широкого набору методів синтезу. В огляді систематизували й узагальнили відомості наукової літератури щодо хімії гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів як важливих синтетичних субстратів і попередників для біологічно орієнтованого синтезу. Розглянули класичні методи отримання, що полягають у внутрішньомолекулярній дегідратації 1,2-діацилгідразинів, взаємодії гідрозидів гетерилкарбонових кислот із карбон дисульфідом і формуванням оксадіазольного ядра за допомогою мікрохвильового синтезу. Процеси гетерилфункціоналізації – нові в хімії 1,3,4-оксадіазолів і дають змогу отримувати нові біоперспективні гібридні структури.

Вагомі акценти зосередили на синтезованих сполуках із вираженою протипухлинною, протигрибковою, протитуберкульозною, антималярійною та антибактеріальною активностями та залежності «структура – дія». Детально проаналізували можливі сучасні механізми дії відповідної активності, що полягають в інгібуванні ферментів, цитотоксичності, апоптозу тощо.

Висновки. Узагальнили й систематизували оригінальні роботи, що стосуються методів синтезу гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів із вираженою протипухлинною, протигрибковою, протитуберкульозною, антималярійною та антибактеріальною активностями. Аналіз матеріалу показує важливість і реальну перспективу біологічно орієнтованого синтезу ліків цього сегмента хімії азотовмісних гетероциклів.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

Yu. V. Karpenko, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

At the present stage of development of medical chemistry, many basic synthetic approaches to the synthesis of 1,3,4-oxadiazole structures are known, which are focused mainly on the principles of combinatorial chemistry with a wide range of biological activity.

The aim of the work was searching, systematizing, and generalizing literature sources for biologically oriented drug synthesis (BIODS) based on hetero derivatives of 2,5 disubstituted 1,3,4-oxadiazoles.

Heterocyclic systems containing a 1,3,4-oxadiazole nucleus have a rich synthetic history and are characterized by a wide range of synthesis methods. The review article firstly summarizes the literature on the chemistry of hetero derivatives of 2,5 disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as important synthetic substrates and precursors for biologically oriented synthesis. The most classical methods of obtaining, which are the intramolecular dehydration of 1,2-diacylhydrazines, the interaction of hydrazyl carboxylic acid hydrazides with carbon disulfide and the formation of the oxadiazole nucleus by microwave synthesis are considered. It is worth noting that the processes of heterofunctionalization are new in the chemistry of 1,3,4-oxadiazoles and allow us to obtain new bio-promising hybrid structures. Significant emphasis is placed on synthesized compounds with pronounced antitumor, antifungal, antituberculous, antimalarial and antibacterial activities, and structure – action dependencies. Possible modern mechanisms of action of the corresponding activity, which are inhibition of enzymes, cytotoxicity, apoptosis, etc., are analyzed in detail.

Conclusions. The original works concerning the methods of synthesis of hetero derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles with pronounced antitumor, antifungal, antituberculous, antimalarial and antibacterial activities were generalized and systematized. The analysis

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207211>

УДК 615.2.015.4.012.1:547.793
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207211)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 302–314

Ключові слова: 1,3,4-оксадіазоли, BIODS, протипухлинна дія, протигрибкові препарати, протитуберкульозні агенти, антималярійні сполуки, антибактеріальна активність.

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

Надійшла до редакції: 13.04.2020 // Після доопрацювання: 29.04.2020 // Прийнято до друку: 06.05.2020

of the presented material was shown the importance and real perspective of biologically oriented synthesis of drugs in this segment of the chemistry of nitrogen-containing heterocycles.

Key words: 1,3,4-oxadiazoles, BIODS, antitumor activity, antifungal agents, anti-tuberculosis agents, antimalarial, antibacterial agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 302–314

Біологічно орієнтований синтез лікарств (BIODS) на основі гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов (Часть 1)

Ю. В. Карпенко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

На современном этапе развития медицинской химии известно много основных синтетических подходов к синтезу 1,3,4-оксадиазольных структур, которые сосредоточены в основном на принципах комбинаторной химии с широким спектром биологической активности.

Цель работы – поиск, систематизация и обобщение данных научной литературы о методах биологически ориентированного синтеза лекарств (BIODS) на основе гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов.

Гетероциклические системы, содержащие 1,3,4-оксадиазольное ядро, имеют богатую синтетическую историю и характеризуются наличием широкого набора методов синтеза. В обзоре систематизированы и обобщены сведения специализированной литературы, касающиеся химии гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазол как важных синтетических субстратов и предшественников для биологически ориентированного синтеза. Рассмотрены классические методы получения, заключающиеся во внутримолекулярной дегидратации 1,2-диацилгидразинов, взаимодействии гидразидов гетерилкарбоновых кислот с карбон дисульфидом и формировании оксадиазольного ядра с помощью микроволнового синтеза. Процессы гетерилфункционализации новые в химии 1,3,4-оксадиазола и позволяют получать новые биоперспективные гибридные структуры.

Весомые акценты сосредоточены на синтезированных соединениях с выраженной противоопухолевой, противогрибковой, противотуберкулезной, антималярийной и антибактериальной активностями и зависимости «структура – действие». Подробно проанализированы возможные современные механизмы действия соответствующей активности, которые заключаются в ингибировании ферментов, цитотоксичности, апоптоза и др.

Выводы. Обобщены и систематизированы оригинальные работы, касающиеся методов синтеза гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов с выраженной противоопухолевой, противогрибковой, противотуберкулезной, антималярийной и антибактериальной активностями. Анализ материала показывает важность и реальную перспективу биологически ориентированного синтеза лекарств этого сегмента химии азотсодержащих гетероциклов.

Ключевые слова: 1,3,4-оксадиазол, BIODS, противоопухолевое действие, противогрибковые препараты, противотуберкулезные агенты, антималярийные соединения, антибактериальная активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 302–314

На сучасному етапі розвитку медичної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолів, що зосереджені здебільшого на біологічно орієнтованому синтезі лікарських засобів із цілеспрямованою активністю. Обґрунтування пошуку зумовлене також наявністю в деяких випадках небажаних побічних ефектів у препаратів і набуттям резистентності мікроорганізмів.

Цей огляд – спроба систематизації та узагальнення відомостей наукової літератури за останні 3 роки щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів, оскільки цей напрям медичної хімії є одним із тих, що найшвидше розвиваються.

Мета роботи

Пошук, систематизація та узагальнення відомостей фахової літератури щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів.

1,3,4-Оксадіазол – гетероциклічна сполука, що містить атом Оксигену і 2 атоми Нітрогену в п'ятичленному кільці. На нього нещодавно звернули увагу багато до-

слідницьких груп, оскільки його хімічний і біологічний потенціал може бути хорошим варіантом заміни біоізоестерів [1] для багатьох функціональних груп, що містять карбонільну групу. Рівень зацікавленості дослідників видно з нещодавнього збільшення кількості науково-дослідницьких робіт і патентних заявок щодо 1,3,4-оксадиазольного ядра, що містить гетероциклічний фрагмент. 1,3,4-Оксадіазол за будовою здатен зв'язуватися з рецепторами з широкими кишнями активного сайту, має істотно вищий акцепторний потенціал водневого зв'язку та суттєво різний розподіл заряду гетероциклічних атомів. Наявність 1,3,4-оксадиазольного фрагмента зменшує ліпофільність сполуки, сприяє більшій розчинності у воді, покращує метаболічну стабільність.

На сучасному етапі розвитку медичної хімії відомо чимало основних синтетичних підходів до синтезу похідних азольного гетероциклу – 1,3,4-оксадіазолу, який має високу біологічну активність: антибактеріальну [2,3], фунгіцидну [4,5], протизапальну [6], антидіабетичну [6,7], протиракову [9–11], протитуберкульозну [12], антиоксидатну [12,13], протималярійну [15] і багато інших. Відомо, що модифікація азольних гетероциклів призводить до підвищення ефективності та зниження токсичності [16]. Варто наголосити, що лікарські засоби,

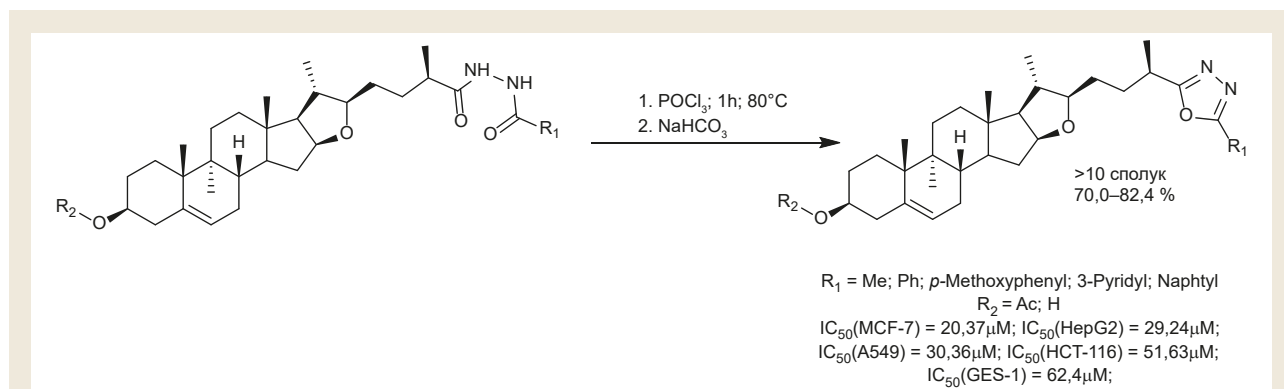


Рис. 1. Синтез нових похідних діосгеніну, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, як потенційних протипухлинних засобів.

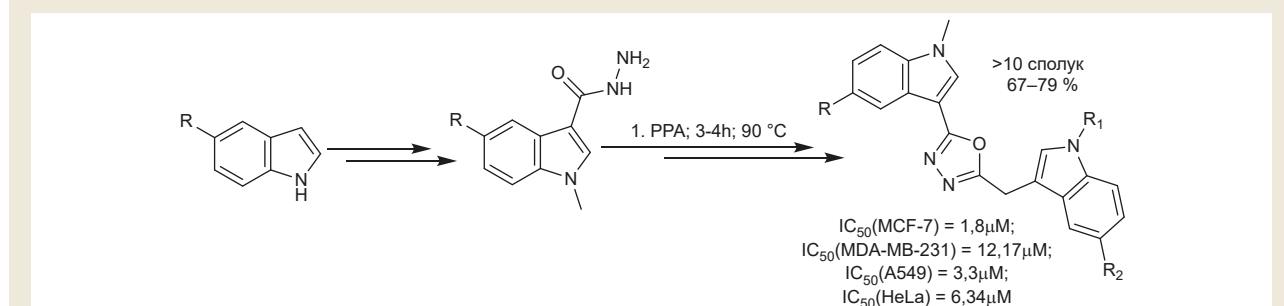


Рис. 2. Синтез нових потенційних протипухлинних засобів похідних 2,5-біс(індоліл)-1,3,4-оксадіазолів.

похідні 1,3,4-оксадіазолу, є одними зі 150 препаратів із найвищим показником продажів.

Аналіз фахової літератури дав можливість зробити висновок: гетерилпохідні з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом широко застосовують для пошуку нових оригінальних біологічно активних сполук, які стануть основою для створення оригінальних лікарських засобів та істотною можливістю їхньої хімічної модифікації.

Протиракова активність. Структурні особливості 1,3,4-оксадіазолу сприяють створенню водневих зв'язків із рецепторами та є дуже хорошими біоізостерами амідів та ефірів, підсилюючи фармакологічну та протипухлинну активність. Крім того, об'єднання молекулярних каркасів дає можливість розробити гібрид, в якому підвищується цитотоксичність проти ракових клітин із більшою універсальністю щодо селективності. У цьому напрямі є різні статті, автори яких отримали молекулярні гібриди; як правило, останні демонстрували поліпшений профіль фармакологічної активності порівняно з вихідними молекулами.

Автори [17] запропонували модифікацію діосгеніну, природного стероїдного сапоніну, що має потужні протиракові властивості. У цій роботі розробили, синтезували серії нових похідних діосгеніну, що містять 1,3,4-оксадіазол, методом внутрішньомолекулярної циклодегідратації *N,N'*-діацилгідрозидів із використанням як дегідратувального агента фосфор (V) трихлороксиду (рис. 1). Оцінили їхню цитотоксичність у 4 клітинних ракових лініях людини (HepG2, A549, MCF-7

та HCT-116) і нормальних клітинах епітелію шлунка людини (GES-1), використовуючи аналіз MTT *in vitro*. Результати показали, що сполуки мали значущу цитотоксичну активність щодо клітин HepG2 та MCF-7, були сильнішими за діосгенін.

Індійські вчені [18] синтезували ряд із 10 нових 2,5-біс(індоліл)-1,3,4-оксадіазолів (рис. 2) методом циклізації вихідних гідрозидів карбонових кислот у поліфосфорній кислоті (ПФК/PPA). Усі ці сполуки оцінювали на цитотоксичність щодо 4 ракових клітинних ліній – A549, MDA-MB-231, MCF-7 та HeLa – за допомогою MTT-редукованого аналізу. Визначена сполука-лідер щодо 3 ракових клітинних ліній: легенів (A549), молочної залози (MCF-7) та шийного відділу (HeLa).

Серія нових похідних тіазолідин-2,4-діона (рис. 3) синтезована авторами [19]. Дослідники оцінили сполуки щодо потенційної протиракової активності. Протипухлинну активність синтезованих сполук оцінювали щодо відібраної лінії ракової клітини людини молочної залози (MCF-7) за допомогою методу сульфородаміну В (SRB). Варто відзначити SAR-дослідження авторів, що показало: заміщена фенільна група на кільці 1,3,4-оксадіазолу, приєднана до тіазолідин-2,4-діонного фрагмента, мала значну інгібіторну активність росту щодо клітинної лінії MCF-7. Китайські вчені [20] синтезували 4,5-діазофлуоренові похідні, що містять 1,3-незаміщений тіоксотіазолідіон з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом. Усі сполуки показали різні значення антипроліферативної активності щодо клітинних ліній A549, AGS, HepG2 і MCF-7.

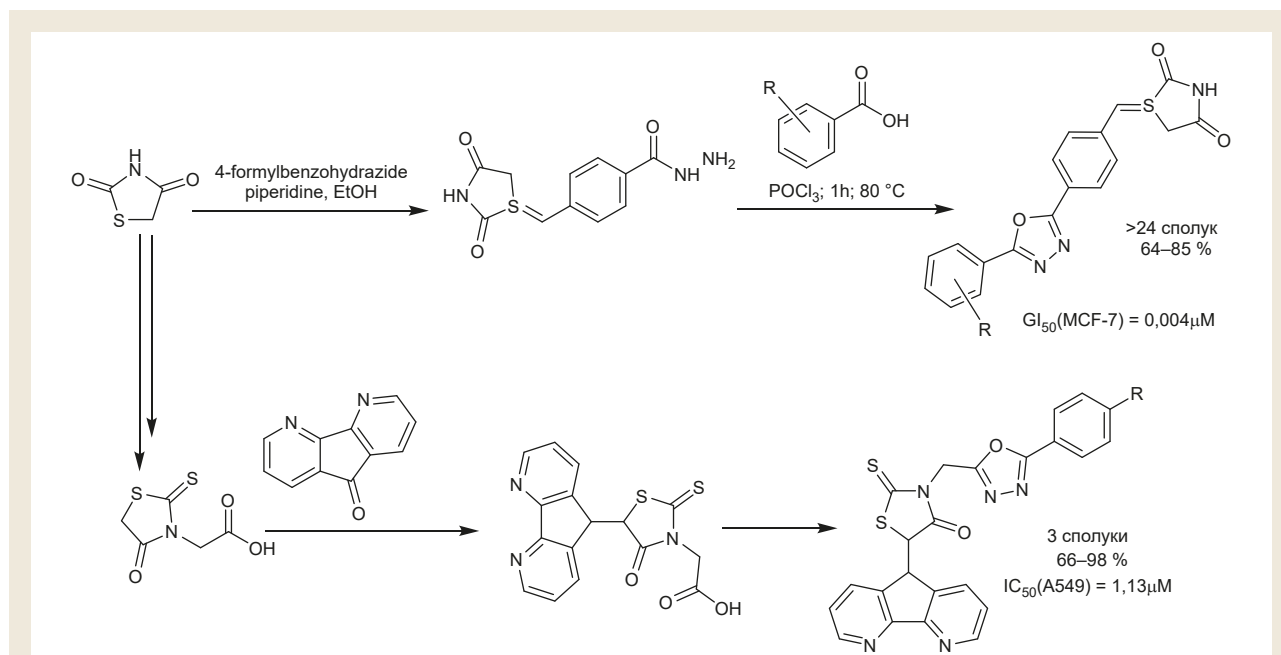


Рис. 3. Синтез серії нових похідних тiazолідин-2,4-діона.

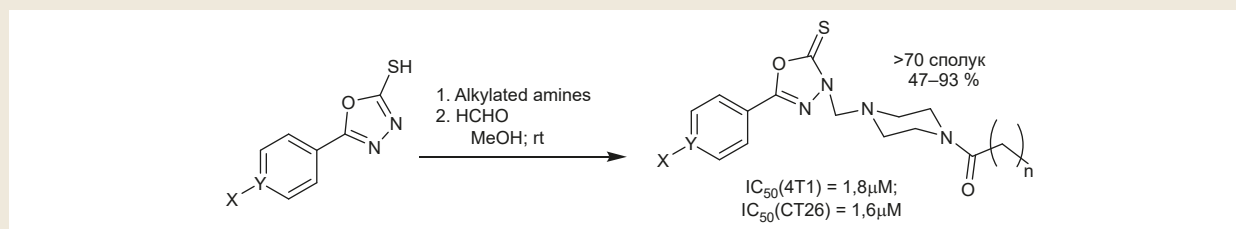


Рис. 4. Синтез нових ліпофільних протипухлинних агентів на основі 1,3,4-оксадіазольного ядра.

Група бразильських учених [21] синтезувала ряд нових ліпофільних протипухлинних агентів на основі 1,3,4-оксадіазольного ядра. Ліпофільні похідні 1,3,4-оксадіазолу отримані в результаті реакцій Манніха між 5-(арил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолом та алкільованими або ацильованими амінами (рис. 4). Цитотоксичні ефекти *in vitro* автори оцінювали щодо ракових клітин молочної залози 4T1e та ракових клітин товстої кишки CT26. Найкращі результати отримали для 1,3,4-оксадіазолу, що поєднаний з алкільованим піперазином і фрагментом вуглецевого ланцюга.

Синтезували нову бібліотеку кумаринових гібридів [22,23] із 1,3,4-оксадіазольним фрагментом (рис. 5) для антипроліферативної активності проти клітинних ліній раку молочної залози MDA-MB-231 та MCF-7 й оцінили їхню інгібіторну активність щодо 4 карбонових ангідраз людини (hCA, EC 4.2.1.1) ізоформи CA I, CA II, CA IX і CA XII. Експериментальні дослідження показали, що найпотужніша молекула зі значенням $IC_{50} < 5 \mu M$ проти клітинної лінії MCF-7. Результати інгібування hCA вказували на те, що похідні кумарин-1,3,4-оксадіазолу виявляли селективне інгібування пухлин-асоційованих ізоформ, CA IX та CA XII над ізоформами CA I та II.

Дослідження зв'язку «структура – активність» (SAR) показали: гібриди, що несуть бензильні фрагменти, мали більшу активність порівняно з їхніми алкільними аналогами.

Пакистанські, малайзійські вчені [24] синтезували ряд нових похідних на основі оксадіазольного фрагмента, всі цільові молекули досліджені *in vitro* на інгібіторну активність COX-1, COX-2, EGFR кінази та цитотоксичну активність щодо клітинної лінії UO-31. Сполуки синтезовані циклізацією карбонової кислоти і гідрозидів у фосфор (V) трихлорооксиді (рис. 6). Ці сполуки – потужні інгібітори проти EGFR кінази з найбільшою активністю для сполуки-лідера, що демонструє майже подвійну ефективність препарату «Ерлотиніб®».

Отже, епідермальний фактор росту (EGF) відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні пухлини, включаючи проліферацію клітин, регуляцію апоптотичної загибелі клітин, ангіогенез і метастатичне поширення шляхом зв'язування з його рецептором EGFR [25]. Через надмірну експресію EGFR при різних видах раку епітелію, як-от рак підшлункової залози, колоректальний, молочної залози та легенів, вважають, що EGFR є мішенню для терапії раку. Є багато підтверджень інгібіторного потенціалу EGFR

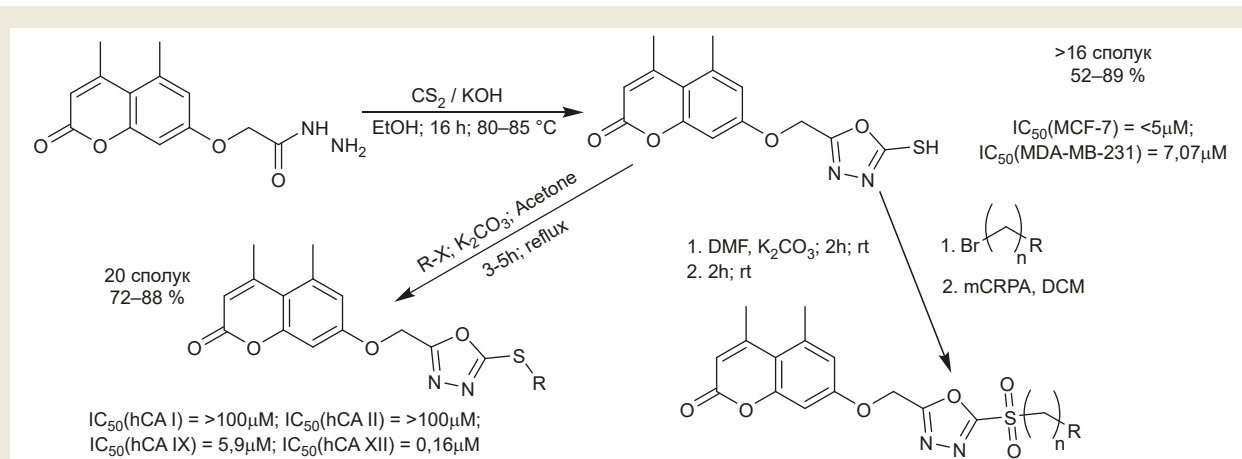


Рис. 5. Синтез нових кумаринів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом.

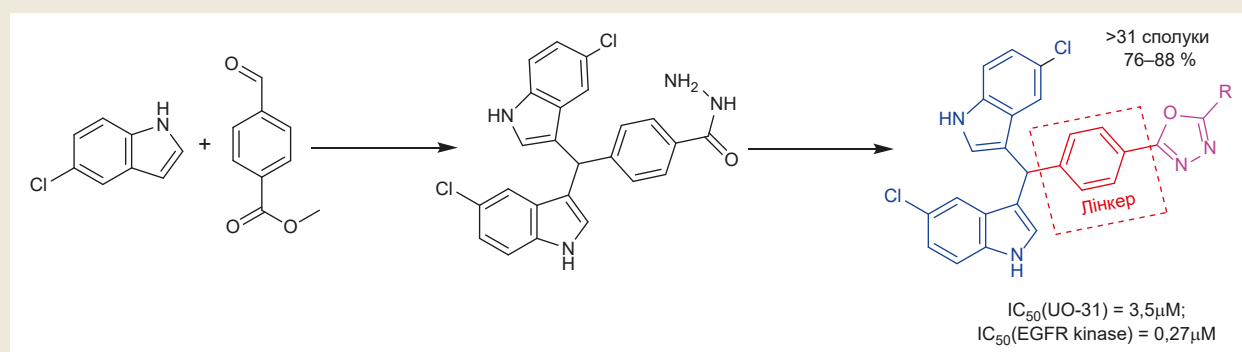


Рис. 6. Синтез нових кумаринів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом.

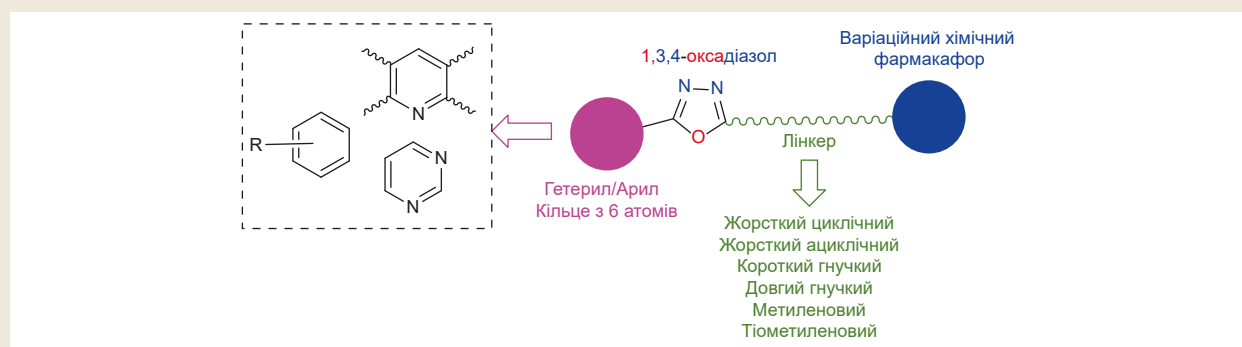


Рис. 7. Комбінаторний синтез інгібіторів COX і EGFR та розробка стратегії цільових 1,3,4-оксадіазолів.

різних похідних 1,3,4-оксадіазолу. Встановили, що в межах похідних 1,3,4-оксадіазолу заміщення в 5-положенні групи оксадіазолу має чималий вплив на протиракову активність (рис. 7). Заміна з різними фармакофорами в цій позиції може спричинити появу нових молекул із посиленими протираковими властивостями. Дослідження залежності «структура – активність» (SAR) показало, що активність 1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіольних похідних збільшується внаслідок приєднання фенільного кільця з заміною електронегативної групи в 5-положенні оксадіазольного фрагмента. Інші результати SAR постулювали наявність основного скелета 1,3,4-оксадіазолу для широкого спектра цитотоксичної активності щодо різних клітинних ліній.

Антибактеріальна та протигрибкова активність.

Оксадіазоли як представники групи пеніцилінів мають бактерицидну дію на мікроорганізми, що перебувають у логарифмічній фазі росту. Це пов'язано з їхньою здатністю інгібувати біосинтез компонентів клітинної стінки бактеріальної клітини, в регуляції якої бере участь специфічний фермент – транспептидаза [26]. Завдяки структурній подібності пеніцилінів із пептидним субстратом ферменту, антибіотик конкурує з ним за активний центр транспептидази. Взаємодія молекули антибіотика з активним центром ферменту є необоротною реакцією. Дія 1,3,4-оксадіазолів на бактеріальну клітину також пов'язана з прямим впливом на синтез компонентів клітинної стінки [26,27].

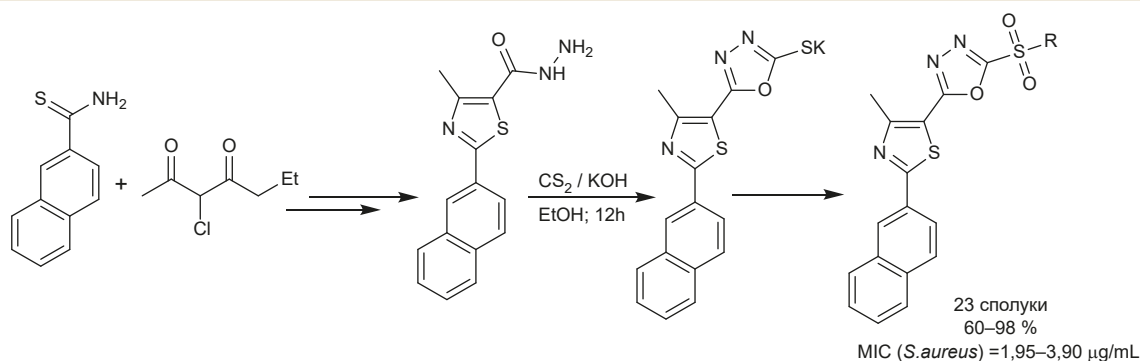


Рис. 8. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

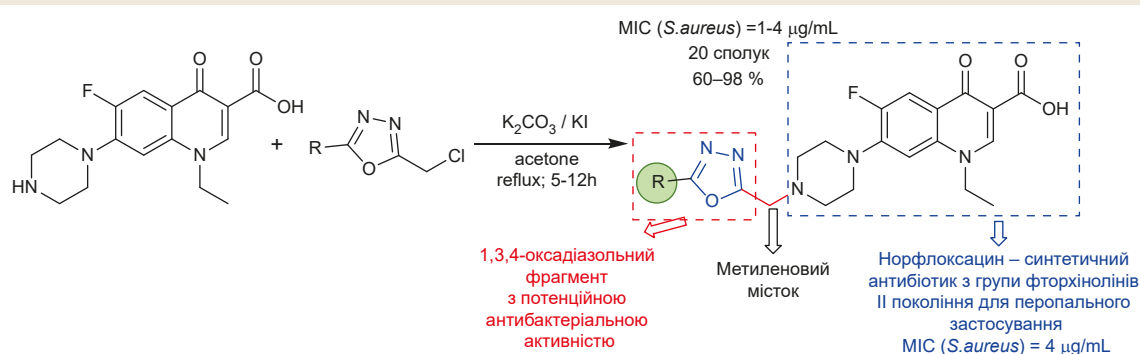


Рис. 9. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

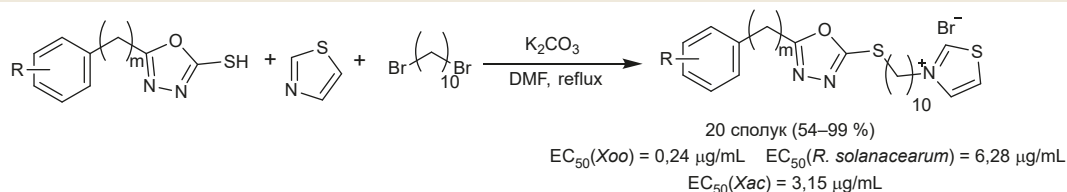


Рис. 10. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

Варто відзначити роботи єгипетських учених [28,29] щодо синтезу нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазолів (рис. 8). Заміна *n*-бутилфенільного фрагмента в ліпофільній частині раніше повідомлених арилтіазолових антибіотиків нафтильним кільцем змінила його активність щодо стійких до ванкоміцину штамів золотистого стафілокока. Включення лінкера C=N, що пов'язує азотистий кінець із тіазолом в 1,3,4-оксадіазольному кільці, забезпечувало перорально доступні аналоги з відносно довгим періодом напіврозпаду. Серед синтезованих нових сполук 5 похідних мали перспективну активність зі значеннями MIC від 1,95 мкг/мл до 3,90 мкг/мл.

Синтетичні аналоги норфлоксацину (рис. 9) синтезовані китайськими вченими [30] з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом як антибактеріальні засоби проти стійкого до метициліну золотистого стафілокока. Кінетика часу пригнічення показала, що сполука-лідер мала перевагу над антибіотиками типу «Ванкоміцин®», що часто використовують при пригніченні *S. aureus* і MRSA. Гібриди

норфлоксацин-1,3,4-оксадіазолу можуть бути перспективними новими антибактеріальними засобами проти *S. aureus* та MRSA з пригніченням бактерій і руйнуванням їхньої мембрани за короткий час.

Автори роботи [31] успішно інтегрували природні біоактивні фрагменти тіазолію та 1,3,4-оксадіазолу в єдину молекулярну архітектуру як перспективний протимікробний сурогат (рис. 10). Оцінили антимікробну активність масиву новосинтезованих тіазолієвих 1,3,4-оксадіазолових тіоєфірів. Антибактеріальні біологічні дослідження показали: сполуки мали ефективну концентрацію в межах 0,24–3,15 мг/мл.

Сучасне дослідження [32] – «зелений» синтез серії похідних піранопіразолу, що пов'язані з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом, використовуючи екологічно чистий розчинник за наявності чи без каталізатора (рис. 11). Багато сполук мали потужну антибактеріальну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цікавий момент у дослідженні: сполуки з високою анти-

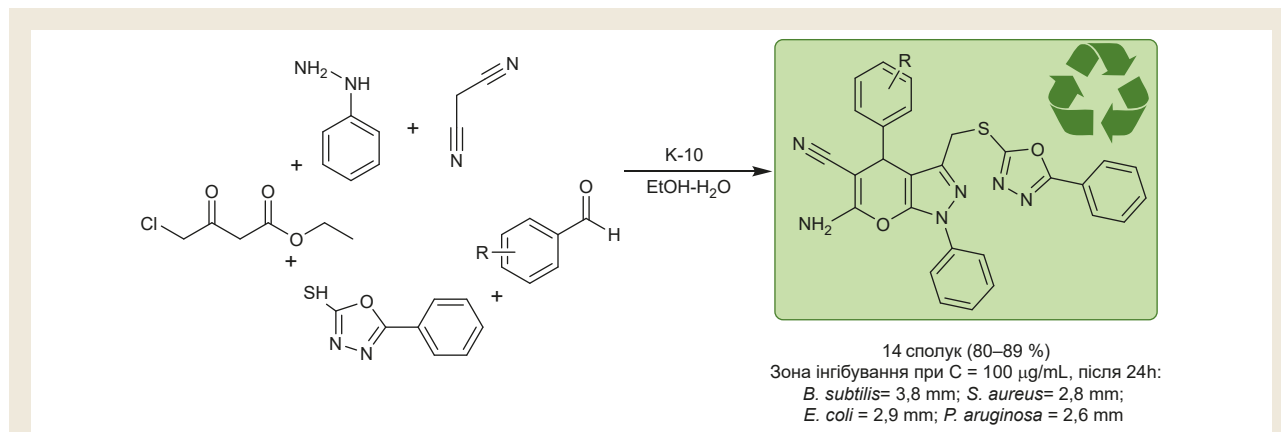


Рис. 11. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

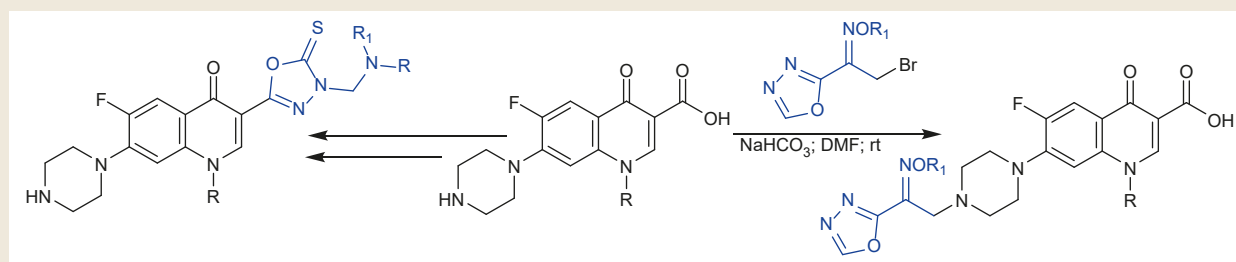


Рис. 12. Синтез нових 7-піперазинілхінолонів та їх модифікації через N⁴-піперазинове кільце та карбонової кислоти при C³.

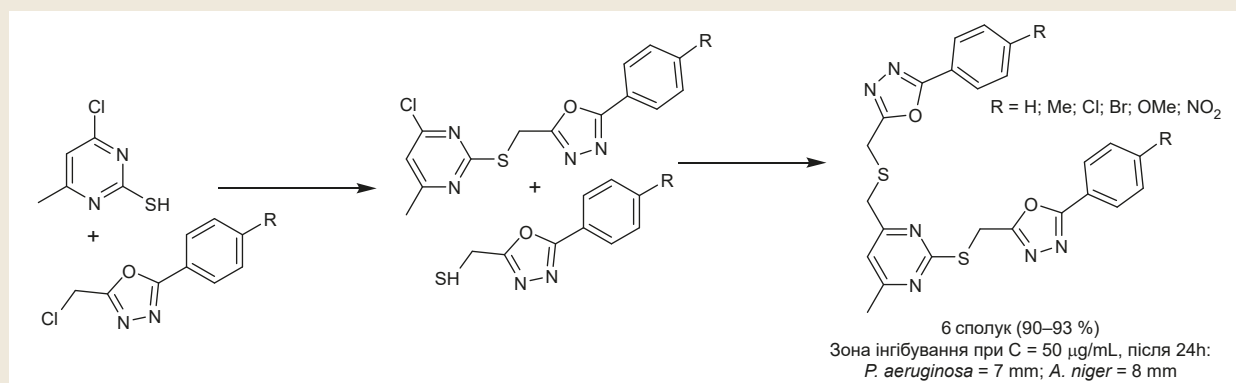


Рис. 13. Синтез похідних 1,3,4-оксадіазол-піримідину.

оксидантною активністю мають низьку антибактеріальну активність.

Серед антибактеріальних препаратів фторхінолону показано: 7-піперазинілхінолони, що містять фармакофори (норфлоксацин, еноксацин, ципрофлоксацин, пefлоксацин, ломефлоксацин, енрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин і спарфлоксацин), характеризуються різними цитотоксичними властивостями, а також мають антибактеріальну активність. Піперазинілхінолони (PQ) мають також достатню гнучкість для хімічної модифікації через їхнє N⁴-піперазинове кільце та при C³ залишку карбонової кислоти. Тому у статті [33] автори модифікували піперазинілхінолони з додаванням 1,3,4-оксадіазольного фрагмента (рис. 12), що призвело до отримання похідних зі збільшеною антибактеріальною активністю.

Оригінальним рішенням індійських науковців [34] є поєднання в одну молекулу структур піримідину та азольних гетероциклів. Нові гібриди отримали класичними методами та за допомогою мікрохвильового синтезу (рис. 13). Сполуки мали високу антибактеріальну активність проти *P. aeruginosa* та виражену протигрибкову активність проти *A. niger*.

Автори роботи [35] отримали нові похідні хіназолін-4(3H)-ону, що містять 1,3,4-оксадіазольний тіоефірний фрагмент (рис. 14), як потенційні антибактеріальні та фунгіцидні препарати. Біоаналіз *in vitro* показав: більшість цільових сполук мають високу антибактеріальну активність проти *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (Xoo), а також вражаючі протигрибкові ефекти проти *Rhizoctonia solani* (Rs) і *Fusarium graminearum* (Fg) *in vitro*.

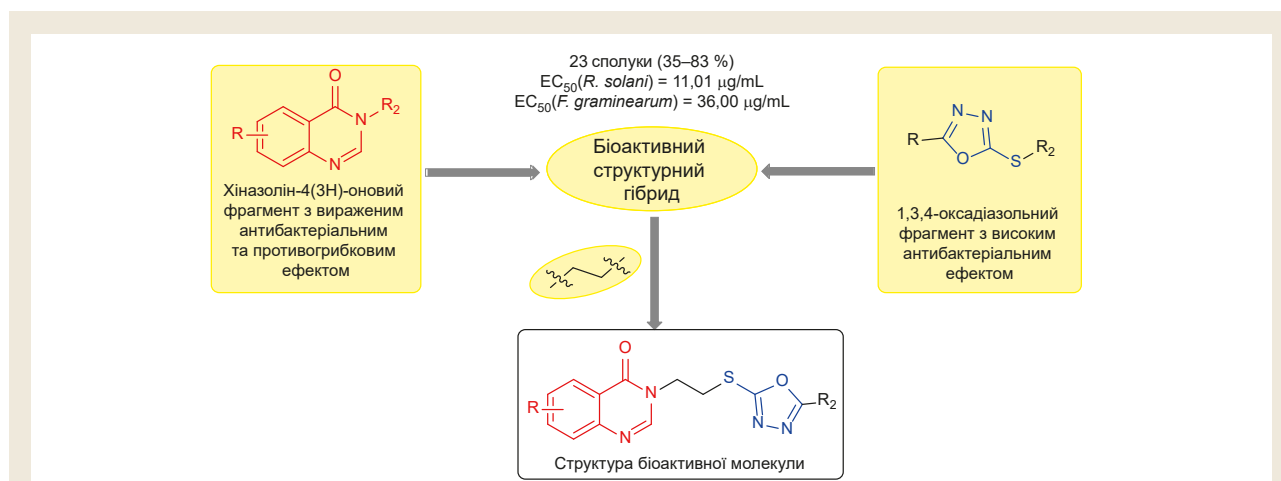


Рис. 14. Дизайн-стратегія синтезованих сполук, похідних хіназолін-4(3H)-ону.

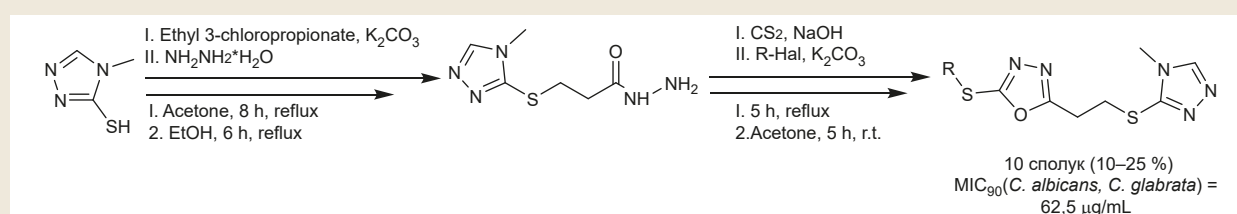


Рис. 15. Синтез нових 2-меркапто-4-метил-1,2,4-тріазолів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом.

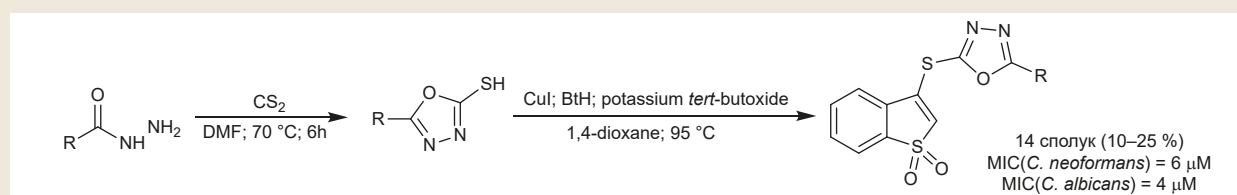


Рис. 16. Синтез нових 3-((5-R)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)бензо[б]тіофен 1,1-діоксидів.

Грибкова інфекція спричиняє серйозні небезпечні для життя проблеми в людей з ослабленим імунітетом, і сучасні методи лікування нині ускладнені питаннями токсичності та появою штамів, що стійкі до лікарських засобів. Отже, в цьому є актуальність розроблення нових протигрибкових препаратів. Протигрибкові лікарські засоби можуть діяти, інгібуючи шлях синтезу ергостеролу, блокуючи *b*-1,3-глюкан, вироблення хітину або інші механізми дії [36,37]. Цікавий сучасний шлях протигрибкової стратегії – індукція апоптозу у грибкових клітинах. Апоптоз, який також називають програмованою загибеллю клітин (PCD) – регульована програма клітинного самогубства, яка характеризується специфічними морфологічними та біохімічними особливостями. Клітини дріжджів, що перенесли апоптоз, демонструють характерні маркери, пов'язані з апоптозом, як-от накопичення ROS, розщеплення ДНК, опромінення фосфатидилсерину, конденсація хроматину та ядерна фрагментація, які є спільними для клітин ссавців [38–40].

Учені [40,41] підтвердили попередні висновки, за якими азольні похідні характеризуються протигрибковою та

апоптичною дією. Мета дослідження [41] – синтезувати нову серію похідних оксадіазольних похідних та оцінити їхню протигрибкову й апоптичну активність щодо обраних видів *Candida (puc. 15)*. Результати активності показали, що похідні мають однакову протигрибкову активність з «Кетоконазолом®» проти *C. albicans* та *C. glabrata*, а механізм дії – апоптичний.

Куммарі та група авторів [43] синтезували протигрибкові бензо[б]тіофенові 1,1-діоксидні IMPDH інгібітори. 3-((5-R)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)бензо[б]тіофен 1,1-діоксиди отримали класичним методом циклізації під дією карбон дисульфиду (*puc. 16*). Протягом біологічних досліджень встановили, що всі похідні мали схожу *Cryptococcus* IMPDH *in vitro* активність ($\leq 1 \mu\text{M}$), але характеризувалися високою цитотоксичністю до клітин. Додавання 1,3,4-оксадіазольного фармакофору сприяло зниженню цитотоксичності.

Протитуберкульозні засоби й антималарійна активність. Сполуки, що характеризуються цією активністю, вирішено виділити в окремий розділ, оскільки вони діють на специфічні інфекційні збудники, які мають найчастіше летальний характер захворювання з хронічним перебігом

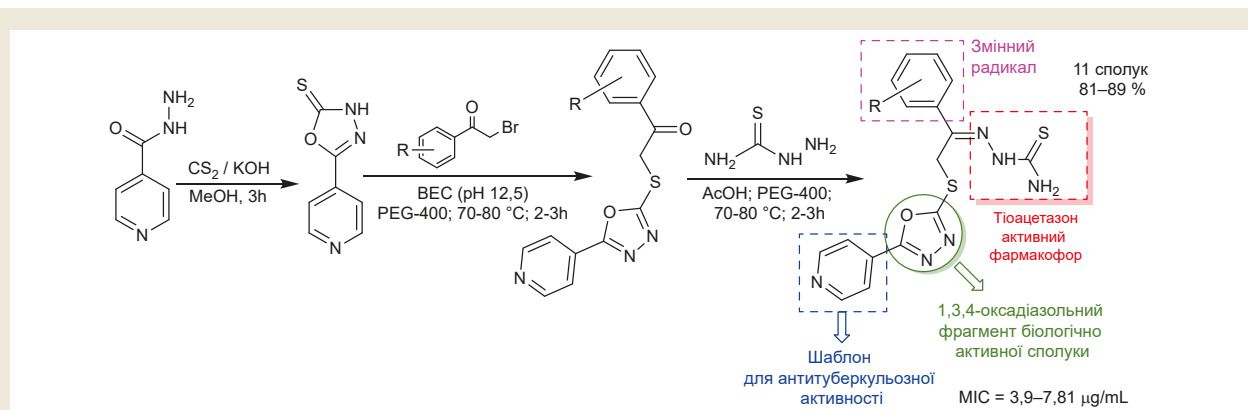


Рис. 17. Синтез похідних піридин-4-іл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіо-етиліден-гідразинкарботіоамідів.

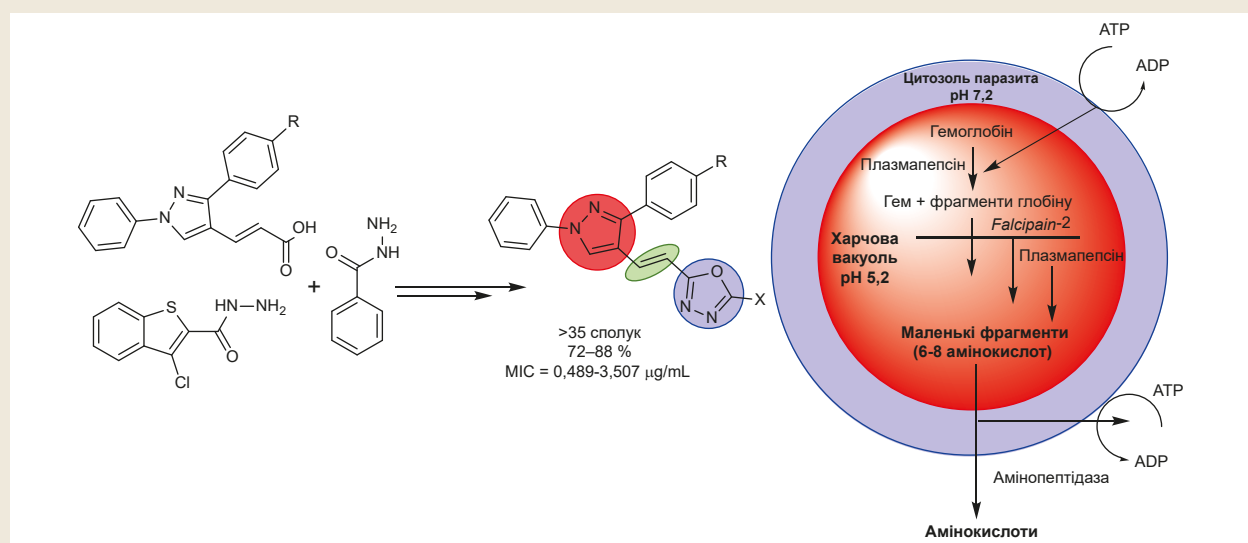


Рис. 18. Синтез нових піразол-1,3,4-оксадіазольних гібридів і механізм дії інгібітора *Falcipain-2*.

і частою багатосистемністю уражень. Зазвичай 1,3,4-оксадіазольний фрагмент у протималярійних засобах відіграє важливу роль у посиленні адгезивного ефекту сполуки. Макаєв Ф. та ін. [44] повідомили про 5 структурно різних серій молекул, що містять 1,3,4-оксадіазолові тіоетери, використовуючи такі методи, як електронно-топологічний метод (ЕТМ) та нейронну мережу (NN). Ці молекули мають гідрофобний фрагмент, приєднаний до оксадіазольного кільця через тіоетерний лінкер на одному кінці та заміщене ароматичне кільце на іншому кінці. Серед них деякі похідні показали понад 90 % гальмування при концентрації 12,5 мкг/мл *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Найбільш активні сполуки добре стикуються в активному центрі ферменту, а інгібіторна активність найпотужніших речовин зумовлена водневим зв'язком, електростатичною або π - π взаємодією в межах активного сайту ферменту. Виявлено також, що гідрофільні та стеричні фрагменти є важливими факторами для SAR.

Індійська група вчених [45] розробила нові, безпечні та ефективні кандидати інгібітора CYP51, що діють як протитуберкульозні засоби. Синтезували ряд нових похідних

піридин-4-іл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіо-етиліден-гідразинкарботіоамідів шляхом циклізації під дією карбон дисульфідів гідрозидів карбонових кислот із наступним алкілюванням атома сірки (рис. 17). Протитуберкульозний біоактивний аналіз показав: синтезовані сполуки мають потужну протитуберкульозну активність (MIC = 3,9–7,81 мкг/мл) порівняно з референтними препаратами «Рифампіцин®» та «Ізоніазид®».

Група індійських вчених під керівництвом Верми [45,46] займається синтезом потенційних протималярійних лікарських засобів на основі нових піразол-1,3,4-оксадіазольних гібридів. Синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу та амідів здійснювали на основі піразолової акрилової кислоти, використовуючи багатоступеневі реакційні шляхи. Сполуки стали найпотужнішими протималярійними засобами, що спрямовані на фермент *falcipain-2* (рис. 18) [48]. 3-поміж різних потенційних мішеней для стримування малярії одна з найбільш широко вивчених цілей – цистеїнова протеаза *falcipain-2*. Протягом життєвого циклу паразита малярії еритроцитна фаза є причиною симптомів у людини, тому розробка препаратів, що

спрямовані на еритроцитарну фазу, є основною метою [49]. Під час внутрішньоеритроцитарної фази паразити використовують різні протеази, викликаючи гідроліз гемоглобіну в кислому середовищі харчової вакуолі, що призводить до утворення амінокислот, необхідних для синтезу білків паразитів [50]. *Falcipain-2* – один із ключових ферментів, що бере участь у цьому травленні, а лікування інгібіторами *falcipain-2* призводить до накопичення неперетравленого гемоглобіну в набряклій харчовій вакуолі та блокує розвиток паразитів [51,52].

За результатами, що отримали, циклізація (формування 1,3,4-оксадіазолу) сприяє протималарійній активності, а нециклізовані сполуки (*N,N'*-діацилгідразини) стали кращими протираковими агентами.

Висновки

1. Узагальнили й систематизували оригінальні дослідження щодо методів синтезу гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів із вираженою протипухлинною, протигрибковою, протитуберкульозною, антималярійною та антибактеріальною активностями.

2. Аналіз матеріалу показує важливість і реальну перспективу біологічно орієнтованого синтезу ліків цього сегмента хімії азотовмісних гетероциклів.

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.

ORCID ID: [0000-0002-4390-9949](https://orcid.org/0000-0002-4390-9949)

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет.

ORCID ID: [0000-0002-8559-6311](https://orcid.org/0000-0002-8559-6311)

Information about authors:

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

Panasenko O. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, 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.

Сведения об авторах:

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

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет.

Список літератури

- [1] Sun S. Y., Jia Q., Zhang Z. H. Applications of amide isosteres in medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29, Iss. 18. P. 2535-2550. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.07.033>
- [2] Suaifan G., Mohammed A. A. M. Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013-2018): Where are we now? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 27, Iss. 14. P. 3005-3060. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.038>
- [3] A review on the development of urease inhibitors as antimicrobial agents against pathogenic bacteria / Y. F. Rego, M. P. Queiroz, T. O. Brito et al. *Journal of Advanced Research*. 2018. Vol. 13. P. 69-100. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.003>
- [4] Chandrika K., Sharma S. Promising antifungal agents: A minireview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 28, Iss. 7. P. Article 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>
- [5] Antifungal drugs: New insights in research & development / A. M. Nicola, P. Albuquerque, H. C. Paes et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 195. P. 21-38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.008>
- [6] Safer anti-inflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach / P. J. Jacob, S. L. Manju, K. R. Ethiraj, G. Elias et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 121. P. 356-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.003>
- [7] Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review / M. J. Nanjan, M. Mohammed, B. R. P. Kumar, M. J. N. Chandrasekar. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 77. P. 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- [8] Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review / N. Kerru, A. Singh-Pillay, P. Awolade, P. Singh. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 152. P. 436-488. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.061>
- [9] Quinolone hybrids and their anti-cancer activities: An overview / F. Gao, X. Zhang, T. F. Wang, J. Q. Xiao. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 59-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.017>
- [10] A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade / X. X. Liang, Q. Wu, S. X. Luan et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 171. P. 129-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.034>
- [11] Xu Z., Zhao S. J., Liu Y. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 183. P. Article 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- [12] Campanico A., Moreira R., Lopes F. Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 150. P. 525-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.020>
- [13] Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019) / V. Sharma, P. Bhatia, O. Alam et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 89. P. Article Unsp 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [14] Silva V. L. M., Elguero J., Silva A. M. S. Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 156. P. 394-429. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.007>
- [15] De S. S., Khambete M. P., Degani M. S. Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29, Iss. 16. P. 1999-2007. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.054>
- [16] Синтез та дослідження залежності «структура – гостра токсичність» нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2-тіону з акридин-9(10H)-оном / Ю. В. Карпенко, Л. О. Омелянчик, Т. О. Самура, В. М. Омелянчик. *Питання хімії та хімічної технології*. 2018. № 4. С. 5-13.
- [17] Novel diosgenin derivatives containing 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole moieties as potential antitumor agents: Design, synthesis and cytotoxic evaluation / J. L. Zhang, X. M. Wang, J. F. Yang et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 186. P. Article Unsp 111897. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111897>
- [18] Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of 2,5-bis(indolyl)-1,3,4-oxadiazoles, Nortopsentin analogues / R. Sreenivasulu, M. B. Tej, S. S. Jadav et al. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1208. P. Article 127875. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127875>

- [19] Asati V., Bharti S. K. Design, synthesis and molecular modeling studies of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential anti-cancer agents. *Journal of Molecular Structure*. 2018. Vol. 1154. P. 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.077>
- [20] Design, synthesis of 4,5-diazafluorene derivatives and their anticancer activity via targeting telomeric DNA G-quadruplex / K. Zhou, J. C. Liu, X. Q. Xiong et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 178. P. 484-499. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.012>
- [21] Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles / W. Caneschi, K. B. Enes, C. C. de Mendonca et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.001>
- [22] Synthesis, computational studies and antiproliferative activities of coumarin-tagged 1,3,4-oxadiazole conjugates against MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells / S. Dhawan, N. Kerru, P. Awolade et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 21. P. 5612-5623. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.006>
- [23] Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors / S. G. Narella, M. G. Shaik, A. Mohammed et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 87. P. 765-772. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.04.004>
- [24] Rational design of bis-indolylmethane-oxadiazole hybrids as inhibitors of thymidine phosphorylase / M. Taha, U. Rashid, S. Imran, M. Ali. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 12. P. 3654-3663. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.046>
- [25] New oxadiazoles with selective-COX-2 and EGFR dual inhibitory activity: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies / N. A. El-Sayed, M. S. Nour, M. A. Salem et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 183. P. Article 111693. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111693>
- [26] Карпенко Ю. В., Омельянчик Л. О. Синтез гетерилопохідних 2,5-дизамішених 1,3,4-оксадіазолів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2017. Т. 15, № 4. С. 21-32. <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>
- [27] Desai N. C., Dodiya A. M. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2014. Vol. 18, Iss. 5. P. 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.005>
- [28] Synthesis and antibacterial evaluation of a novel library of 2-(thiazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / M. H. Hannoun, M. Hagra, A. Kotb et al. *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 94. P. Article 103364. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103364>
- [29] Biphenylthiazole antibiotics with an oxadiazole linker: An approach to improve physicochemical properties and oral bioavailability / M. Hagra, Y. A. Hegazy, A. H. Elkabbany et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 143. P. 1448-1456. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.048>
- [30] Design and synthesis of new norfloxacin-1,3,4-oxadiazole hybrids as antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / Y. Guo, T. Xu, C. N. Bao et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 136. P. Article Unsp 104966. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104966>
- [31] Integration of naturally bioactive thiazolium and 1,3,4-oxadiazole fragments in a single molecular architecture as prospective antimicrobial surrogates / H. H. Zhu, D. Zeng, M. W. Wang et al. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2020. Vol. 24, Iss. 1. P. 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.10.002>
- [32] An efficient and green approach: One pot, multi component, reusable catalyzed synthesis of pyranopyrazoles and investigation of biological assays / G. M. Reddy, J. R. Garcia, V. H. Reddy et al. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2019. Vol. 23, Iss. 3. P. 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2018.07.003>
- [33] Ahadi H., Emami S. Modification of 7-piperazinylquinolone antibacterials to promising anticancer lead compounds: Synthesis and in vitro studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 187. P. Article Unsp 111970. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111970>
- [34] Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles / M. M. Sekhar, U. Nagarjuna, V. Padmavathi et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 145. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
- [35] Novel quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole thioether moiety as potential bactericides and fungicides: Design, synthesis, characterization and 3D-QSAR analysis / X. B. Wang, H. R. A. Hu, X. Zhao et al. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2019. Vol. 23, Iss. 8. P. 1144-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.07.006>
- [36] Gonzalez-Lara M. F., Sifuentes-Osornio J., Ostrosky-Zeichner L. Drugs in Clinical Development for Fungal Infections. *Drugs*. 2017. Vol. 77, Iss. 14. P. 1505-1518. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0805-2>
- [37] Odds F. C., Brown A. J. P., Gow N. A. R. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*. 2003. Vol. 11, Iss. 6. P. 272-279. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00117-3)
- [38] Hamann A., Brust D., Osiewacz H. D. Apoptosis pathways in fungal growth, development and ageing. *Trends in Microbiology*. 2008. Vol. 16, Iss. 6. P. 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.03.003>
- [39] Lipopeptide induces apoptosis in fungal cells by a mitochondria-dependent pathway / G. F. Qi, F. Y. Zhu, P. Du et al. *Peptides*. 2010. Vol. 31, Iss. 11. P. 1978-1986. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.003>
- [40] The Antifungal Occidofungin Triggers an Apoptotic Mechanism of Cell Death in Yeast / D. Emrick, A. Ravichandran, J. Gosai et al. *Journal of Natural Products*. 2013. Vol. 76, Iss. 5. P. 829-838. <https://doi.org/10.1021/np300678e>
- [41] Cavusoglu B. K., Yurtta L., Canturk Z. The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 144. P. 255-261. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.020>
- [42] Synthesis and Antifungal Potential of Some Novel Benzimidazole-1,3,4-Oxadiazole Compounds / A. C. Karaburun, B. K. Cavusoglu, U. A. Cevik et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24, Iss. 1. P. Article 191. <https://doi.org/10.3390/molecules24010191>
- [43] Antifungal benzo b thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles / L. K. Kummari, M. S. Butler, E. Furlong et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 20. P. 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [44] The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives / F. Macaev, Z. Ribkovskaia, S. Pogrebnoi et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 19, Iss. 22. P. 6792-6807. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.038>
- [45] Design, synthesis and in silico study of pyridine based 1,3,4-oxadiazole embedded hydrazinocarbothioamide derivatives as potent antitubercular agent / A. N. Ambhore, S. S. Kamble, S. N. Kadam et al. *Computational Biology and Chemistry*. 2019. Vol. 80. P. 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.03.002>
- [46] Synthesis of pyrazole acrylic acid based oxadiazole and amide derivatives as antimalarial and anticancer agents / G. Verma, G. Chashoo, A. Ali et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 77. P. 106-124. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.007>
- [47] Targeting malaria and leishmaniasis: Synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazole-1,3,4-oxadiazole hybrids. Part II / G. Verma, M. F. Khan, L. M. Nainwal et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 89. P. Article Unsp 102986. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102986>
- [48] Design, synthesis and evaluation of 2-(4-(substituted benzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-phenylacetamide derivatives as a new class of falcipain-2 inhibitors / R. Mahesh, S. Mundra, T. Devadoss, L. P. Kotra. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 12, Iss. 7. P. 1436-1446. <https://doi.org/10.1016/j.arabjoc.2014.11.008>
- [49] Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues / A. F. Marques, D. Esser, P. J. Rosenthal et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21, Iss. 13. P. 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [50] Novel 2H-isoquinolin-3-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors / N. Micale, R. Ettari, T. Schirmeister et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 17, Iss. 18. P. 6505-6511. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.013>
- [51] Substrate specificity studies of the cysteine peptidases falcipain-2 and falcipain-3 from *Plasmodium falciparum* and demonstration of their kininogenase activity / S. S. Cotrin, I. E. Gouvea, P. M. S. Melo et al. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2013. Vol. 187, Iss. 2. P. 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2013.01.002>
- [52] Design and synthesis of protein-protein interaction mimics as *Plasmodium falciparum* cysteine protease, falcipain-2 inhibitors / L. Rizzi, S. Sundararaman, K. Cendic et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 46, Iss. 6. P. 2083-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.061>

References

- [1] Sun, S. Y., Jia, Q., & Zhang, Z. H. (2019). Applications of amide isosteres in medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(18), 2535-2550. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.07.033>

- [2] Suaifan, G., & Mohammed, A. A. M. (2019). Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013-2018): Where are we now? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(14), 3005-3060. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.038>
- [3] Rego, Y. F., Queiroz, M. P., Brito, T. O., Carvalho, P. G., de Queiroz, V. T., de Fatima, A., & Macedo, F. (2018). A review on the development of urease inhibitors as antimicrobial agents against pathogenic bacteria. *Journal of Advanced Research*, 13, 69-100. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.003>
- [4] Chandrika, K., & Sharma, S. (2020). Promising antifungal agents: A minireview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(7), Article 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>
- [5] Nicola, A. M., Albuquerque, P., Paes, H. C., Fernandes, L., Costa, F. F., Kioshima, E. S., Abadio, A. K. R., Bocca, A. L., & Felipe, M. S. (2019). Antifungal drugs: New insights in research & development. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 21-38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.008>
- [6] Jacob, P. J., Manju, S. L., Ethiraj, K. R., & Elias, G. (2018). Safer anti-inflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, 356-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.003>
- [7] Nanjan, M. J., Mohammed, M., Kumar, B. R. P., & Chandrasekar, M. J. N. (2018). Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic Chemistry*, 77, 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- [8] Kerru, N., Singh-Pillay, A., Awolade, P., & Singh, P. (2018). Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 436-488. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.061>
- [9] Gao, F., Zhang, X., Wang, T. F., & Xiao, J. Q. (2019). Quinolone hybrids and their anti-cancer activities: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165, 59-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.017>
- [10] Liang, X. X., Wu, Q., Luan, S. X., Yin, Z. Q., He, C. L., Yin, L. Z., Zou, Y. F., Yuan, Z. X., Li, L. X., Song, X., He, M., Lv, C., & Zhang, W. (2019). A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 129-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.034>
- [11] Xu, Z., Zhao, S. J., & Liu, Y. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, Article 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- [12] Campanico, A., Moreira, R., & Lopes, F. (2018). Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 525-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.020>
- [13] Sharma, V., Bhatia, P., Alam, O., Naim, M. J., Nawaz, F., Sheikh, A. A., & Jha, M. (2019). Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019). *Bioorganic Chemistry*, 89, Article Unsp 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [14] Silva, V. L. M., Elguero, J., & Silva, A. M. S. (2018). Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 394-429. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.007>
- [15] De, S. S., Khambete, M. P., & Degani, M. S. (2019). Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(16), 1999-2007. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.054>
- [16] Karpenko, Y. V., Omelyanchik, L. O., Samura, T. A., & Omelyanchik, V. N. (2018). Syntez ta doslidzhennia zalezhnosti "struktura – hostra toksychnist" novykh hibrydiv 1,3,4-oksadiazol-2-tionu z akrydyn-9(10H)-onom [Synthesis and study of the "acute toxicity vs. structure" dependence of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, (4), 5-13. [in Ukrainian].
- [17] Zhang, J. L., Wang, X. M., Yang, J. F., Guo, L. N., Wang, X. L., Song, B., Dong, W., & Wang, W. B. (2020). Novel diosgenin derivatives containing 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole moieties as potential antitumor agents: Design, synthesis and cytotoxic evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186, Article Unsp 111897. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111897>
- [18] Sreenivasulu, R., Tej, M. B., Jadav, S. S., Sujitha, P., Kumar, C. G., & Raju, R. R. (2020). Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of 2,5-bis(indolyl)-1,3,4-oxadiazoles, Nortoposentin analogues. *Journal of Molecular Structure*, 1208, Article 127875. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127875>
- [19] Asati, V., & Bharti, S. K. (2018). Design, synthesis and molecular modeling studies of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential anti-cancer agents. *Journal of Molecular Structure*, 1154, 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.077>
- [20] Zhou, K., Liu, J. C., Xiong, X. Q., Cheng, M., Hu, X. L., Narva, S., Zhao, X. Y., Wu, Y. L., & Zhang, W. (2019). Design, synthesis of 4,5-diazafluorene derivatives and their anticancer activity via targeting telomeric DNA G-quadruplex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 484-499. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.012>
- [21] Caneschi, W., Enes, K. B., de Mendonca, C. C., Fernandes, F. D., Miguel, F. B., Martins, J. D., Le Hyaric, M., Pinho, R. R., Duarte, L. M., de Oliveira, M. A. L., Dos Santos, H. F., Lopes, M. T. P., Dittz, D., Silva, H., & Couri, M. R. C. (2019). Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165, 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.001>
- [22] Dhawan, S., Kerru, N., Awolade, P., Singh-Pillay, A., Saha, S. T., Kaur, M., Jonnalagadda, S. B., & Shing, P. (2018). Synthesis, computational studies and antiproliferative activities of coumarin-tagged 1,3,4-oxadiazole conjugates against MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(21), 5612-5623. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.006>
- [23] Narella, S. G., Shaik, M. G., Mohammed, A., Alvala, M., Angeli, A., & Supuran, C. T. (2019). Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 87, 765-772. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.04.004>
- [24] Taha, M., Rashid, U., Imran, S., & Ali, M. (2018). Rational design of bis-indolylmethane-oxadiazole hybrids as inhibitors of thymidine phosphorylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(12), 3654-3663. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.046>
- [25] El-Sayed, N. A., Nour, M. S., Salem, M. A., & Arafa, R. K. (2019). New oxadiazoles with selective-COX-2 and EGFR dual inhibitory activity: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, Article 111693. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111693>
- [26] Karpenko, Y. V., & Omelyanchik, L. O. (2017). Syntez heterylopo-khidnykh 2,5-dyzamishchenykh 1,3,4-oksadiazoliv [Synthesis of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 15(4), 21-32. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>
- [27] Desai, N. C., & Dodiya, A. M. (2014). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(5), 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.005>
- [28] Hannoun, M. H., Hagra, M., Kotb, A., El-Attar, A., & Abulkhair, H. S. (2020). Synthesis and antibacterial evaluation of a novel library of 2-(thiazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Bioorganic Chemistry*, 94, Article 103364. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103364>
- [29] Hagra, M., Hegazy, Y. A., Elkabbany, A. H., Mohammad, H., Ghity, A., Abdelghany, T. M., Seleem, M. N., & Mayhoub, A. S. (2018). Biphenylthiazole antibiotics with an oxadiazole linker: An approach to improve physicochemical properties and oral bioavailability. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1448-1456. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.048>
- [30] Guo, Y., Xu, T., Bao, C. N., Liu, Z. Y., Fan, J. P., Yang, R. G., & Qin, S. S. (2019). Design and synthesis of new norfloxacin-1,3,4-oxadiazole hybrids as antibacterial agents against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136, Article Unsp 104966. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104966>
- [31] Zhu, H. H., Zeng, D., Wang, M. W., Wang, P. Y., Wu, Y. Y., Liu, L. W., & Yang, S. (2020). Integration of naturally bioactive thiazolium and 1,3,4-oxadiazole fragments in a single molecular architecture as prospective antimicrobial surrogates. *Journal of Saudi Chemical Society*, 24(1), 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.10.002>
- [32] Reddy, G. M., Garcia, J. R., Reddy, V. H., Kumari, A. K., Zyryanov, G. V., & Yuvaraja, G. (2019). An efficient and green approach: One pot, multi component, reusable catalyzed synthesis of pyranopyrazoles and investigation of biological assays. *Journal of Saudi Chemical Society*, 23(3), 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2018.07.003>

- [33] Ahadi, H., & Emami, S. (2020). Modification of 7-piperazinylquinolone antibacterials to promising anticancer lead compounds: Synthesis and in vitro studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 187, Article Unsp 111970. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111970>
- [34] Sekhar, M. M., Nagarjuna, U., Padmavathi, V., Padmaja, A., Reddy, N. V., & Vijaya, T. (2018). Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
- [35] Wang, X. B., Hu, H. R. A., Zhao, X., Chen, M., Zhang, T. T., Geng, C. W., Mei, Y. D., Lu, A. M., & Yang, C. L. (2019). Novel quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole thioether moiety as potential bactericides and fungicides: Design, synthesis, characterization and 3D-QSAR analysis. *Journal of Saudi Chemical Society*, 23(8), 1144-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.07.006>
- [36] Gonzalez-Lara, M. F., Sifuentes-Osornio, J., & Ostrosky-Zeichner, L. (2017). Drugs in Clinical Development for Fungal Infections. *Drugs*, 77(14), 1505-1518. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0805-2>
- [37] Odds, F. C., Brown, A. J. P., & Gow, N. A. R. (2003). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*, 11(6), 272-279. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00117-3)
- [38] Hamann, A., Brust, D., & Osiewacz, H. D. (2008). Apoptosis pathways in fungal growth, development and ageing. *Trends in Microbiology*, 16(6), 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.03.003>
- [39] Qi, G. F., Zhu, F. Y., Du, P., Yang, X. F., Qiu, D. W., Yu, Z. N., Chen, J. Y., & Zhao, X. Y. (2010). Lipopeptide induces apoptosis in fungal cells by a mitochondria-dependent pathway. *Peptides*, 31(11), 1978-1986. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.003>
- [40] Emrick, D., Ravichandran, A., Gosai, J., Lu, S., Gordon, D. M., & Smith, L. (2013). The Antifungal Occidiofungin Triggers an Apoptotic Mechanism of Cell Death in Yeast. *Journal of Natural Products*, 76(5), 829-838. <https://doi.org/10.1021/np300678e>
- [41] Cavusoglu, B. K., Yurtta, L., & Canturk, Z. (2018). The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 255-261. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.020>
- [42] Karaburun, A. C., Cavusoglu, B. K., Cevik, U. A., Osmaniye, D., Saglik, B. N., Levent, S., Ozkay, Y., Atli, O., Koparal, A. S., & Kaplancikli, Z. A. (2019). Synthesis and Antifungal Potential of Some Novel Benzimidazole-1,3,4-Oxadiazole Compounds. *Molecules*, 24(1), Article 191. <https://doi.org/10.3390/molecules24010191>
- [43] Kummari, L. K., Butler, M. S., Furlong, E., Blundell, R., Nouwens, A., Silva, A. B., Kappler, U., Fraser, J. A., Kobe, B., Cooper, M. A., & Robertson, A. A. B. (2018). Antifungal benzo b thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(20), 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [44] Macae, F., Ribkovskaia, Z., Pogrebnoi, S., Boldescu, V., Rusu, G., Shvets, N., Dimoglo, A., Geronikaki, A., & Reynolds, R. (2011). The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(22), 6792-6807. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.038>
- [45] Ambhore, A. N., Kamble, S. S., Kadam, S. N., Kamble, R. D., Hebade, M. J., Hese, S. V., Gaikwad, M. V., Meshram, R. J., Gacche, R. N., & Dawane, B. S. (2019). Design, synthesis and in silico study of pyridine based 1,3,4-oxadiazole embedded hydrazinocarbothioamide derivatives as potent anti-tubercular agent. *Computational Biology and Chemistry*, 80, 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.03.002>
- [46] Verma, G., Chashoo, G., Ali, A., Khan, M. F., Akhtar, W., Ali, I., Akhtar, M., Alam, M. M., & Shaquiquzzaman, M. (2018). Synthesis of pyrazole acrylic acid based oxadiazole and amide derivatives as antimalarial and anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*, 77, 106-124. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.007>
- [47] Verma, G., Khan, M. F., Nainwal, L. M., Ishaq, M., Akhter, M., Bakht, A., Anwer, T., Afrin, F., Islamuddin, M., Husain, I., Alam, M. M., & Shaquiquzzaman, M. (2019). Targeting malaria and leishmaniasis: Synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazole-1,3,4-oxadiazole hybrids. Part II. *Bioorganic Chemistry*, 89, Article Unsp 102986. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102986>
- [48] Mahesh, R., Mundra, S., Devadoss, T., & Kotra, L. P. (2019). Design, synthesis and evaluation of 2-(4-(substituted benzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-phenylacetamide derivatives as a new class of falcipain-2 inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1436-1446. <https://doi.org/10.1016/j.arabjoc.2014.11.008>
- [49] Marques, A. F., Esser, D., Rosenthal, P. J., Kassack, M. U., & Lima, L. (2013). Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(13), 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [50] Micale, N., Ettari, R., Schirmeister, T., Evers, A., Gelhaus, C., Leippe, M., Zappala, M., & Grasso, S. (2009). Novel 2H-isoquinolin-3-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(18), 6505-6511. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.013>
- [51] Cotrin, S. S., Gouvea, I. E., Melo, P. M. S., Bagnaresi, P., Assis, D. M., Araujo, M. S., Juliano, M. A., Gazarini, M. L., Rosenthal, P. J., Juliano, L., & Carmona, A. K. (2013). Substrate specificity studies of the cysteine peptidases falcipain-2 and falcipain-3 from *Plasmodium falciparum* and demonstration of their kininogenase activity. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 187(2), 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2013.01.002>
- [52] Rizzi, L., Sundararaman, S., Cendic, K., Vaiana, N., Korde, R., Sinha, D., Mohammed, A., Malhotra, P., & Romeo, S. (2011). Design and synthesis of protein-protein interaction mimics as *Plasmodium falciparum* cysteine protease, falcipain-2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(6), 2083-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.061>