

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.
Галузі знань – біологія (09),
охорона здоров'я (22).
Спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.);
біологія – 91 (наказ МОН України
№ 409 від 17.03.2020 р.);
фізична терапія, ерготерапія – 227
(наказ МОН України
№ 886 від 02.07.2020 р.)

Журнал включений до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті 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 № 3 від 16.10.2020 р.
Підписано до друку
26.10.2020 р.

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Редактор О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан

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
e-mail: xpresszp@gmail.com
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 10/20.

Том 13, № 3(34), вересень – грудень 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 –

канд. хім. наук Ю. В. Карпенко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук 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. Клєра Шєртаєва (Шимкєнт, Рєспубліка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – Yu. V. Karpenko

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. 3 September – December 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., Куліш С. М.

Синтез і властивості деяких піразолпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

Бушуєв А. С., Галстян А. Г., Котова В. В.

Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуєну озоном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей

Стешенко Я. М., Мазулін О. В.

Дослідження накопичення нітратів у траві *Thymus pulegioides* L. флори України

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Денисенко О. М., Мозуль В. І., Головкін В. В.

Дослідження хімічного складу айланту найвищого (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle)

Кучеренко Л. І., Бєленічев І. Ф., Чонка О. О., Моряк З. Б., Портна О. О.

Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності тіотриазоліну та декаметоксину як потенційно нової модельної суміші для застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота

Карпун Є. О., Поліщук Н. М.

Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Сафонов А. А., Невмывака А. В.

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Сафонов А. А.

Дослідження актопротекторної активності похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу

Варинський Б. О.

Визначення термодинамічних параметрів морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та його домішок в умовах оберненофазової хроматографії

Хромильова О. В., Авраменко М. О., Німенко Г. Р., Гура Е. Ю.

Щодо стандартизації гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії

Мазур І. А., Акопян Р. Р., Черковська Л. Г., Павлюк І. В., Скорина Д. Ю.

Розробка методики стандартизації очних крапель Ангіолін

ORIGINAL RESEARCH

318 Hotsulia A. S., Kulish S. M.

Synthesis and properties of some pyrazole derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol

324 Bushuiev A. S., Halstian A. H., Kotova V. V.

Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production

330 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts

337 Steshenko Ya. M., Mazulin O. V.

Study of nitrate accumulation in herbs of *Thymus pulegioides* L. for flora of Ukraine

341 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Denysenko O. M., Mozul V. I., Holovkin V. V.

Investigation of chemical composition of *Ailanthus Altissima* (Mill.) Swingle

349 Kucherenko L. I., Bielenichev I. F., Chonka O. O., Moriak Z. B., Portna O. O.

Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiotriazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa

354 Karpun Ye. O., Polishchuk N. M.

Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

359 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

A study of antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates

365 Safonov A. A.

A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives

371 Varynskyi B. O.

Determination of thermodynamic parameters of morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and its impurities in conditions of reverse phase chromatography

378 Khromylova O. V., Avramenko M. O., Nimenko H. R., Hura E. Yu.

Regarding the standardization of glycine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

383 Mazur I. A., Akopian R. R., Cherkovska L. H., Pavliuk I. V., Skoryna D. Yu.

Development of standardization methods of Angiolin eye drops



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Британова Т. С., Самко А. В., Книш Є. Г.

Національний ринок діагностичних тестів і тест-систем

Ткаченко Н. О., Рижов О. А., Громовик Б. П.

Теорія систем як інструмент пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності

Будняк Л. І., Дарзулі Н. П.

Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень фармацевтичного ринку України та Франції

Пухальська І. О., Адаба Мухамед, Гудзенко О. П., Дроздов О. Л.

Моніторинг асортиментної структури та динаміки цінкових показників гепатопротекторів на сучасному фармацевтичному ринку України

Бесчасний С. П., Гасюк О. М.

Донор монооксиду вуглецю (CORM-2) впливає на рівень імуноглобулінів сироватки крові та стан кісткового мозку в умовах імунної відповіді в мишей

Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М.

Вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів перед операцією та фізичною терапією

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Глухих В. І., Польський С. Г., Сазанова І. О., Сиром'ятников М. М.

Оцінювання ефективності комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля

ОГЛЯДИ

Самура Б. Б., Панасенко М. О., Доценко С. Я.

Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

ORIGINAL RESEARCH

388 Brytanova T. S., Samko A. V., Knysh Ye. H.

National market of diagnostic tests and test systems

394 Tkachenko N. O., Ryzhov O. A., Hromovik B. P.

System theory as a tool for searching for new scientific directions and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility

401 Budniak L. I., Darzuli N. P.

Comparative analysis of medications for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine and France

407 Pukhalska I. O., Adaba Mukhamed, Hudzenko O. P., Drozdov O. L.

Monitoring of the assortment structure and price dynamics of hepatoprotectors in the modern Ukrainian pharmaceutical market

415 Beschasnyi S. P., Hasiuk O. M.

The donor of carbon monoxide (CORM-2) affects the level of serum immunoglobulins and the state of the bone marrow during the immune response in mice

421 Vitomskyi V. V., Al-Hawamdeh K. M.

Influence of obstructive disorders of external respiration function on the life quality of cardiac surgery patients before surgery and physical therapy

427 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Hlukhykh V. I., Polyskyi S. H., Sazanova I. O., Syromiatnykov M. M.

Evaluation of the effectiveness of a physical therapy complex program in patients after surgical treatment of ruptured Achilles tendon

REVIEW

437 Samura B. B., Panasenko M. O., Dotsenko S. Ya.

Multiple myeloma and cardiovascular risk (a literature review)

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (США)

Worldcat (США): http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page

Index Copernicus: <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

Google Scholar (Академія): <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

ROAD (Франція): http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5

Publons: <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

East View: <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

eLibrary(РІНЦ): <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



Synthesis and properties of some pyrazole derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol

A. S. Hotsulia^{ID}*A-D,F, S. M. Kulish^E

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Nitrogen-containing heterocyclic compounds play an important role in the modern pharmaceutical industry. This is due to their significant biological potential. 1,2,4-Triazole and pyrazole are known pharmacophores that are responsible for the formation of a wide range of activities. The construction of the target molecule using 1,2,4-triazole and pyrazole is also interesting in terms of the availability of starting reagents and the simplicity of chemical transformations. The combination of these heterocycles in one molecule allows increasing its opportunities of participation in various biological processes.

The aim of the research was to examine the conditions for obtaining S-alkyl derivatives of 5-(5-methylpyrazole)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol and to investigate these compounds' properties.

Materials and methods. The first phase of the research involved the use of diethyl oxalate, acetone and sodium methylate as starting substances for the synthesis of the intermediate. The obtained methyl 2,4-dioxopentanoate in the following step was converted into 5-methylpyrazole-3-carbohydrazide with the double amount of hydrazine hydrate. The subsequent modification of the molecule implied a stepwise use of the reactions of nucleophilic addition of ethyl isothiocyanate and alkaline cyclization. Thus, the obtained 5-(5-methylpyrazole)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol became subject to an alkylation process. To establish the composition and identify the structure of the isolated substances, ¹H NMR and infrared spectra were recorded, as well as qualitative and quantitative indicators of the elemental composition of the synthesized structures were obtained. The individual nature of the presence of substances and the degree of their purity were determined using high performance liquid chromatography with two types of detection: diode-matrix and mass spectrometric.

Results. The synthesis of alkyl derivatives of 5-(5-methylpyrazole)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol was carried out and the optimal conditions for the process of obtaining these substances were determined. The structure of the products of chemical transformation is confirmed and the results of the study of its physical properties are recorded.

The results of docking studies allowed to confirm the prospects of the chosen direction of synthetic transformations, which ultimately allowed to determine the biological potential of the obtained compounds. The model enzymes were kinase of the anaplastic lymphoma (code 2XP2), 14-alpha demethylase of the lanosterol (code 3LD6) and cyclooxygenase-1 (code 3N8Y), information on which was obtained from the Protein Structures Database (PDB).

Conclusions. Molecular docking resulted in obtaining data that form a concept of a certain level of probability of synthesized compounds' influence on the activity of these enzyme structures.

Key words: 5-methylpyrazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, molecular docking.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 318–323

Синтез і властивості деяких піразолпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

А. С. Гоцуля, С. М. Куліш

Нітрогеномісні гетероциклічні сполуки відіграють важливу роль у сучасній фармацевтичній галузі. Це пов'язано зі значущим біологічним потенціалом цих сполук. 1,2,4-Тріазол і піразол – відомі фармакофори, що відповідають за формування широкого спектра активностей. Конструювання цільової молекули з використанням 1,2,4-тріазолу та піразолу є також цікавим із погляду доступності вихідних реагентів і простоти хімічних перетворень. Поєднання цих гетероциклів в одній молекулі дає змогу збільшити можливість участі в різноманітних біологічних процесах.

Мета роботи – дослідження умов одержання S-алкілпохідних 5-(5-метилпіразол)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолу та вивчення властивостей цих сполук.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216164>

UDC 547.792/367/77.03/.04.057

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216164](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216164)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 318–323

Key words: 5-methylpyrazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, molecular docking.

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

Received: 04.09.2020 // Revised: 14.09.2020 // Accepted: 16.09.2020

Матеріали та методи. Початковий етап роботи передбачав використання діетилоксалату, ацетону та натрій метилату як вихідних речовин для синтезу проміжного продукту хімічного перетворення. Одержаний метил 2,4-діоксопентаноат на наступному етапі застосований у процесі перетворення у 5-метилпіразол-3-карбогідрозид за участю подвійної кількості гідразин гідрату. Наступна модифікація молекули полягала в поетапному використанні реакцій нуклеофільного приєднання етилізотиоціанату та лужної гетероциклізації. Сформований так 5-(5-метилпіразол)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіол піддавали процесу алкілювання. Для встановлення складу та ідентифікації структури виділених речовин записані ¹H ЯМР та інфрачервоні спектри, а також одержані якісні та кількісні показники елементного складу синтезованих структур. Індивідуальний характер наявності речовин і ступінь їхньої чистоти визначені з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії з двома видами детекції: діодно-матричної та мас-спектрометричної.

Результати. Здійснили синтез алкілпохідних 5-(5-метилпіразол)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолу та визначили оптимальні умови процесу одержання цих речовин. Підтверджена будова продуктів хімічного перетворення та зафіксовані результати дослідження фізичних властивостей. Результати докінгових досліджень дали змогу підтвердити перспективність обраного напрямку синтетичних перетворень, що врешті дало змогу визначитися з біологічним потенціалом одержаних сполук. Модельні ферменти – анапластичної лімфоми кіназа (код 2XP2), 14-альфа деметилаза ланостеролу (код 3LD6) та циклооксигеназа-1 (код 3N8Y), інформацію щодо яких використано з бази Банку даних білкових структур (PDB).

Висновки. У результаті молекулярного докінгу отримали відомості, що формують уявлення про певний рівень імовірності впливу синтезованих сполук на активність названих ферментних структур.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 318–323

Синтез и свойства некоторых пиразолпроизводных 1,2,4-триазол-3-тиола

А. С. Гоцуля, С. Н. Кулиш

Нитрогенсодержащие гетероциклические соединения играют важную роль в современной фармацевтической отрасли. Это связано со значительным биологическим потенциалом указанных соединений. 1,2,4-Триазол и пиразол – известные фармакофоры, которые отвечают за формирование широкого спектра активностей. Конструирование целевой молекулы с использованием 1,2,4-триазола и пиразола интересно с точки зрения доступности исходных реагентов и простоты химических превращений. Совмещение этих гетероциклов в одной молекуле позволяет увеличить возможность участия в разнообразных биологических процессах.

Цель работы – исследование условий получения S-алкилпроизводных 5-(5-метилпиразол)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тиола и изучение свойств указанных веществ.

Материалы и методы. Начальный этап работы предусматривал использование диэтилоксалата, ацетона и натрий метилата как исходных веществ для постановки синтеза промежуточного продукта химического преобразования. Полученный метил 2,4-диоксопентаноат на следующем этапе применен в процессе преобразования в 5-метилпиразол-3-карбогидразид при участии двойного количества гидразин гидрата. Последующая модификация молекулы предусматривала использование этилизотиоцианата и щелочную гетероциклізацію. Сформированный таким образом 5-(5-метилпиразол)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тиол подвергали процессу алкилирования. Для установления состава и идентификации структуры выделенных веществ записаны ¹H ЯМР и инфракрасные спектры, а также получены качественные и количественные показатели элементного состава синтезированных структур. Индивидуальный характер присутствия веществ и степень их чистоты определены с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с двумя видами детекции: диодно-матричной и масс-спектрометрической.

Результаты. Проведен синтез алкилпроизводных 5-(5-метилпиразол)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тиола и определены оптимальные условия процесса получения указанных веществ. Подтверждено строение продуктов химического преобразования, зафиксированы результаты исследования физических свойств. Результаты докинговых исследований позволяют подтвердить перспективность выбранного направления синтетических преобразований, что дало возможность определиться с биологическим потенциалом полученных веществ. Модельные ферменты: анапластической лимфомы киназа (код 2XP2), 14-альфа деметилаза ланостерола (код 3LD6) и циклооксигеназа-1 (код 3N8Y), информация о которых использована из базы Банка данных белковых структур (PDB).

Выводы. В результате молекулярного докинга получены данные, которые формируют представление про определенный уровень вероятности влияния синтезированных соединений на активность указанных ферментных структур.

Ключевые слова: 5-метилпиразол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, молекулярный докинг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 318–323

The search for new biologically active substances is a priority of modern pharmaceutical science [1–6].

Among the great variety of pharmacologically active molecules, special attention is drawn to the products of the processes of combining individual synthons into a more complex molecule [7–9]. For example, pyrazole and 1,2,4-triazole derivatives are well studied and demonstrate a wide range of biological activity. Therefore, a combination

of such fragments, which show different mechanisms of interaction with the biological target, within one molecule, is quite interesting and relevant.

Aim

The aim of the research was to study the conditions for obtaining and studying the properties of S-alkyl derivatives of 5-(5-methylpyrazole)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol.

Materials and methods

Chemistry. Pyrazole was selected as an intermediate for chemical transformation. This five-membered heterocycle was formed using diethylxalate, acetone and sodium methanoate. Synthesized 5-methylpyrazole-3-carbohydrazide was used to form a fragment of 1,2,4-triazole. The obtained 5-(5-methylpyrazole)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol was used to carry out S-alkylation reactions using halogenoalkanes.

Properties (physical, chemical) of the produced organic materials have been examined in compliance with articles of the State Pharmacopoeia. The melting temperature has been defined in open capillary tubes ("MP 100 Melting Point Systems" manufactured by Mettler Toledo). Qualitative and quantitative elemental analysis was carried out with the "Vario EL cube" manufactured by Elementar Analysensysteme GmbH. Infrared spectra were obtained with the ALPHA FT-IR Spectrometer manufactured by Bruker. Nuclear magnetic resonance spectra on Hydrogen nuclei 1 (400 MHz) were recorded using the instrument "Varian Mercury 400 MHz" spectrometer. Tetramethylsilane in dimethylsulfoxide- d_6 solution was used as an internal standard for measuring chemical shifts. Chromatography mass spectra were recorded using the instrument "Agilent 1260 Infinity HPLC" in conjunction with a mass spectrometer "Agilent 6120" (technique of the ionization – electrospray (ESI)).

Methyl 5-methylpyrazole-3-carboxylate (4). 20 g $H_2N-NH_2 \times H_2O$ (0.4 mol) in 60 ml ethyl alcohol is added with cooling to a solution containing 0.4 mol of methyl 2,4-dioxopentanoate (**3**) in propan-2-ol. Reaction mixture was heated for 1 hour. Then the alcohol was distilled off under vacuum. The resulting precipitate (99 %) was recrystallized from aqueous ethyl alcohol. Formed solid was dried to generate **4** with a melting point of 82–83 °C (Fig. 1).

5-Methylpyrazole-3-carbohydrazide (5). A mixture of intermediate **4** (58.4 g) and $H_2N-NH_2 \times H_2O$ (25 g) was heated at reflux for 7 hours. After cooling, the precipitate was filtered and recrystallized from H_2O (Fig. 1). Yield: 88 %; melting point: 153–155 °C; IR (v, cm^{-1}): 3408-3237 (NH, NH_2), 1625 (C=O); 1H NMR (δ , ppm): 2.24 (s, 3H, CH_3), 4.32 (s, 2H, NH_2), 6.37 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 9.18 (s, 1H, CONH), 13.52 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 42.85, H 5.75, N 39.98. Found: C 42.75, H 4.82, N 40.06.

2-(5-Methylpyrazole-3-carbonyl)-N-ethylhydrazine-1-carbothioamide (6). A mixture of intermediate **5** (0.05 mol), 145 ml of 1,4-dioxane and 65 ml of H_2O was heated to dissolve the starting compound. Then C_2H_5NCS (0.05 mol) was added and the solution was heated to reflux for 1 hour. After cooling, 100 ml of H_2O was added. The resulting substances was filtered and washed with H_2O and ethyl alcohol. Then it was crystallized from dimethylformamide (Fig. 1). Yield: 70 %; melting point: 263–265 °C; IR (v, cm^{-1}): 3230 (NH), 1648 (C=O); 1H NMR (δ , ppm): 2.26 (s, 3H, CH_3), 6.45 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 8.54 (s, 1H, CONH), 9.63 (s, 1H, NHCS), 13.28 (s, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 42.28, H 5.77, N 30.81, S 14.11. Found C 42.19, H 5.78, N 30.85, S 14.07.

5-(5-Methylpyrazole-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol (7). A mixture of compound **6** (0.01 mol), NaOH (0.011 mol) and 60 ml of H_2O was heated to reflux for 2 hours. After cooling, 2 ml of CH_3COOH concentrated was added to mixture. The resulting compound **7** was filtered, washed with H_2O and recrystallized from dimethylformamide (Fig. 1). Yield: 85 %; melting point: 310–312 °C; IR (v, cm^{-1}): 2744 (SH). 1H NMR (δ , ppm): 1.27 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 4.33 (q, $J=6.2$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 6.50 (s, 1H, pyrazole, =CH-). Analytically calculated (%): C 45.92, H 5.30, N 33.47, S 15.32. Found C 46.05, H 5.29, N 33.56, S 15.29.

Alkylation. Compound **7** (0.05 mol) was added to a solution of 0.05 mol of NaOH in 35 ml of H_2O , until complete dissolution was reached. Subsequently, a solution of 0.055 mol of the alkylating part in methanol or propan-2-ol was added (Fig. 1). The obtained precipitate was filtered, washed by water and recrystallized with ethyl alcohol to give a white solid (**7.1–7.10**).

Molecular docking was performed to obtain structural information on the interaction of the synthesized compounds and the corresponding biological structure [10,11]. In order to solve the indicated problem, models of the necessary biological target were used. The source of the indicated biological models was the Protein Database. Kinases of anaplastic lymphoma (ALK) in the complex of crizotinib, 14-alpha demethylase of lanosterol with ketoconazole and cyclooxygenase-1 (COX-1) with diclofenac were used from the base. AUTODOCK was used to carry out the process of attaching the studied ligands to the proteins under consideration. The energy interaction between the ligand and protein, hydrogen bonds and hydrophobic interaction were used to analyze the docking interaction [12–14].

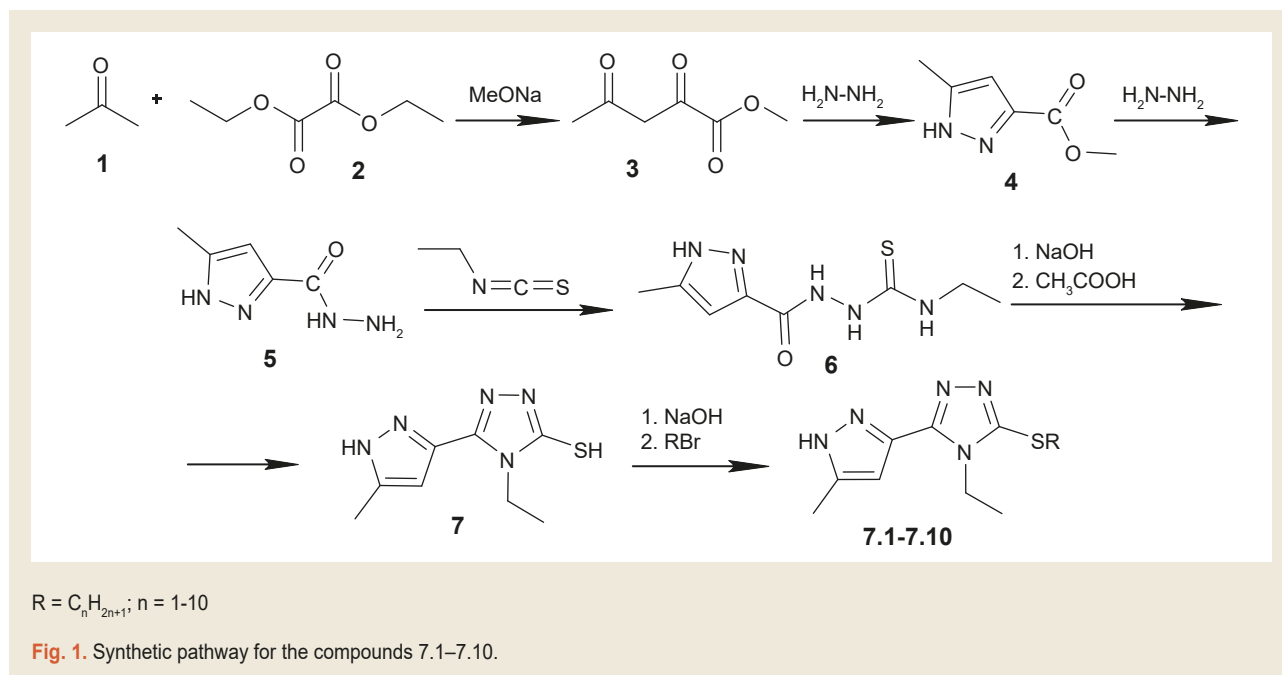
Results

The synthesis of the compounds 7.1–7.10 has been described in Fig. 1.

3-(5-Methylpyrazol-3-yl)-5-methylthio-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.1). Yield: 76 %; melting point: 164–165 °C; IR (v, cm^{-1}): 3227 (NH), 1604 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 1.29 (t, $J=6.2$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.76 (s, 3H, S- CH_3), 4.35 (q, $J=6.1$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 6.47 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.73 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 48.41, H 5.87, N 31.36, S 14.36. Found: C 48.28, H 5.86, N 31.44, S 14.32. ESI-MS: $m/z = 223$ [M+1], 225 [M+3].

3-Ethylthio-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.2). Yield: 77 %; melting point: 83–84 °C; IR (v, cm^{-1}): 3232 (NH), 1599 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 1.30 (t, $J=6.1$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 1.44 (t, $J=5.1$ Hz, 3H, S- CH_2-CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.19–3.21 (m, $J=4.8$ Hz, 2H, S- CH_2-CH_3), 4.35 (q, $J=6.1$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 6.45 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.71 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 50.61, H 6.37, N 29.51, S 13.51. Found C 50.48, H 6.38, N 29.59, S 13.55. ESI-MS: $m/z = 237$ [M+1], 239 [M+3].

3-(5-Methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-5-propylthio-1,2,4-triazole (7.3). Yield: 78 %; melting point: 80–82 °C; IR (v,



cm^{-1}): 3221 (NH), 1611 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 1.08 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃), 1.32 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.73–1.76 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.15 (t, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 4.35 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.47 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.74 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 52.56, H 6.82, N 27.86, S 12.76. Found: C 52.71, H 5.70, N 27.93, S 10.71. ESI-MS: $m/z = 251$ [M+1], 253 [M+3].

3-Butylthio-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.4). Yield: 67 %; melting point: 74–76 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3230 (NH), 1595 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 0.84 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃), 1.28 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.37–1.40 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 1.68–1.71 (m, $J = 8.16, 7.27$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.18 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 4.36 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.46 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.75 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 54.31, H 7.22, N 26.39, S 12.08. Found: C 54.17, H 7.20, N 26.32, S 12.11. ESI-MS: $m/z = 265$ [M+1], 267 [M+3].

3-(5-Methylpyrazol-3-yl)-5-pentylthio-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.5). Yield: 74 %; melting point: 71–73 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3221 (NH), 1609 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 0.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H, S-(CH₂)₄-CH₃), 1.36–1.41 (m, 7H, CH₂-CH₃, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.66–1.69 (m, $J = 7.92, 7.25$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.15 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 4.37 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.47 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.74 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 55.88, H 7.58, N 25.07, S 11.47. Found: C 56.01, H 7.56, N 25.13, S 11.44. ESI-MS: $m/z = 279$ [M+1], 281 [M+3].

3-Hexylthio-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.6). Yield: 82 %; melting point: 70–71 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3235 (NH), 1624 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 0.88 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃), 1.37–1.42 (m, $J = 4.8$ Hz, 1.7,

1.3 Hz, 9H, CH₂-CH₃, S-(CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.72–1.75 (m, $J = 7.8$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 4.36 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.47 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.73 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 57.31, H 7.90, N 23.87, S 10.93. Found: C 57.16, H 7.88, N 23.82, S 9.44. ESI-MS: $m/z = 293$ [M+H⁺], 295 [M+3].

3-Heptylthio-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.7). Yield: 66 %; melting point: 69–71 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3219 (NH), 1591 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 0.88 (t, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃), 1.33–1.40 (m, 11H, CH₂-CH₃, S-(CH₂)₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.70–1.73 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 4.36 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.47 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.73 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 58.60, H 8.20, N 22.78, S 10.43. Found: C 58.76, H 7.09, N 22.72, S 10.46. ESI-MS: $m/z = 307$ [M+H⁺], 309 [M+3].

3-(5-Methylpyrazol-3-yl)-5-octylthio-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.8). Yield: 82 %; melting point: 66–68 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3221 (NH), 1607 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 0.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃), 1.32–1.38 (m, 13H, CH₂-CH₃, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.68–1.71 (m, $J = 8.0$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 4.37 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.46 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.73 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 59.78, H 8.47, N 21.78, S 9.97. Found: C 59.61, H 8.49, N 21.73, S 9.99. ESI-MS: $m/z = 321$ [M+H⁺], 323 [M+3].

3-(5-Methylpyrazol-3-yl)-5-nonylthio-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.9). Yield: 69 %; melting point: 62–63 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3227 (NH), 1584 (C=N); 1H NMR (δ , ppm): 0.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃), 1.32–1.38 (m, 15H, CH₂-CH₃, S-(CH₂)₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.68–1.71 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃),

Table 1. Molecular docking calculation with ALK

№	E_{min} , kcal/mol	№	E_{min} , kcal/mol	№	E_{min} , kcal/mol
6	-5.4	7.4	-7.6	7.8	-7.8
7.1	-6.1	7.5	-7.7	7.9	-7.7
7.2	-6.1	7.6	-7.4	7.10	-7.5
7.3	-7.5	7.7	-7.7	Crizotinib	-9.4

E_{min} : the minimum interaction energy, kcal/mol.

Table 2. Molecular docking calculation with COX-1

№	E_{min} , kcal/mol	№	E_{min} , kcal/mol	№	E_{min} , kcal/mol
6	-8.8	7.4	-6.2	7.8	-6.9
7.1	-5.3	7.5	-6.2	7.9	-7.3
7.2	-5.4	7.6	-6.3	7.10	-7.4
7.3	-5.6	7.7	-6.5	Diclofenac	-19,9

E_{min} : the minimum interaction energy, kcal/mol.

Table 3. Molecular docking calculation with lanosterol 14 α -demethylase

N	E_{min} , kcal/mol	N	E_{min} , kcal/mol	N	E_{min} , kcal/mol
6	-6.0	7.4	-8.5	7.8	-9.5
7.1	-6.1	7.5	-8.5	7.9	-9.3
7.2	-6.4	7.6	-8.4	7.10	-9.2
7.3	-8.5	7.7	-8.5	Ketoconazole	-10.1

E_{min} : the minimum interaction energy, kcal/mol.

4.37 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 6.46 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.72 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 60.86, H 8.71, N 20.87, S 9.56. Found C 60.71, H 8.69, N 20.82, S 9.58. ESI-MS: $m/z = 335$ [M+H⁺], 337 [M+3].

3-Decylthio-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole (7.10). Yield: 86 %; melting point: 60–61 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3233 (NH), 1610 (C=N); ¹H NMR (δ , ppm): 0.91 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃), 1.26–1.35 (m, 17H, CH₂-CH₃, S-(CH₂)₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.66–1.70 (m, $J = 8.1$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.09–3.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 4.38 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 6.49 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 11.75 (s, 1H, pyrazole, NH). Analytically calculated (%): C 61.85, H 8.94, N 20.04, S 9.17. Found C 61.68, H 8.92, N 20.09, S 9.19. ESI-MS: $m/z = 349$ [M+H⁺], 351 [M+3].

Hydrogen atoms of the thioalkyl fragment generate signals in the strong part of the magnetic field [9]. For example, the Hydrogen signal of the thiomethyl group appears as a singlet at 2.76 ppm (7.1). The lengthening of the alkyl chain first leads to a shift in the signal of the methyl group to a stronger part of the magnetic field (up to S-C₄H₉). Further elongation of the alkyl fragment (S-C₅ ... C₁₀) does not cause significant shifts in the Hydrogen signals of the methyl group. The methylene proton signals are observed in the region of strong fields in the form of a triplet at 3.09–3.19 ppm or multiplets at 1.26–1.42 ppm and at 1.66–1.76 ppm.

In the IR-spectrum of compounds 7.1–7.10 deformation vibrations of alkyl groups in ranges from 655 cm^{-1} to 1270 cm^{-1}

and H-C-H fragment in a narrow area of frequency 1480–1365 cm^{-1} are observed. For example, for CH₃-group δ -vibrations occupied an area of 1373–1378 cm^{-1} . Valence vibrations of bonds of C-H alkyl groups form bands in the area of 3075–2845 cm^{-1} .

In the mass spectrum, there is a peak of the molecular ion and peaks of fragment ions, which confirm this structure.

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 (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) receptor revealed that compound 7.8 is the most active with a calculated binding energy of 8.1 kcal/mol (Table 1) [6,8–10].

It is known about the manifestation of anti-inflammatory activity, which is associated with the combination of triazole and pyrazole fragments within one molecule. In addition, it has been established which aminoacid residues of cyclooxygenases are directly responsible for the formation of hydrogen intermolecular bonds with substances that demonstrate biological activity. Thus, this area of research involving S-alkyl derivatives of 5-(5-methylpyrazol-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol is quite interesting. Cyclooxygenase-1 was chosen as the model enzyme (Table 2).

The effect of 1,2,4-triazole derivatives on the activity of lanosterol 14- α demethylase is a proven fact. It is established that 1 and 2 Nitrogen atoms of 1,2,4-triazole fragment are responsible for the formation of π - π -interaction with the active center of the specified enzyme. Therefore, a docking

study of the effect of synthesized compounds on this enzyme was considered relevant and was carried out (Table 3).

Discussion

According to the docking results, the synthesized compounds show different levels of binding to the aminoacid residues of anaplastic lymphoma kinase, cyclooxygenase-1 and lanosterol-14 α -demethylase.

The transition from thiol to its alkyl derivatives in a number of synthesized compounds leads to an increase in the level of binding to the active centers of anaplastic lymphoma kinase and lanosterol-14 α -demethylase.

Docking to cyclooxygenase-1 revealed a decrease in the interaction energy with the specified enzyme of the synthesized alkyl derivatives in comparison with the original thiol. The most relevant for further studies was 3-(5-methylpyrazol-3-yl)-5-octylthio-4-ethyl-1,2,4-triazole.

Conclusions

1. The optimal conditions for obtaining S-alkyl derivatives of 5-(5-methylpyrazole)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol were determined. It was found that the highest yield of products of the alkylation reaction of 5-(5-methylpyrazole-3-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol was observed when methanol and propan-2-ol were used as solvents.

2. As a result of the molecular docking of the synthesized compounds, promising structures for further studies of anti-inflammatory and antifungal activity were identified. The most promising object for further research is 3-(5-methylpyrazol-3-yl)-5-octylthio-4-ethyl-1,2,4-triazole.

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 research topic of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physicochemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective 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.

ORCID ID: [0000-0001-9696-221X](https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)

Kulish S. M., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, 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.

Куліш С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, 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.

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

References

- [1] Boraëi, 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, 22. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0165-0>
- [2] 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>
- [3] Can, N. Ö., Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., Korkut, B., Özkay, Y., & Koparal, A. S. (2017). Synthesis, Molecular Docking Studies, and Antifungal Activity Evaluation of New Benzimidazole-Triazoles as Potential Lanosterol 14 α -Demethylase Inhibitors. *Journal of Chemistry*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
- [4] 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>
- [5] 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>
- [6] Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A review on recent advances in Nitrogen containing molecules and their biological applications. *Molecules*, 25(8), 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
- [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] Karpun, Ye. O., Karpenko, Yu. V., Parchenko, M. V., & Bihdan, O. A. (2020). Molekuliarnyi dokinh i biodostupnist S-alkilpokhidnykh 5-(3-fluorofenil)-, 5-(5-bromofuran-2-il)- ta 5-(((3-pirydyn-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio)metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazolid in silico metodamy [Molecular docking and bioavailability of S-alkyl derivatives 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and -(((3-pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole in silico methods]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(1), 38-45. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198122>
- [9] El-Sherief, H., Youssif, B., 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>
- [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 prognozirovanie spektrov biologicheskoi aktivnosti khimicheskikh soedinenii: vozmozhnosti i ogranicheniya [Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations]. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(1), e00004. [in Russian]. <https://doi.org/10.18097/bmcr00004>
- [11] Bivova. (2019). *Discovery Studio Visualizer*, v 19.1.0.18287 [Software]. <http://www.3dsbivova.com/>
- [12] ChemAxon. (2015). *MarvinSketch*, Version 6.3.0. [Software]. <http://www.chemaxon.com>
- [13] Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. <http://www.pdb.org>



Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуену озоном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку

А. С. Бушуєв^{1,В,С,Д,Е}, А. Г. Галстян^{2,А,Е,Ф}, В. В. Котова^{1,Д,Е}

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна, ²Національний авіаційний університет, м. Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

2-Хлорбензойну кислоту використовують як напівпродукт для виробництва натрій диклофенаку. У промисловості її отримують окисненням 2-хлортолуену калій перманганатом у водно-кислому середовищі. Через дефіцит і високу вартість окисника, утворення великої кількості токсичних стічних вод відомий метод не має майбутнього. Тому актуальним завданням є розроблення нового, маловідходного синтезу 2-хлорбензойної кислоти із застосуванням доступного та безбаластного окисника – озону.

Мета роботи – вивчити кінетику, механізм рідиннофазної реакції окиснення 2-хлортолуену озоном і за результатами дослідження розробити новий метод синтезу 2-хлорбензойної кислоти.

Матеріали та методи. У досліджах використовували льодяну оцтову кислоту фірми «Sigma» кваліфікації «Х.Ч.»; 2-хлортолуен, 2-хлорбензальдегід, 2-хлорбензойну кислоту фірми «Acros organics» кваліфікації «Х.Ч.»; кобальт (II) ацетат кваліфікації «Х.Ч.». Кількісний склад реакційної маси дослідили методом газорідинної хроматографії. Визначення 2-хлорбензойної кислоти здійснювали методом потенціометричного титрування. Концентрацію озону на вході і виході з реактора визначали спектрофотометричним методом за поглинанням в області 254–290 нм на спектрофотометрі СФ-46, що призначений для вимірювання коефіцієнтів пропускання рідких і твердих прозорих речовин в області спектра від 190 нм до 1100 нм.

Результати. Вивчили кінетику та механізм рідиннофазової реакції окиснення 2-хлортолуену озоном. Встановлено, що окиснення субстрату озоном відбувається переважно за ароматичним кільцем з утворенням аліфатичних пероксидних сполук. Підвищення температури до 90 °С та введення у систему каталізатора – кобальт (II) ацетату – сприяє зростанню селективності окиснення за метильною групою з 18,0 % до 92,5 %. Серед продуктів ароматичного характеру утворюється 2-хлорбензойна кислота (88,0 %) та 2-хлорбензальдегід (4,2 %).

Висновки. При окисненні 2-хлортолуену озоном в оцтовій кислоті утворюються насамперед аліфатичні сполуки пероксидного характеру, а 2-хлорбензойна кислота утворюється з виходом лише 16,5 %. Підвищення температури до 90 °С та введення у систему каталізатора (кобальт (II) ацетату) дає змогу спрямувати процес переважно за метильною групою з утворенням 88,0 % 2-хлорбензойної кислоти.

Ключові слова: окиснення, 2-хлортолуен, озон, 2-хлорбензойна кислота, озоноліз, каталізатор, оцтова кислота.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 324–329

Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production

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

2-Chlorobenzoic acid is used as an intermediate for diclofenac sodium production. In industry, it is obtained by oxidation of 2-chlorotoluene with potassium permanganate in an aqueous acidic medium. Due to the deficiency and cost of the oxidant as well as the formation of large amounts of toxic wastewater, the known method has no future. Therefore, an urgent task is to develop a new, low-waste synthesis of 2-chlorobenzoic acid using the available and ballastless oxidant – ozone. The kinetics and mechanism of the liquid-phase oxidation reaction of 2-chlorotoluene with ozone are studied. It was found that the oxidation of the substrate with ozone occurs mainly in the aromatic ring with the formation of aliphatic peroxide compounds. Increasing the temperature to 90 °C and introducing the catalyst – cobalt (II) acetate – into the system contributes to an increase of oxidation selectivity by the methyl group from 18.0 % to 92.5 %. Among the aromatic products, 2-chlorobenzoic acid (88.0 %) and 2-chlorobenzaldehyde (4.2 %) are formed.

The aim of the work is to study the kinetics, the mechanism of the liquid-phase oxidation reaction of 2-chlorotoluene with ozone and to develop a new method of 2-chlorobenzoic acid synthesis basing on the research performed.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216168>

UDC 547.563.13:542.943

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216168](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216168)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 324–329

Key words: oxidation, 2-chlorotoluene, ozone, 2-chlorobenzoic acid, ozonolysis, catalyst, acetic acid.

*E-mail: buchuev@i.ua

Received: 08.09.2020 // Revised: 24.09.2020 // Accepted: 29.09.2020

Materials and methods. Glacial acetic acid manufactured by Sigma, “Ch. P.” qualified; 2-chlorotoluene, 2-chlorobenzaldehyde, 2-chlorobenzoic acid manufactured by company “Acros organics” company, “Ch. P.” qualified; cobalt (II) acetate, “Ch. P. qualified” were used in the experiments. Studies of the reaction mass quantitative composition were performed by gas-liquid chromatography. 2-chlorobenzoic acid was determined with potentiometric titration. Ozone concentration at the reactor inlet and outlet was determined by the absorption spectrophotometric method in the range of 254–290 nm on a SF-46 spectrophotometer designed to measure the transmission coefficients of liquid and solid transparent substances in the spectral range from 190 nm to 1100 nm.

Results. The kinetics and mechanism of the liquid-phase oxidation reaction of 2-chlorotoluene with ozone have been studied. It was found that raising the temperature to 90 °C and introducing a catalyst – cobalt (II) acetate – into the system results in an increase in the selectivity of oxidation by the methyl group from 18.0 % to 92.5 %. Among the aromatic products, 2-chlorobenzoic acid (88.0 %) and 2-chlorobenzaldehyde (4.2 %) are formed.

Conclusions. During the oxidation of 2-chlorotoluene with ozone in acetic acid, mainly aliphatic peroxide compounds are formed, and 2-chlorobenzoic acid is formed only with a yield of 16.5 %. Increasing the temperature to 90 °C and introducing cobalt (II) acetate into the catalyst system makes it possible to direct the process mainly to the methyl group with the formation of 88.0 % 2-chlorobenzoic acid.

Key words: oxidation, 2-chlorotoluene, ozone, 2-chlorobenzoic acid, ozonolysis, catalyst, acetic acid.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 324–329

Жидкофазное окисление 2-хлортолуола озоном до 2-хлорбензойной кислоты – полупродукта для производства диклофенака натрия

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

2-Хлорбензойную кислоту используют как полупродукт для производства диклофенака натрия. В промышленности ее получают окислением 2-хлортолуола калий перманганатом в водно-кислой среде. В связи с дефицитом и высокой стоимостью окислителя, а также из-за образования большого количества токсичных сточных вод известный метод не имеет будущего. Поэтому актуальная задача – разработка нового, малоотходного синтеза 2-хлорбензойной кислоты с применением доступного и безбалластного окислителя – озона.

Цель работы – изучить кинетику, механизм жидкофазной реакции окисления 2-хлортолуола озоном и по результатам исследований разработать новый метод синтеза 2-хлорбензойной кислоты.

Материалы и методы. В опытах использовали ледяную уксусную кислоту фирмы «Sigma» квалификации «х.ч.»; 2-хлортолуол, 2-хлорбензальдегид, 2-хлорбензойную кислоту фирмы «Acros organics» квалификации «х.ч.»; кобальт (II) ацетат квалификации «х.ч.». Количественный состав реакционной массы исследовали методом газожидкостной хроматографии. Определение 2-хлорбензойной кислоты проведено методом потенциометрического титрования. Концентрацию озона на входе и выходе из реактора определяли спектрофотометрическим методом с поглощением в области 254–290 нм на спектрофотометре СФ-46, который предназначен для измерения коэффициентов пропускания жидких и твердых прозрачных веществ в области спектра от 190 нм до 1100 нм.

Результаты. Изучена кинетика и механизм жидкофазной реакции окисления 2-хлортолуола озоном. Установлено, что окисление субстрата озоном происходит преимущественно по ароматическому кольцу с образованием алифатических пероксидных соединений. Повышение температуры до 90 °C и введение в систему катализатора – кобальт (II) ацетата – способствует росту селективности окисления по метильной группе с 18,0 % до 92,5 %. Среди продуктов ароматического характера образуется 2-хлорбензойная кислота (88,0 %) и 2-хлорбензальдегид (4,2 %).

Выводы. При окислении 2-хлортолуола озоном в уксусной кислоте образуются преимущественно алифатические соединения перекисного характера, а 2-хлорбензойная кислота образуется с выходом только 16,5 %. Повышение температуры до 90 °C и введение в систему катализатора (кобальт (II) ацетата) позволяет направить процесс преимущественно по метильной группе с образованием 88,0 % 2-хлорбензойной кислоты.

Ключевые слова: окисление, 2-хлортолуол, озон, 2-хлорбензойная кислота, озонлиз, катализатор, уксусная кислота.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). 324–329

2-Хлорбензойная кислота – напівпродукт для виробництва натрій диклофенаку. Наявні методи одержання кислоти не мають майбутнього через дефіцит і високу вартість окисника – калій перманганату, а також через утворення великої кількості токсичних стічних вод. Показано [1–3], що альтернативою відомим окислювальним методам можуть бути процеси з використанням озону. За природою він має вищий окислювально-відновний потенціал, ніж молекулярний кисень (2,04 мВт та 1,86 мВт відповідно), що дає змогу створювати екологічно чисті, низькотемпературні та селективні процеси окиснення метилбензенів.

Перші роботи присвячені насамперед реакційній здатності бензену та його заміщених у реакції з озоном [4]. Механізм детально не вивчали, передбачали, що він є аналогічним механізму взаємодії озону з алкенами [5]. Здебільшого ідентифікували тільки продукти озонолітичної деструкції ароматичного кільця [4]. Важливий етап розвитку уявлень щодо процесів окиснення аренів озоном – відкриття каталізу озонолітичних перетворень. У роботі [6] показана можливість збереження ароматичного кільця аренів у реакції з озоном, введенням у систему катализаторів – солей перехідних металів, що потім призвело до створення основ озонного синтезу деяких

окисненні ароматичних продуктів. Запропонували нові екологічно чисті способи одержання терефталевої кислоти [7], похідних етилбензену і кумену [8], що очікують на впровадження у виробництво.

Отже, доцільне дослідження реакції окиснення 2-хлортолуену озonom для створення маловідходного синтезу 2-хлорбензойної кислоти.

Мета роботи

Вивчити кінетику, механізм рідиннофазної реакції окиснення 2-хлортолуену озonom і за результатами дослідження розробити новий метод синтезу 2-хлорбензойної кислоти

Матеріали і методи дослідження

У досліджах використовували льодяну оцтову кислоту фірми «Sigma» кваліфікації «Х.Ч.»; 2-хлортолуен, 2-хлорбензальдегід, 2-хлорбензойну кислоту фірми «Acros organics» кваліфікації «Х.Ч.»; кобальт (II) ацетат кваліфікації «Х.Ч.».

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

Реакцію озонування вивчали у скляній барботажній колонці за температури 20–100 °С. У колонку завантажували 30 мл льодяної оцтової кислоти, 0,4 моль·л⁻¹ 2-хлортолуену, кобальт (II) ацетат, термостатували за визначеної температури, після цього подавали озono-повітряну суміш зі швидкістю 30 л·год⁻¹. Концентрацію озону на вході та виході з реактора визначали спектрофотометричним методом за поглинанням в області 254–290 нм на спектрофотометрі СФ-46, що призначений для вимірювання коефіцієнтів пропускання рідких і твердих прозорих речовин в області спектра від 190 нм до 1100 нм.

Кількісний склад реакційної маси вивчили методом газорідинної хроматографії, що описаний у роботі [9]. Аналіз здійснили на приладі ЛХМ-8МД з полум'яноіонізаційним детектором на колонці завдовжки 3 м і діаметром 3,5 мм, яка заповнена носієм – «ІНЕРТОН-AW-DMXC» (0,12–0,16 мм), з нанесеною на нього нерухомою фазою «SE-30» у кількості 5 % від маси носія за умов: температура випаровувача – 350 °С; швидкість газу-носія (азот) – 2,0 л·год⁻¹; швидкість водню – 1,8 л·год⁻¹; швидкість повітря – 18 л·год⁻¹. Температура термостата – 180 °С.

Аналіз пероксидних сполук і окисненої форми кобальту в розчині виконали йодометричним титруванням. Константи швидкості реакції озону 2-хлортолуеном і його похідними визначали за методом, який описаний у [5], швидкості реакції окисненої форми кобальту з субстратом – графічним методом [10].

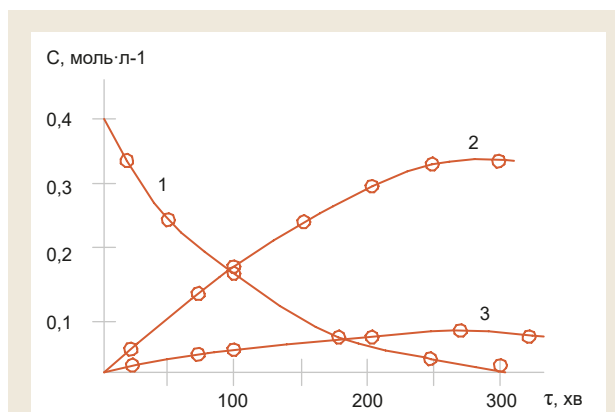


Рис. 1. Кінетика окиснення 2-хлортолуену озonom в оцтовій кислоті; Т = 20 °С; [ArCH₃]₀ = 0,4; [O₃]₀ = 5,2 · 10⁻⁴ моль·л⁻¹; зміна концентрації 2-хлортолуену (1), озонідів (2), 2-хлорбензойної кислоти (3).

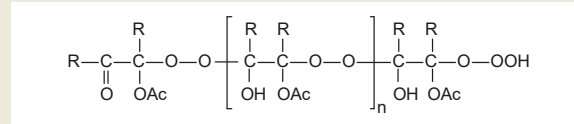


Рис. 2. Озоніди, які виділили.

Результати

При атмосферному тиску і за температури 20 °С окиснення 2-хлортолуену озonom має перебіг без індукційного періоду та дебільшого за ароматичним кільцем (рис. 1). Сумарний вихід продуктів окиснення за метильною групою становить 18,0 %, вихід озонідів – 80,5 %, неідентифікованих продуктів – 1,5 %. Серед продуктів окиснення за метильною групою ідентифіковані 2-хлорбензальдегід (1,5 %) та 2-хлорбензойна кислота (16,5 %) (рис. 1, крива 3).

Озоніди, що виділили, – масляниста в'язка рідина світло-жовтого кольору, добре розчинна в оцтовій кислоті, але погано розчинна в дихлоретані. Вони реагують з лугами і йодистим калієм. Інфрачервоні спектри озонідів показали відсутність в їхньому складі ароматичних структур. Можливо, вони являють собою олігомери лінійної будови пероксидного характеру (рис. 2).

Про структуру озонідів, яку передбачали, свідчать такі спостереження: стехіометричний коефіцієнт за озonom у реакції з 2-хлортолуеном дорівнює 2,34; ці озоніди реагують із йодистим калієм у дві стадії: на першій, швидкій (протягом години), виділяється молекулярний йод у кількості, що еквівалентна одній кінцевій гідропероксидній групі, на другій, повільній (протягом 24 годин), – ще двом, котрі, ймовірно, за природою відповідні діалкілпероксидам, відновлення яких відбувається повільніше [11].

Отже, реакція озону з 2-хлортолуеном в оцтовій кислоті перебігає за двома напрямками: переважно за ароматичним кільцем і, менше, – за метальною групою згідно зі схемою, що наведена на рис. 3.

Запобігти озонолізу ароматичного кільця 2-хлортолуену можна шляхом уведення в окисну систему катализа-

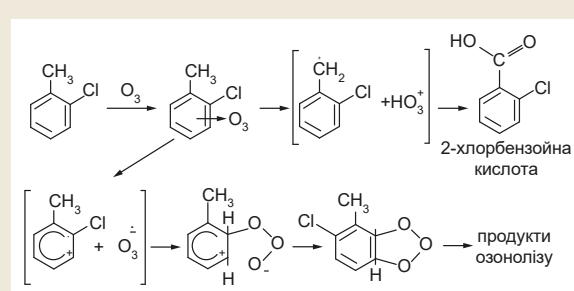
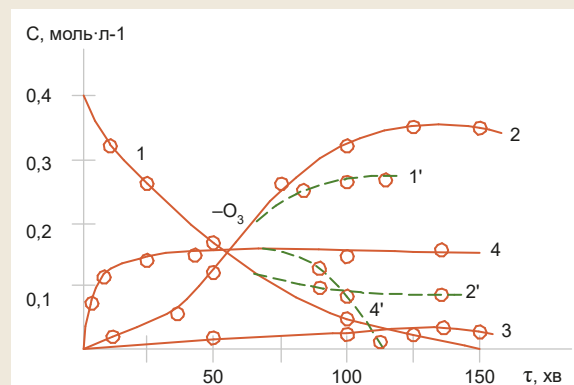


Рис. 3. Реакція озону з 2-хлортолуеном в оцтовій кислоті.

Рис. 4. Кінетика каталітичного окиснення 2-хлортолуену озonom в оцтовій кислоті; $T = 90\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\text{ArCH}_3]_0 = 0,4$; $[\text{Co}(\text{OAc})_2]_0 = 0,14$; $[\text{O}_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4}$ моль·л $^{-1}$; зміна концентрації 2-хлортолуену (1), 2-хлорбензойної кислоти (2), 2-хлорбензальдегіду (3), кобальту (III) (4); криві 1', 2', 4' – зміна концентрації після припинення подачі озону.

тора – кобальт (II) ацетату – та підвищення температури. При $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ каталіз кобальт (II) ацетатом дає змогу майже повністю зупинити процес деструкції ароматичного кільця та проводити реакцію тільки в напрямі окиснення за метильною групою. Основний продукт окиснення за метильною групою – відповідна 2-хлорбензойна кислота з виходом 88,0 % (рис. 4).

За наявності озону в системі в перші 10–15 хвилин встановлюється рівновага, відповідно до якої кобальт протягом усієї реакції перебуває здебільшого в окисненій формі (рис. 4, крива 4). Гальмування реакції аж до повного витрачання 2-хлортолуену не спостерігають. Досягнення максимальної швидкості утворення 2-хлорбензойної кислоти за часом збігається з досягненням рівноваги в системі. Якщо субстрат вводять у систему, попередньо проозоновану до повного перетворення кобальту у тривалентний стан, утворення 2-хлорбензойної кислоти починається відразу з максимальною швидкістю. Характерним для каталітичної реакції окислення є те, що реакція швидко зупиняється при припиненні доступу озону в зону окиснення (рис. 4, криві 1', 2', 4'), і забарвлення розчину змінюється з зеленого на рожеве, що свідчить про швидке відновлення Co (III) в Co (II). На отримання 1 моль 2-хлорбензойної кислоти витрачається 92 % озону від теоретично необхідної кількості окислювача.

Таблиця 1. Кінетичні параметри реакцій каталітичного циклу при окисненні 2-хлортолуену озonom в оцтовій кислоті при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (умови – на рис. 4).

Реакція	$k_{\text{эф}}$, л/моль·с	Швидкість реакції, моль/л·с
$\text{O}_3 + 2\text{-хлортолуен}$	0,39	$r_3 = 0,7 \cdot 10^{-4}$
$\text{Co}^{2+} + \text{O}_3$	$9,3 \cdot 10^2$	$r_1 = 5,8 \cdot 10^{-2}$
$\text{Co}^{3+} + 2\text{-хлортолуен}$	0,0042	$r_2 = 3,0 \cdot 10^{-4}$

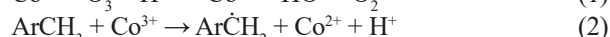
Таблиця 2. Вплив температури на вихід продуктів окиснення 2-хлортолуену (умови – на рис. 4).

Температура, $^{\circ}\text{C}$	Вихід продуктів, %	
	2-хлорбензойна кислота	2-хлорбензальдегід
20	26,6	2,0
50	40,7	2,7
70	62,5	3,5
90	88,0	4,2
100	86,4	4,0

Таблиця 3. Ефективні константи швидкості реакції 2-хлортолуену з озonom і окисненою формою металу при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і $90\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Реакція	$k_{\text{эф}}$, л/моль·с		E, кДж/моль
	$20\text{ }^{\circ}\text{C}$	$90\text{ }^{\circ}\text{C}$	
$\text{O}_3 + 2\text{-хлортолуен}$	$(2,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	$0,39 \pm 0,04$	$34,0 \pm 4,0$
$\text{Co}^{3+} + 2\text{-хлортолуен}$	$(4,1 \pm 0,4) \cdot 10^{-6}$	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	$81,0 \pm 8,0$

За наявності кобальт (II) ацетату визначальну роль починає відігравати двостадійне окиснення озonom, згідно з яким озон переважно реагує з відновленою формою металу, а окиснена форма металу відновлюється в реакції з субстратом:



Аналіз експериментальних даних дає змогу припустити, що селективне окиснення 2-хлортолуену за метильною групою залежить від співвідношення швидкостей реакцій (1), (2) і (3). Дані, що наведені в таблиці 1, показують: константа швидкості озонолізу 2-хлортолуену (3) істотно перевищує константу швидкості його окиснення Co^{3+} (2). Отже, за наявності кобальт (II) ацетату окиснення 2-хлортолуену без руйнування ароматичної системи можливе тільки при зрівнятих концентраціях солі металу та субстрату, що і спостерігали на практиці (табл. 1).

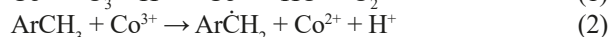
Селективність окиснення за метильною групою та вихід 2-хлорбензойної кислоти за наявності кобальт (II) ацетату збільшуються з підвищенням температури до $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, а при вищій температурі починає розкладатися озон, і вихід продуктів реакції поступово знижується (табл. 2). У системі перебігають 2 реакції 2-хлортолуену

з озоном (3) і тривалентним кобальтом (2), що конкурують, і з підвищенням температури швидкість реакції (2) зростає значно швидше. Цим пояснюється збільшення селективності окиснення (табл. 3).

Обговорення

Аналіз даних, що наведені в таблиці 3, показує: навіть за температури 90 °С константа швидкості реакції 2-хлортолуену з Co^{3+} на порядок нижча, ніж константи швидкості озонолізу. Отже, селективне окиснення 2-хлортолуену без руйнування ароматичної системи можливе тільки при високих концентраціях солі металу, що й підтверджується експериментом.

Виходячи з експериментальних даних і за наявними у фаховій літературі відомостями про каталіз реакцій окиснення аренів [3,9–12], розглянемо таку схему окиснення 2-хлортолуену в льодяній оцтовій кислоті:



В умовах некаталітичної реакції продуктів окиснення переважає озоноліз ароматичного кільця (3). Вихід 2-хлорбензойної кислоти в цих умовах не перевищує 16,5 %.

За наявності каталізатора озон переважно реагує з відновленою формою кобальту за реакцією (1) з утворенням активної форми каталізатора, яка й ініціює окиснення 2-хлортолуену за метильною групою (2). В умовах окиснення озono-повітряною сумішшю бензильний радикал швидко реагує з киснем з утворенням пероксидного радикала (4). Перший порядок за реагентами, а також визначальна роль озону в реакції свідчать про перебіг процесу за йон-радикальним неланцюговим механізмом, відповідно до якого пероксидний радикал рекомбінує з утворенням продуктів окиснення зі збереженою ароматичною структурою (8).

На користь такого механізму свідчить і співвідношення швидкостей реакцій (7) і (8) (для толуену $r_7 \approx 4,2 \cdot 10^{-6}$; $r_8 \approx 10^{-4}$ моль/л·с [13]).

Припущення про регенерацію Co^{3+} передусім за реакцією (1) цілком узгоджується з кінетичними розрахунковими даними. В умовах дослідів при $k_1 \approx 10^3$ л/моль·с; $[\text{Co}(\text{OAc})_2]_0 = 0,14$ і $[\text{O}_3]_0 = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $r_1 \approx 5,6 \cdot 10^{-2}$ моль/л·с, а $r_5 \approx 2,8 \cdot 10^{-6}$ моль/л·с ($[\text{ArCH}_2\text{O}_2\text{H}] \approx 10^{-6}$ моль/л; $k_5 = 20$ л/моль·с; [13]). Логічно, що при такому співвідношенні величин $r_1/r_5 \approx 2 \cdot 10^4$, припинення подачі озону в систему викликає зупинку процесу.

Це дає підставу вважати, що за наявності кобальт (II) ацетату реакція озону з 2-хлортолуеном має перебіг за схемою: (1) – (2) – (4) – (8).

Висновки

1. Досліджено кінетичні закономірності реакції озону з 2-хлортолуеном в оцтовій кислоті. Показано, що при температурі 90 °С за наявності кобальт (II) ацетату вдається майже зупинити озоноліз і спрямувати селективне окиснення субстрату за метильною групою з утворенням 2-хлорбензойної кислоти з виходом 88,0 %.

2. За наявності кобальт (II) ацетату визначальну роль відіграє двостадійне окиснення озonom, згідно з яким озон переважно реагує з відновленою формою металу, а окиснена форма металу відновлюється в реакції з субстратом.

4. За результатами досліджень запропонували новий метод синтезу 2-хлорбензойної кислоти, який відбувається у розчині льодяної оцтової кислоти при температурі 90 °С за наявності каталізатора – кобальт (II) ацетату – у співвідношенні до 2-хлортолуену 1 : 3.

5. Результати можуть бути основою для розробки нових методів озонолітичного синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля (м. Рубіжне, Україна) «Розробка енерго- та ресурсозберігаючих технологій» (ДН-08-17 номер держреєстрації – 0117U000563).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор, зав. каф. хімії і хімічної технології, Національний авіаційний університет, м. Київ, Україна.

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

Information about authors:

Bushuev A. S., PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, Luhansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine.

Halstian A. H., Dr. hab. in Chem. Sciences, Professor, Head of the Department of Chemistry and Chemical Technology, National Aviation University, Kyiv, Ukraine.

Kotova V. V., PhD in Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Luhansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine.

Сведения об авторах:

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

Галстян А. Г., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. химии и химической технологии, Национальный авиационный университет, г. Киев, Украина.

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

Список літератури



- [1] Kinetics of Ozonation with UV Radiation / Y. H. Chen, C. Y. Chang, C. C. Chen, C. Y. Chiu. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2006. Vol. 45, Iss. 14. P. 4936-4943. <https://doi.org/10.1021/ie060065w>
- [2] Галстян А. Г., Скороход К. С., Галстян Т. М. Дослідження кінетики реакцій каталітичного циклу в процесі окиснення етилбензену озоном. *Питання хімії та хімічної технології*. 2020. № 4. С. 38-42. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-131-4-38-42>
- [3] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озоном. Луганск: ВНУ, 2009. 415 с.
- [4] Разумовский С. Д., Заиков Г. Е. Озон и его реакции с органическими соединениями. Москва : Наука, 1974. 322 с.
- [5] Bailey P. S. Ozonation in organic chemistry. Vol. 1 : Olefinic Compounds. New-York ; London : Academic Press, 1978. 288 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-073101-5.X5001-X>
- [6] Якоби В. А. Озонирование ароматических соединений. Реакционная способность органических соединений. *Труды МХТИ им. Д.И. Менделеева*. Москва, 1978. С. 66-92.
- [7] p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. L. Pan, S. T. Li, M. J. Shu et al. *Scienceasia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3. P. 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [8] Потапенко Э. В., Андреев П. Ю. Каталитическое окисление алкилбензолов озоном в уксусной кислоте в присутствии сильных кислот. *Нефтехимия*. 2012. Т. 52, № 2. С. 132-137.
- [9] Плужник И. М., Галстян Г. А. Кинетика и механизм каталитической реакции озона с толуолом в уксусной кислоте. *Нефтехимия*. 1999. Т. 39, № 2. С. 120-123.
- [10] Разумовський С. Д., Галстян Г. А., Тюпало М. Ф. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками. Луганськ: СУДУ, 2000. 318 с.
- [11] Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. Москва : Наука, 1965. 375 с.
- [12] Galstyan A., Galstyan G., Timoshyna L. Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry & Chemical Technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 3. P. 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [13] Захаров И. В., Галетий Ю. В. Механизм и параметры окисления алкилароматических углеводородов в присутствии ионов кобальта и брома. *Нефтехимия*. 1978. Т. 18, № 4. С. 615-621.
- [2] Galstyan A. G., Skorokhod K. S., Galstyan T. M. (2020). Doslidzhennia kinetyky reaktsii katalitychnoho tsykladu v protsesi okysnennia etylbenzenu ozonom [Investigation of the kinetics of catalytic cycle reactions in the process of oxidation of ethylbenzene by ozone]. *Pytannia khimii ta khimichnoi tekhnologii*, (4), 38-42. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-131-4-38-42>
- [3] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009). *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticheskikh soedinenii ozonom* [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds by ozone]. Lugansk: VNU. [in Russian].
- [4] Razumovskii, S. D., & Zaikov, G. E. (1974). *Ozon i ego reaktsii s organicheskimi soedineniyami* [Ozone and its reactions with organic compounds]. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [5] Bailey P. S. (1978). *Ozonation in organic chemistry. Vol. 1: Olefinic Compounds*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-073101-5.X5001-X>
- [6] Yakoby V. A. (1978). *Ozonirovanie aromaticheskikh soedineniy. Reaktsionnaya sposobnost' organicheskikh soedinenii [Ozonation of aromatic compounds. Reactivity of organic compounds]*. Trudy MKhTI im. D. I. Mendeleeva. Moscow. [in Russian].
- [7] Pan, H. L., Li, S. T., Shu, M. J., Ye, Y. W., Cui, Q. H., & Zhao, Z. X. (2018). p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone. *Scienceasia*, 44(3), 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [8] Potapenko, E. V., & Andreev P. Y. (2012). Kataliticheskoe okislenie alkilbenzolov ozonom v uksusnoi kislyote v prisutstvii silnykh kislot [Catalytic oxidation of alkylbenzenes with ozone in acetic acid in the presence of strong acids]. *Neftkimiya*, 52(2), 132-137. [in Russian].
- [9] Pluzhnik, I. M., & Galstyan, G. A. (1999). Kinetika i mekhanizm kataliticheskoi reaktsii ozona s toluolom v uksusnoi kislyote [Kinetics and mechanism of the catalytic reaction of ozone with toluene in acetic acid]. *Neftkimiya*, 39(2), 120-123. [in Russian].
- [10] Razumovskiy, S. D., Galstyan, H. A., & Tyupalo, M. F. (2000). *Ozon ta yoho reaktsii z alifatychnymy spolukamy* [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]. Luhansk: SUDU. [in Ukrainian].
- [11] Emanuel, N. M., Denisov, E. T., & Maizus, Z. K. (1965). *Tsepnye reaktsii okisleniya uglevodov v zhidkoi faze* [Chain reactions of oxidation of carbohydrates in the liquid phase]. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [12] Galstyan, A., Galstyan, G., & Timoshyna, L. (2018). Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry & Chemical Technology*, 12(3), 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [13] Zakharov I. V., & Galetii Yu. V. (1978). Mekhanizm i parametry okisleniya alkilaromaticheskikh uglevodorodov v prisutstvii ionov kobal'ta i broma [The mechanism and parameters of the oxidation of alkylaromatic hydrocarbons in the presence of cobalt and bromine ions]. *Neftkimiya*, 18(4), 615-621. [in Russian].

References

- [1] Chen, Y. H., Chang, C. Y., Chen, C. C., & Chiu, C. Y. (2006). Kinetics of ozonation of 2-mercaptothiazoline in an electroplating solution combined with UV radiation. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 45(14), 4936-4943. <https://doi.org/10.1021/ie060065w>



Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts

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

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

Analysis of the literature over the past decade has shown that the chemistry of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole attracts considerable interest from scientists around the world because of the many valuable properties of compounds of this class. Biblionic analysis shows that the nuclei of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole are fragments of a number of known drugs and biologically active compounds. That is why the synthesis and study of physical-chemical, biological properties of salts and acids containing these heterocyclic fragments are quite relevant both from a theoretical and practical point of view.

The aim of the work was to targeted synthesis of 2-(4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts, as well as the establishment of physical-chemical properties of the synthesized compounds. Estimation of the biological potential of the obtained compounds by molecular modeling method.

Materials and methods. 4-Phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, which was synthesized by the classical method described in earlier works, was used as a key intermediate. The reaction of the corresponding thiol with sodium monochloroacetate in aqueous medium and subsequent acidification with ethanoic acid gave the target acid.

Inorganic salts of 2-(4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid was synthesized by the reaction of the acid with sodium hydroxide, potassium hydroxide, magnesium oxide, calcium carbonate or zinc sulfate in an aqueous medium. For analysis, the salts obtained were purified by crystallization from methanol. Organic salts of 2-(4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid was obtained by the interaction of the corresponding acid with organic bases (ammonia, diethylamine, diethylmonoethanolamine, morpholine, piperidine) in propan-2-ol followed by evaporation of the solvent. For analysis, the synthesized substances were purified by crystallization from a mixture of water – propan-2-ol (1:1).

Results. During the work, the method of obtaining 2-(4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids was optimized. The role of the reaction medium at this stage was played by water. The conditions of the synthesis of organic and inorganic salts of the specified acid, their structure, and physical-chemical properties were established. The biological potential was preliminarily assessed with molecular docking.

Conclusions. As a result of synthetic studies, 11 new, previously undescribed compounds were obtained. The structure, composition and individuality of the synthesized substances was confirmed by a set of the latest physical-chemical methods of analysis.

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

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 330–336

Синтез і властивості 2-((4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Аналіз фахової літератури за останнє десятиліття показав, що хімія 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-тіадіазолу привертає увагу науковців світу через безліч цінних властивостей сполук цього класу. Бібліосемантичний аналіз свідчить, що ядра 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-тіадіазолу є фрагментами низки відомих лікарських препаратів і біологічно активних сполук. Саме тому синтез і дослідження фізико-хімічних, біологічних властивостей солей і кислот, що містять названі гетероциклічні фрагменти, є доволі актуальними і з теоретичного, і практичного погляду.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216175>

UDC 547.792'292'271.057.03/04-047.37
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216175](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216175)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 330–336

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

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

Received: 04.09.2020 // Revised: 17.09.2020 // Accepted: 22.09.2020

Мета роботи – цілеспрямований синтез 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей, а також встановлення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук; оцінювання біологічного потенціалу сполук, що одержали, методом молекулярного моделювання.

Матеріали та методи. Як ключову проміжну сполуку використали 4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іол, який синтезували, використовуючи класичну методику. У результаті взаємодії названого тіола з натрій монохлорацетатом у водному середовищі з наступним підкисленням кислотою етановою одержали цільову кислоту. Неорганічні солі 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти синтезували взаємодією цієї кислоти з натрій гідроксидом, калій гідроксидом, магній оксидом, кальцій карбонатом або цинк сульфатом у водному середовищі. Для аналізу одержані солі очистили кристалізацією з метанолу. Органічні солі 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти отримали взаємодією відповідної кислоти з органічними основами (амоніак, діетиламін, діетилмоноетаноламін, морфолін, піперидин) у середовищі пропан-2-олу з випарюванням розчинника. Для аналізу синтезовані речовини очистили кристалізацією з суміші вода – пропан-2-ол (1:1).

Результати. Протягом роботи оптимізували спосіб одержання 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти. Роль реакційного середовища на цьому етапі виконала вода. Встановили оптимальні умови синтезу органічних і неорганічних солей названої кислоти, їхню структуру та фізико-хімічні властивості. За допомогою методу молекулярного докінгу здійснили попереднє оцінювання біологічного потенціалу сполук, які синтезували.

Висновки. У результаті синтетичних досліджень одержали 11 нових, неописаних раніше сполук. Будову, склад та індивідуальність цих речовин підтвердили комплексом новітніх фізико-хімічних методів аналізу.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 330–336

Синтез и свойства 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты и ее солей

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Анализ научной литературы за последнее десятилетие показал, что химия 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола вызывает большой интерес учёных всего мира благодаря множеству ценных свойств соединений данного класса. Библиосемантический анализ свидетельствует, что ядра 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола – фрагменты ряда известных лекарственных препаратов и биологически активных соединений. Именно поэтому синтез и исследование физико-химических, биологических свойств солей и кислот, содержащих указанные гетероциклические фрагменты, актуальны и с теоретической, и с практической точки зрения.

Цель работы – целенаправленный синтез 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты и ее солей, а также установление физико-химических свойств синтезированных соединений; оценка биологического потенциала полученных соединений методом молекулярного моделирования.

Материалы и методы. В качестве ключевого промежуточного соединения использован 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиол, который синтезирован с использованием классической методики. В результате взаимодействия соответствующего тиола с натрий монохлорацетатом в водной среде и с последующим подкислением кислотой этановой получена целевая кислота.

Неорганические соли 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты синтезированы взаимодействием указанной кислоты с натрий гидроксидом, калий гидроксидом, магний оксидом, кальций карбонатом или цинк сульфатом в водной среде. Для анализа полученные соли очищены кристаллизацией из метанола. Органические соли 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты получены взаимодействием соответствующей кислоты с органическими основаниями (аммиак, диетиламин, диетилмоноэтанолламин, морфолин, пиперидин) в среде пропан-2-ола с последующим выпариванием растворителя. Для анализа синтезированные вещества очищены кристаллизацией из смеси вода – пропан-2-ол (1:1).

Результаты. В ходе работы оптимизирован способ получения 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты. Роль реакционной среды на этом этапе выполнила вода. Установлены оптимальные условия синтеза органических и неорганических солей указанной кислоты, их структура и физико-химические свойства. С помощью метода молекулярного докинга осуществлена предварительная оценка биологического потенциала синтезированных веществ.

Выводы. В результате синтетических исследований получены 11 новых, неописанных ранее соединений. Строение, состав и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены комплексом новейших физико-химических методов анализа.

Ключевые слова: тиадиазол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, молекулярный докинг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 330–336

An analysis of the literature sources over the last decade has shown that the chemistry of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole attracts significant interest from scientists around the world because of the many valuable properties of compounds of this class [1,2]. Bibliosemantic analysis shows that the nuclei of 1,2,4-triazole and

1,3,4-thiadiazole are fragments of a number of known drugs and biologically active compounds [3,4]. That is why the synthesis and study of physical-chemical, biological properties of salts and acids containing these heterocyclic fragments are quite relevant both from a theoretical and practical point of view [5,6].

Aim

The aim of this study is the directed synthesis of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts, as well as the establishment of physical-chemical properties of the synthesized compounds. Estimation of biological potential of the obtained compounds by molecular modeling method.

Materials and methods

4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, which was synthesized by the classical method described in earlier works, was used as a key intermediate [7]. The reaction of the corresponding thiole with sodium monochloroacetate in aqueous medium and subsequent acidification with ethanoic acid gave the target acid. Inorganic salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid was synthesized by the interaction of this acid with sodium hydroxide, potassium hydroxide, magnesium oxide, calcium carbonate or zinc sulfate in an aqueous medium. For analysis, the salts obtained were purified by crystallization from methanol. Organic salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid is obtained by reacting the corresponding acid with organic bases (ammonia, diethylamine, diethylmonoethanolamine, morpholine, piperidine) in propan-2-ol followed by evaporation of the solvent. For analysis, the synthesized substances were purified by crystallization from a mixture of water – propan-2-ol (1 : 1).

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out by methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined by the open capillary method on an OptiMelt MPA 100 with a platinum RTD sensor. The elemental analysis was performed by the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar

Analysensysteme, Germany). IR spectra ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-MR 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)).

2-((4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid (2) (Fig. 1). It was heated 0.005 mol of 4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, 0.01 mol of NaOH, 50 H_2O and 0.005 mol of monochloroacetic acid in a round bottomed flask. The reaction mixture was boiled for 1 hour and cooled up to room temperature. The solution was neutralized with acetic acid. The obtained compound was filtered off, washed with H_2O and recrystallized from propan-1-ol. Yield–79 %. M. p.: 104–106 °C.

2-((4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid with organic bases. A mixture of 0.01 mol of the starting carboxylic acid, 15–20 ml of water and 0.012 mol of the corresponding organic base (diethylamine, diethylmonoethanolamine, morpholine, piperidine) was heated for 1 hour in a water bath, filtered, the solvent was evaporated to a total volume. The residue was added to acetone or propan-1-ol. The precipitated white crystalline substances were recrystallized from ethanol. The product was soluble in water, sparingly soluble in organic solvents.

Sodium, potassium salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid (Fig. 2). A mixture of 0.01 mol of the starting carboxylic acid and 0.01 mol of sodium or potassium hydroxide in 30 ml of water was heated in a water bath for 10–15 minutes, filtered and evaporated to its

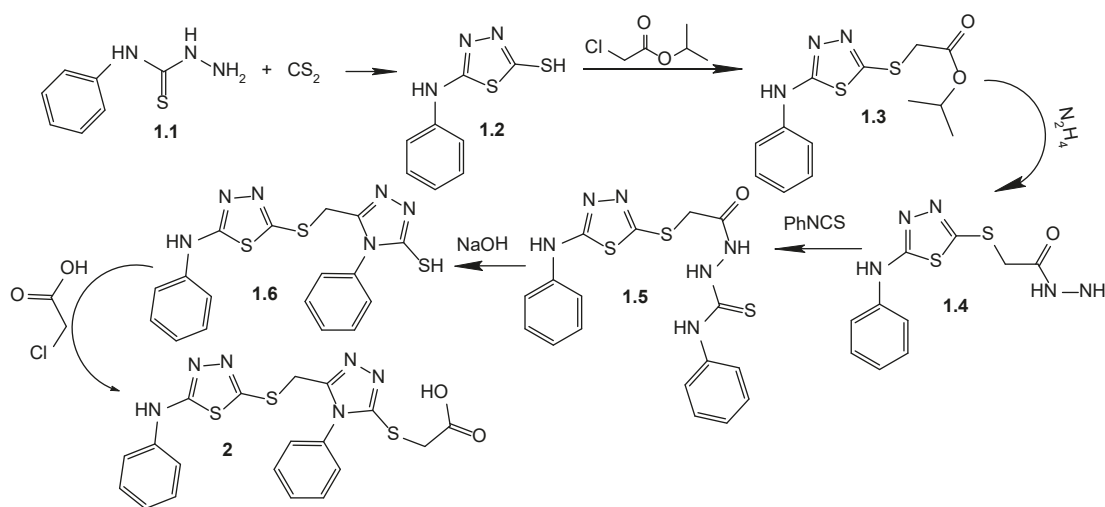


Fig. 1. Synthesis scheme of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.

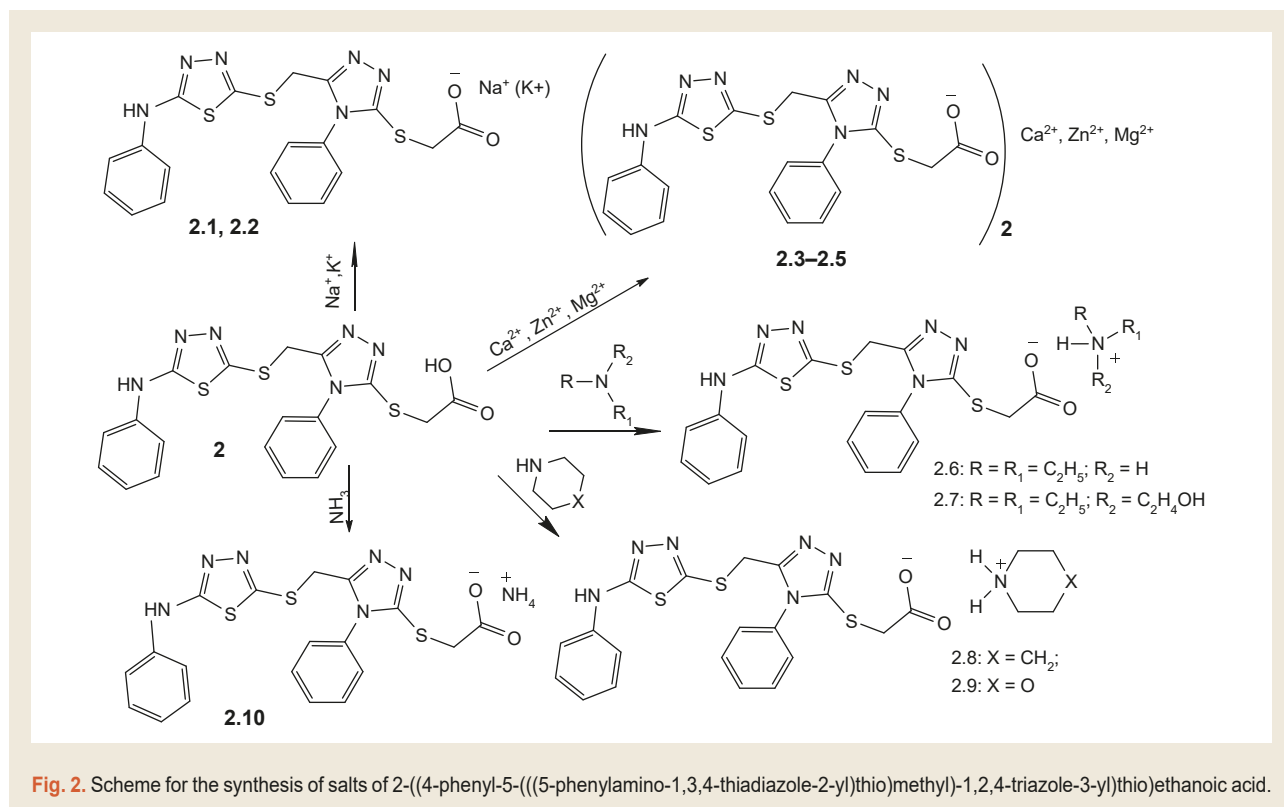


Fig. 2. Scheme for the synthesis of salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.

original volume and precipitated by the addition of acetone. It was obtained white crystalline substances, sparingly soluble in organic solvents. The compound was recrystallized from ethanol for analysis.

Magnesium, calcium and zinc salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (Fig. 2). A mixture of 0.02 mol of the starting carboxylic acid, 25 ml of water and 0.01 mol of magnesium oxide or calcium carbonate or zinc sulphate, respectively, was heated to dissolve the precipitate, filtered and the filtrate was evaporated. The compounds were recrystallized from water. The resulting product was a white solid, sparingly soluble in water, sparingly soluble in organic solvents.

Ammonium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. A solution of 0.01 mol of the original carboxylic acid in 30 ml of 25 % ammonia solution was evaporated. The product was recrystallized from 1,4-dioxane : water (3:1). The target compound was a white solid, slightly soluble in water, sparingly soluble in ethanol.

Results

The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by a package of modern physical-chemical methods of analysis.

For example, in the IR spectra of all synthesized compounds there were absorption bands –C=N groups at 1607–1582 cm⁻¹, C–S groups – at 702–685 cm⁻¹, as well as symmetric and asymmetric absorption bands characteristic

of carboxylic acid salts containing COO groups in the range of 1371–1342 cm⁻¹ and 1597–1525 cm⁻¹, respectively. The IR spectra of salts also were contained absorption bands at 1508–1473 cm⁻¹, which indicates the presence of aromatic substituent's in their structure. For salts of organic bases there are wide absorption bands of primary and secondary amines in the range 3053–2907 cm⁻¹ or 2712–2258 cm⁻¹ and deformation oscillations in the range 1610–1563 cm⁻¹.

The IR spectrum of the ammonium salt were contained the absorption band of the valence vibrations of the ammonium group at 3435 cm⁻¹.

¹H NMR spectra of salts were confirmed by signals of the corresponding protonated amines. For example, in the spectrum of the diethylammonium salt, multiplets were observed in the intervals 3.12–3.01 and 1.40–1.33 ppm, respectively. In the spectrum of the diethylmonoethanolammonium salt there were two triplets at 4.03 ppm and 3.46 ppm, a singlet at 7.08 ppm, and an OH group signal in the form of a triplet at 4.16 ppm. The spectrum of the morpholine salt had a characteristic set of signals of the protonated cation of morpholine in the form of two multiplets at 3.96–3.83, 3.38–3.30 ppm and a singlet at 7.11 ppm. The piperidinium salt was characterized by proton signals of organic bases in the form of multiplets 3.15–3.11 ppm, 1.93–1.76 ppm, 1.55–1.42 ppm and 1.50 ppm and singlet 7.04 ppm.

2-((4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid. White crystalline substance in 77 % yield; m. p.: 204–206 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.51 (s, 1H, NH), 7.64–7.50 (m, 4H, NH-C₆H₅ H-3,5, C₆H₅ H-2,6), 7.46 (d, 2H, NH-C₆H₅ H-2,6), 7.37–7.26 (m, 3H, C₆H₅ H-3,5), NH-C₆H₅ H-4), 7.00

(t, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-C₆H₅ H-4), 4.36 (s, 2H, S-CH₂), 3.86 (s, 2H, CH₂COO).

Sodium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 83 % yield; m. p.: 228–230 °C. Analytical calculated (%) for C₁₉H₁₅N₆NaO₂S₃: C, 47.69; H, 3.16; N, 17.56; S, 20.10. Found: C, 47.80; H, 3.14; N, 17.52; S, 20.17.

Potassium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 79 % yield; m. p.: 247–249 °C. Analytical calculated (%) for C₁₉H₁₅KN₆O₂S₃: C, 46.13; H, 3.06; N, 16.99; S, 19.45. Found: C, 46.06; H, 3.07; N, 16.94; S, 19.48.

Magnesium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 74 % yield; m. p.: 194–196 °C.

Calcium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 69 % yield; m. p.: 222–224 °C.

Zinc 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 81 % yield; m. p.: 213–215 °C.

Diethylammonium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 78 % yield; m. p.: 179–181 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H, NH), 9.24–9.19 (m, 3H, ⁺NH₂-(C₂H₅)₂), 7.62–7.51 (m, 4H, NH-C₆H₅ H-3,5, C₆H₅ H-2,6), 7.44 (d, 2H, NH-C₆H₅ H-2,6), 7.35–7.25 (m, 3H, C₆H₅ H-3,5), NH-C₆H₅ H-4), 7.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-C₆H₅ H-4), 4.36 (s, 2H, S-CH₂), 3.86 (s, 2H, CH₂COO) 3.12–3.01 (m, 4H, ⁺NH₂-(CH₂CH₃)₂), 1.40–1.33 (m, 6H, ⁺NH₂-(CH₂CH₃)₂). Analytical calculated (%) for C₂₃H₂₇N₇O₂S₃: C, 52.15; H, 5.14; N, 18.51; S, 18.16. Found: C, 52.08; H, 5.16; N, 18.47; S, 18.19.

Piperidin-1-ium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 80 % yield; m. p.: 197–199 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H, NH), 7.61–7.50 (m, 4H, NH-C₆H₅ H-3,5, C₆H₅ H-2,6), 7.41 (d, 2H, NH-C₆H₅ H-2,6), 7.33–7.26 (m, 3H, C₆H₅ H-3,5), NH-C₆H₅ H-4), 7.04 (s, 2H, NH₂) 7.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, N-C₆H₅ H-4), 4.35 (s, 2H, S-CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂COO) 3.15–3.11 (m, 4H, piperidine H-2,6), 1.93–1.76 (m, 4H, piperidine H-3,5), 1.55–1.42 (m, 1H, piperidine H-4). Analytical calculated (%) for C₂₄H₂₇N₇O₂S₃: C, 53.21; H, 5.02; N, 18.10; S, 17.76. Found: C, 53.27; H, 5.00; N, 18.15; S, 17.76.

Morpholinium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 84 % yield; m. p.: 189–191 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H, NH), 7.59–7.48 (m, 4H, NH-C₆H₅ H-3,5, C₆H₅ H-2,6), 7.38 (d, 2H, NH-C₆H₅ H-2,6), 7.31–7.24 (m, 3H, C₆H₅ H-3,5), NH-C₆H₅ H-4), 7.11 (s, 2H, NH₂) 7.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-C₆H₅ H-4), 4.33 (s, 2H, S-CH₂), 3.80 (s, 2H, CH₂COO) 3.96–3.83 (m, 4H, morpholine H-3,5), 3.38–3.30 (m, 4H, morpholine H-2,6). Analytical calculated (%) for C₂₃H₂₅N₇O₃S₃: C, 50.81;

H, 4.63; N, 18.03; S, 17.69. Found: C, 50.74; H, 4.62; N, 18.08; S, 17.72.

N,N-Diethyl-2-hydroxyethanaminium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 76 % yield; m. p.: 201–203 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H, NH), 7.56–7.47 (m, 4H, NH-C₆H₅ H-3,5, C₆H₅ H-2,6), 7.35 (d, 2H, NH-C₆H₅ H-2,6), 7.30–7.25 (m, 3H, C₆H₅ H-3,5), NH-C₆H₅ H-4), 7.08 (s, 2H, NH₂) 6.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-C₆H₅ H-4), 4.39 (s, 2H, S-CH₂), 4.13 (s, 2H, CH₂COO) 4.16 (t, $J = 6.8$, Hz, 1H, OH), 4.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, OH-CH₂), 3.46 (t, 5.3 Hz, 2H, OH-CH₂-CH₂-), 3.30–3.24 (m, 4H, ⁺NH₂-(CH₂-CH₃)₂), 1.35–1.28 (m, 6H, ⁺NH₂-(CH₂-CH₃)₂). Analytical calculated (%) for C₂₅H₃₁N₇O₃S₃: C, 52.33; H, 5.45; N, 17.09; S, 16.77. Found: C, 52.28; H, 5.44; N, 17.13; S, 16.81.

Ammonium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. White crystalline substance in 79 % yield; m. p.: 193–195 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H, NH), 7.54–7.45 (m, 4H, NH-C₆H₅ H-3,5, C₆H₅ H-2,6), 7.37 (d, 2H, NH-C₆H₅ H-2,6), 7.31–7.24 (m, 3H, C₆H₅ H-3,5, NH-C₆H₅ H-4), 7.09 (s, 2H, NH₂) 6.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-C₆H₅ H-4), 5.45 (s, 4H, ⁺NH₄) 4.37 (s, 2H, S-CH₂), 4.11 (s, 2H, CH₂COO). Analytical calculated (%) for C₁₁H₁₀N₆S₃: C, 40.98; H, 3.13; N, 26.06; S, 29.83. Found: C, 41.04; H, 3.12; N, 26.10; S, 29.80.

Today, the search for new effective drugs that would have anti-inflammatory and antimicrobial action remains an urgent problem. The fact remains that for many years the standard drugs Diclofenac sodium and Ketoconazole are used to treat inflammatory processes and fungal lesions [8–10].

Despite the pronounced anti-inflammatory and broad spectrum of antifungal action, these drugs are quite toxic to humans. In view of this, it is of some interest to obtain new substances with a similar mechanism of action, but with less toxicity.

Therefore, in the next stage of our work, we predicted the probability of anti-inflammatory activity among the synthesized substances using the *in silico* (molecular docking) method [11,12].

Molecular docking was performed using Autodock 4.2.6. Macromolecules from Protein Data Bank (PDB) were used as biological targets, namely COX-1 enzyme in complex with diclofenac and lanosterol-14 α -demethylase in complex with ketoconazole (Tables 1, 2). All programs used in the screening process are publicly available [13,14].

Discussions

As a result of the molecular docking for the synthesized salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid established a promising level of anti-inflammatory effect. It should be noted that the conversion of the starting acid into a salt as a result of interaction with organic or inorganic bases leads to an increase in the likelihood of anti-inflammatory activity.

Table 1. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with COX-1 (4Z0L)

N	E_{min} , kJ × mol ⁻¹	N	E_{min} , kJ × mol ⁻¹	N	E_{min} , kJ × mol ⁻¹
2	-33.47	2.4	-29.29	2.8	-32.66
2.1	-37.66	2.5	-25.10	2.9	-35.17
2.2	-25.1	2.6	-29.29	2.10	-33.91
2.3	-37.66	2.7	-29.29	Diclofenac	-35.17

* E_{min} : the minimum energy of complex formation, kJ × mol⁻¹.

Table 2. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with lanosterol-14 α -demethylase (3LD6)

N	E_{min} , kJ × mol ⁻¹	N	E_{min} , kJ × mol ⁻¹	N	E_{min} , kJ × mol ⁻¹
2	-41.03	2.4	-36.84	2.8	-40.61
2.1	-47.31	2.5	-39.77	2.9	-43.12
2.2	-45.22	2.6	-43.96	2.10	-43.96
2.3	-41.87	2.7	-37.68	Ketoconazole	-42.29

* E_{min} : the minimum energy of complex formation, kJ × mol⁻¹.

Regarding the results of the study of the affinity of the synthesized compounds to the active site of lanosterol-14 α -demethylase, it should be noted that there is an increase in the energy of interaction with the enzyme as a result of the transition from acid to its salts.

Analysis of the results showed that the most promising compound for more in-depth study is sodium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. This compound demonstrated the value of the energy of intermolecular interaction with the target enzymes, which to some extent exceeds the values for the reference compounds.

Conclusions

1. It was synthesized a number of salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.

2. The optimal conditions for the synthesis of the target reaction products were established.

3. The structure and individuality were confirmed by means of spectral and chromatographic methods of the analysis.

4. The results of the molecular docking revealed promising compounds in a number of derivatives of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid for more in-depth study.

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).

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.

ORCID ID: [0000-0001-9696-221X](https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)

Fedotov S. O., Senior Laboratory Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0421-5303](https://orcid.org/0000-0002-0421-5303)

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., старший лаборант каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, 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., старший лаборант каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] 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-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 245-249. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184170>
- [2] Hotsulia, A. S., & Fedotov, S. O. (2020). 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. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 182-186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
- [3] Xie, W., Zhang, J., Ma, X., Yang, W., Zhou, Y., Tang, X., Zou, Y., Li, H., He, J., Xie, S., Zhao, Y., & Liu, F. (2015). Synthesis and biological evaluation of kojic acid derivatives containing 1,2,4-triazole as potent tyrosinase inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 86(5), 1087-1092. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12577>
- [4] Gotsulya, A. S. (2017). Synthesis, structure and properties of N-R-amides and hydrazides of 2-[4-R-5-(theophylline-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-yl]thio)acetic acid. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 254-258. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.112748>

- [5] Gotsulya, A. S. (2016). Synthesis and investigation of the physical-chemical properties of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 4-7. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77832>
- [6] 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>
- [7] 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>
- [8] Zhang, J., Wang, X., Yang, J., Guo, L., Wang, X., Song, B., Dong, W., & Wang, W. (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, 111897. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111897>
- [9] Madhu Sekhar, 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>
- [10] Keserü, G. M., & Makara, G. M. (2009). The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature reviews. Drug discovery*, 8(3), 203-212. <https://doi.org/10.1038/nrd2796>
- [11] Landry, Y., & Gies, J. P. (2008). Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00548.x>
- [12] Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287* [Software]. <http://www.3dsbiovia.com/>
- [13] Sharma, V., Bhatia, P., Alam, O., Javed Naim, M., Nawaz, F., Ahmad Sheikh, 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, 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [14] 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>



Study of nitrate accumulation in herbs of *Thymus pulegioides* L. for flora of Ukraine

Ya. M. Steshenko *^{B,C,D}, O. V. Mazulin ^{A,D,E,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

Thymus pulegioides L. syn. (*Thymus ovatus* Mill.) of family, *Lamiaceae* is a fairly common species in Ukraine. Given the literature data, the studied species needs a more thorough study of nitrate accumulation due to the ecological situation in Ukraine, as well as the search for herbal medicinal products with sufficient raw material base and a minimum amount of carcinogenic and harmful substances.

The aim of the research: To determine the quantitative content of nitrates in the infusion of grass (1:10) *Thymus pulegioides* L. flora of Ukraine, using the ionometric method of analysis.

Materials and methods. Infusion of *Thymus pulegioides* L. (1:10) harvested in different regions of Ukraine was studied with the help of the ionometric method of analysis.

Results. The accumulation of nitrates was quantified for *Thymus pulegioides* L. depending on the growing region, using the ionometric method of analysis. The data obtained during the study of the nitrates accumulation in the grass of the species varied from 62.55 ± 7.31 to 232.44 ± 24.11 which do not exceed the generally accepted sanitary norms. Summarizing the study, it was found that the minimum accumulation of nitrates in HRM was found in Poltava and Dnipropetrovsk regions (environment).

Conclusions. Given the data obtained, it can be concluded that the study of species of the genus *Thymus* L. by ionometric method of analysis for nitrate content to control the quality of plant raw materials and drugs based on it was relevant. The central part of Ukraine is a promising and ecologically safe region for the growth of the studied species.

Key words: *Thymus pulegioides* L., herb, ionometric method of analysis, nitrates.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 337–340

Дослідження накопичення нітратів у траві *Thymus pulegioides* L. флори України

Я. М. Стешенко, О. В. Мазулін

Чебрець блошиний (*Thymus pulegioides* L. син. округлий (*Thymus ovatus* Mill.)) родини Ясноткові – вид, доволі поширений на території України. Враховуючи дані фахової літератури, вид потребує ретельнішого дослідження накопичення нітратів у зв'язку з екологічною ситуацією в Україні та необхідністю пошуку фітопрепаратів із достатньою сировинною базою, мінімальною кількістю канцерогенних і шкідливих речовин.

Мета роботи – за допомогою іонометричного методу аналізу визначити кількісний вміст нітратів у настій траві (1:10) *Thymus pulegioides* L. флори України.

Матеріали та методи. Для експериментальних досліджень використовували настій із траві *Thymus pulegioides* L. (1:10), котру зібрали в різних регіонах України за допомогою іонометричного методу аналізу.

Результати. За допомогою іонометричного методу аналізу кількісно визначили накопичення нітратів залежно від регіону зростання *Thymus pulegioides* L. Дані накопичення нітратів у траві виду становили від $62,55 \pm 7,31$ до $232,44 \pm 24,11$, що не перевищує санітарні норми. Встановили, що мінімальне накопичення нітратів у лікарській рослинній сировині виявили в Полтавській, Дніпропетровській областях (довкілля).

Висновки. Враховуючи дані, що одержали, можна зробити висновок: дослідження видів роду *Thymus* L. іонометричним методом аналізу на вміст нітратів для контролю якості рослинної сировини та лікарських засобів на її основі є актуальним. Перспективний та екологічно безпечний регіон для зростання досліджуваного виду – центральна частина України.

Ключові слова: чебрець блошиний, трава, іонометричний метод аналізу, нітрати.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 337–340

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216181>

UDC 615.322:582.929.4].074:546.175]-047.37

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216181](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216181)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 337–340

Key words: *Thymus pulegioides* L., herb, ionometric method of analysis, nitrates.

*E-mail: anastesenko07@gmail.com

Received: 21.09.2020 // Revised: 30.09.2020 // Accepted: 02.10.2020

Исследование накопления нитратов в траве *Thymus pulegioides* L. флоры Украины

Я. Н. Стешенко, А. В. Мазулин

Тимьян блошинный (*Thymus pulegioides* L. син. округлый (*Thymus ovatus* Mill.)) семейства Яснотковые – вид, довольно распространенный на территории Украины. Учитывая данные научной литературы, этот вид требует более тщательного исследования накопления нитратов в связи с экологической ситуацией в Украине и необходимостью поиска фитопрепаратов с достаточной сырьевой базой и минимальным количеством канцерогенных и вредных веществ.

Цель работы – с помощью ионометрического метода анализа определить количественное содержание нитратов в настое травы (1:10) *Thymus pulegioides* L. флоры Украины.

Материалы и методы. Для экспериментальных исследований использовали настой травы *Thymus pulegioides* L. (1:10), которую собрали в различных регионах Украины с помощью ионометрического метода анализа.

Результаты. С помощью ионометрического метода анализа было количественно установлено накопление нитратов в зависимости от региона произрастания *Thymus pulegioides* L. Данные накопления нитратов в траве вида составили от $62,55 \pm 7,31$ до $232,44 \pm 24,11$, что не превышает санитарные нормы. Установлено, что минимальное накопление нитратов в лекарственном растительном сырье обнаружено в Полтавской, Днепропетровской областях (окружающая среда).

Выводы. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод: исследование видов рода ионометрическим методом анализа на содержание нитратов для контроля качества растительного сырья и лекарственных средств на ее основе является актуальным. Перспективный и экологически безопасный регион для произрастания исследуемого вида – центральная часть Украины.

Ключевые слова: тимьян блошинный, трава, ионометрический метод, нитраты.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 337–340

At present, the main problem in ecology is the state of the environment and the impact of anthropogenic harmful factors on environmental pollution. Every year the level of chemical pollution in Ukraine is exacerbated due to scientific and technological progress and careless attitude of people to the environment. It is known that the level of accumulation of harmful substances depends on many factors: the type, location of the plant, soil moisture, and the use of mineral fertilizers. It should be noted that the high level of environmental pollution leads not only to the accumulation of nitrates but also significantly increases the number of pesticides in different parts of plants. It is known in the scientific literature that nitrates have a negative effect on the cardiovascular and excretory systems. Information on the permissible content of nitrates in herbal raw material (HRM) and extracts from it is insufficient, so it is an important aspect in modern pharmacy and phytotherapy to review the accumulation of nitrates in little-studied species of medicinal plants. Existing quality control methods (QCM) only determine the presence and content of active substances, total ash, and other indicators [1,2,6].

The content of nitrates in plants depends on their biological properties, environmental conditions, and plant variety. The family *Lamiaceae* is one of the most numerous and widespread in the modern world flora. It has up to 200 genera and 7.000 species of grasses, shrubs, and semi-shrubs. Most of them have medicinal properties and are widely used in herbal medicine and cosmetology. Species of the genus *Thymus* L. (*Thyme*), one of the most famous in this family, number about 400 members, of which up to 50 have been identified in the modern flora of Ukraine.

Promising for research and harvesting is a wild species of broad-leaved (*Thymus pulegioides* L.) syn. (*Thymus ovatus* Mill.) is widespread in central Europe. In Ukraine, it grows mainly in the southern and central parts of the country. The

vegetation period of the plant is long (June–October), so the maximum period of accumulation of biologically active compounds depends on climatic conditions and the territorial location of plants (humidity, soil characteristics, duration of sunshine).

Therefore, the evaluation of the possible accumulation of nitrates during the growing season is of great practical importance for obtaining safe plant raw materials and the manufacture of phytopreparations based on it. Among the factors determining the degree of nitrates accumulation, the main roles are played by climatic, geomorphological and anatomical ones, as well as morphological features of the plant species. A comprehensive study of any plant group can only be done through a complete floristic analysis. Raw materials were harvested in herbaceous forest-steppe phytocenoses of Ukraine [1–9].

Aim

To determine the quantitative content of nitrates in the infusion of grass (1:10) *Thymus pulegioides* L. flora of Ukraine, using the ionometric method of analysis.

Materials and methods of research

For the experimental studies, we used the herb plant material *Thymus pulegioides* L. which was harvested in different regions of Ukraine during the flowering phase (June–October 2017–2018) in accordance with commonly accepted requirements. During experimental studies, the accumulation of nitrates in plant medicinal raw materials was documented.

The qualitative composition of nitrate compounds was determined by pharmacopoeial reaction with diphenylamine in concentrated sulphatic acid [4]. The quantitative content of

Table 1. The results of the quantitative determination of the number of nitrates in herbs and infusions of herbs (1:10) of the genus *Thymus* L. (June–October 2017–2018), ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$), % $\mu = 6$

Plant species	Harvest location	Content in HRM, mg/kg	Content in infusions (1:10), mg/l
<i>Thymus pulegioides</i> L.	Zaporizhzhia region, Zaporizhzhia	232.44 \pm 24.11	112.61 \pm 12.36
	Poltava region, Hlobyne	126.76 \pm 13.55	64.34 \pm 7.22
	Kherson region, Henichesk	218.23 \pm 19.64	129.77 \pm 13.94
	Mykolaiv region, Olexandria	224.35 \pm 21.82	118.18 \pm 12.79
	Zaporizhzhia region, Volodymyrivka village	167.28 \pm 17.39	85.45 \pm 9.12
	Dnipropetrovsk region, Apostolove	115.75 \pm 12.72	62.55 \pm 7.31

nitrates was determined by ionometric method on the device EV-74 (Republic of Belarus, JSC “Gomel Plant of Measuring Instruments”) with nitrate-selective electrode type EI-NO₃⁻ (reference electrode – silver chloride EVL-1 MZ). In the phytochemical laboratory of the department, a standard solution of potassium nitrate (CP) with a concentration of 0.1 mol/l was used to prepare working solutions with concentrations of C1 = 0.01 mol/l, C2 = 0.0001 mol/l in 1 % solution of potassium alum.

The weighted amount of the test sample of 10 g (exact amount) was ground to a powdery state and transferred to a 100 ml volumetric flask. Then 50 ml of 1 % solution of potassium alum was added, carefully stirred for 3 min, the electrode potential (mV) was measured, and with the help of a calibration graph the nitrate content was calculated. For the analysis of infusions (1:10) with the herbal raw material (HRM) 10 ml of the pharmaceutical form was used. Due to the absence of standardizing documentation regulating the presence of these substances, we used the maximum permissible concentration (MPC) regulations for agricultural plant products (up to 350 mg/kg) to determine safety. For the study of infusions (1:10) from raw materials, we used 10 ml of the medicinal form.

Results

The research results are given in *Table 1*. According to the pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation, which have clearly established sanitary norms that regulate the content of nitrates in drinking water for human consumption, where the maximum permissible concentrations (MPC) should not exceed 10 mg/l; in herbage agricultural plants 300–370 mg/kg; rhizomes and roots 400–450 mg/kg [10–12]. During the study, it was found that the accumulation of nitrates in the grass *Thymus* L. ranges from 62.55 \pm 7.31 to 232.44 \pm 24.11. The content of nitrates did not exceed the existing sanitary norms of the MPC.

Discussion

The obtained data support the perspective of using the ionometric method of analysis to control the quality of potential medicinal raw materials.

Conclusions

1. With the help of experimental studies of the HRM the level of nitrate accumulation was estimated as ranging from 62.55 \pm 7.31 to 232.44 \pm 24.11.

2. The presence and content of nitrates indicate that the accumulation of substances depends on the conditions of growth of the species and the territorial location of *Thymus pulegioides* L.

3. Deterioration of the ecological condition of the environment is the main problem for finding safe plant raw materials that would accumulate a minimum amount of harmful substances during the growing season.

4. Summarizing the study, it was found that the minimum accumulation of nitrates in HRM was found in Poltava and Dnipropetrovsk regions (environment).

Prospects for further research. The data obtained by the experimental study can be used for further phytochemical and ecological studies of *Thymus pulegioides* L. syn. (*Thymus ovatus* Mill.), as well as for the standardization of HRM of the studied species of the genus *Thymus* L. for nitrate content. The central part of Ukraine is a promising and ecologically safe region for the growth of the studied species.

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

Information about authors:

Steshenko Ya. M., Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7538-6740](https://orcid.org/0000-0002-7538-6740)

Mazulin O. V., Dr.hab., Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0628-4457](https://orcid.org/0000-0003-0628-4457)

Відомості про авторів:

Стещенко Я. М., PhD-аспірант каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Стещенко Я. Н., PhD-аспирант каф. клинической фармации, фармакотерапии фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазулин А. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Tzima, K., Brunton, N. P., & Rai, D. K. (2018). Qualitative and Quantitative Analysis of Polyphenols in Lamiaceae Plants-A Review. *Plants*, 7(2), 25. <https://doi.org/10.3390/plants7020025>
- [2] Pavel, M., Ristić, M., & Stević, T. (2010). Essential oils of *Thymus pulegioides* and *Thymus glabrescens* from Romania: chemical composition and antimicrobial activity. *Journal of The Serbian Chemical Society*, 75, 27-34. <https://doi.org/10.2298/JSC1001027P>
- [3] Kabata-Pendias, A. (2010). *Trace elements in soils and plants, fourth edition* (4th ed.). Boca Raton, FL: CRC Press. <https://doi.org/10.1017/S0014479711000743>
- [4] Bubenchikova, V. M., Popova, N. V., & Starchak, Yu. A. (2014). Caffeic and rosmarinic acids in *Thyme* Species. *News of pharmacy*, (4), 13-16. <https://doi.org/10.24959/nphj.14.1986>
- [5] Nabavi, S. M., Marchese, A., Izadi, M., Curti, V., Daglia, M., & Nabavi, S. F. (2015). Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: from farm to pharmacy. *Food chemistry*, 173, 339-347. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.042>
- [6] Kwee, E. M., & Niemeyer, E. D. (2011). Variations in phenolic composition and antioxidant properties among 15 basil (*Ocimum basilicum* L.) cultivars. *Food Chemistry*, 128(4), 1044-1050. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.011>
- [7] Salvaneschi, S., Iriti, M., Vitalini, S., & Vallone, L. (2020). *Thymus vulgaris* L. as a possible effective substitute for nitrates in meat products. *Italian journal of food safety*, 9(2), 7739. <https://doi.org/10.4081/ijfs.2020.7739>
- [8] López-Alarcón, C., & Denicola, A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Analytica chimica acta*, 763, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>
- [9] Vaičiulytė, V., Butkiene, R., & Ložienė, K. (2016). Effects of meteorological conditions and plant growth stage on the accumulation of carvacrol and its precursors in *Thymus pulegioides*. *Phytochemistry*, 128, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.03.018>
- [10] Akram, M., & Rashid, A. (2017). Anti-coagulant activity of plants: mini review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 44, 406-411. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1546-5>
- [11] Soosaraei, M., Fakhar, M., Hosseini Teshnizi, S., Ziaei Hezarjaribi, H., & Banimostafavi, E. S. (2017). Medicinal plants with promising antileishmanial activity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, 21, 63-80. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.07.057>
- [12] Burns, I. G., Durnford, J., Lynn, J., McClement, S., Hand, P., & Pink, D. (2012). The influence of genetic variation and nitrogen source on nitrate accumulation and iso-osmotic regulation by lettuce. *Plant and Soil*, 352(1-2), 321-339. <https://doi.org/10.1007/s11104-011-0999-0>



Дослідження хімічного складу айланту найвищого (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle)

О. І. Панасенко^{ID E,F}, І. І. Аксьонова^{ID *C,D}, О. М. Денисенко^{B,E}, В. І. Мозуль^{A,E,F}, В. В. Головкін^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

Айлант найвищий – джерело різних класів біологічно активних сполук. Це зумовлює наявність у нього фітотоксичної, фумігантної, антиоксидантної, антимікробної, антигельмінтної дії. Але в фаховій літературі недостатньо відомостей щодо його хімічного складу, перспектив використання в медицині.

Мета роботи – за допомогою GS/MS-аналізу дослідити якісний і кількісний склад айланту найвищого листя та плодів, встановити можливі перспективи використання цієї рослини в медичній практиці як джерела потенційних лікарських засобів.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – айланту найвищого листя та плоди. Настоянку одержали методом мацерації, сировину екстрагували метиловим спиртом за кімнатної температури протягом 10 днів. Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснили 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).

Результати. Під час дослідження в листі ідентифікували 35 біологічно активних сполук, у плодах айланту найвищого – 41. Аналізуючи листя, виявили основні складові: фітол – 21,15 %, гексадеканова кислота – 8,53 %, α-токоспіро А – 8,14 %, 2-С-метил-міо-інозитол – 7,78 %. У плодах найбільшу частку становили α-токоферол – 13,35 %, вакценова кислота – 11,42 %, 2-етилгексилловий ефір бутанової кислоти – 9,77 %.

Висновки. Уперше за допомогою GS/MS встановили хімічний склад айланту найвищого листя та плодів. Ідентифікували 35 біологічно активних сполук у листі та 41 – у плодах. Основні компоненти листя: фітол – 21,15 %, гексадеканова кислота – 8,53 %, α-токоспіро А – 8,14 %; плодів: α-токоферол – 13,35 %, вакценова кислота – 11,42 %, 2-етилгексилловий ефір бутанової кислоти – 9,77 %. Результати можна використовувати для створення нових потенційних антимікробних, антиоксидантних і протизапальних лікарських засобів.

Ключові слова: айлант, біологічно активні сполуки, газова хроматографія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 341–348

Investigation of chemical composition of *Ailanthus Altissima* (Mill.) Swingle

O. I. Panasenko, I. I. Aksonova, O. M. Denysenko, V. I. Mozul, V. V. Holovkin

Ailanthus altissima (Mill.) Swingle is a source of various classes of biologically active compounds. This determines its phytotoxic, fumigant, antioxidant, antimicrobial, and anthelmintic action. However, the scientific literature lacks information about its chemical composition and prospects for use in medicine.

The aim of the work. The study of the qualitative and quantitative composition of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle leaves and fruits by GS / MS analysis. Identify possible future prospects for the use of the test plant in medical practice as a source of potential medicines.

Materials and research. The object of research is *Ailanthus altissima* leaves and fruits. The tincture was obtained by maceration, the raw material was extracted with methyl alcohol at room temperature for 10 days. Qualitative and quantitative determination of active compounds was carried out on a gas chromatograph "Agilent 7890B GC System" (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with mass spectrometric detector "Agilent 5977 BGC/MSD" (Agilent, Santa Clara, CA, USA) and chromatographic column DB-5ms (30 m × 250 μm × 0,25 μm).

Results. In the course of the study, 35 biologically active compounds were identified in the leaves and 41 – in the fruits of *Ailanthus altissima*. It has been found that the main components of leaves are phytol – 21.15 %, hexadecanoic acid – 8.53 %, α-tokospiro A – 8.14 %, 2-C-methyl-myoinositol – 7.78 %; the main components of fruits are α-tocopherol – 13.35 %, vaccenic acid – 11.42 %, butyric acid 2-ethylhexyl ester – 9.77 %. α-tocopherol is known for its antioxidant and anti-inflammatory effects.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216188>

UDC 615.322:582.746.26.091-119.2

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216188](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216188)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 341–348

Key words: *Ailanthus altissima*, phytochemicals, gas chromatography.

*E-mail: bruttik2@gmail.com

Received: 15.09.2020 // Revised: 28.09.2020 // Accepted: 06.10.2020

Conclusions. It is for the first time when chemical composition of *Ailanthus altissima* leaves and fruits was established with GS/MS. 35 biologically active compounds in leaves and 41 in fruits of the studied object were identified. The main components of the leaves are phytol – 21.15 %, hexadecanoic acid – 8.53 %, α -tocospiro A – 8.14 %, and these of the fruits comprise α -tocopherol – 13.35 %, vaccine acid – 11.42 %, 2-ethylhexyl ester of butanoic acid – 9.77 %. The results can be used to create new potential antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory drugs.

Key words: *Ailanthus altissima*, phytochemicals, gas chromatography.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 341–348

Исследование химического состава айланта высочайшего (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle)

А. И. Панасенко, И. И. Аксёнова, О. Н. Денисенко, В. И. Мозуль, В. В. Головкин

Айлант высочайший – источник различных классов биологически активных соединений. Это обуславливает наличие у него фитотоксического, фумигантного, антиоксидантного, антимикробного, антигельминтного действия. В научной литературе недостаточно сведений о его химическом составе и перспективах использования в медицине.

Цель работы – при помощи GS/MS-анализа исследовать качественный и количественный состав айланта высочайшего листьев и плодов. Установить возможные перспективы использования в медицинской практике в качестве источника потенциальных лекарственных средств.

Материалы и методы. Объект исследования – айлант высочайшего листья и плоды. Настойка получена методом мацерации, сырье экстрагировали метиловым спиртом при комнатной температуре в течение 10 дней.

Качественное и количественное определение действующих соединений проводили на газовом хроматографе Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA) и хроматографической колонкой DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

Результаты. В ходе исследования в листьях идентифицировали 35 биологически активных соединений, в плодах айланта высочайшего – 41. В ходе анализа листьев установили основные составляющие: фитол – 21,15 %, гексадекановая кислота – 8,53 %, α -токоспиро А – 8,14 %, 2-С-метил-мио-инозитол – 7,78 %. В плодах наибольшую часть составляли α -токоферол – 13,35 %, вакценовая кислота – 11,42 %, 2-этилгексилловый эфир бутановой кислоты – 9,77 %.

Выводы. Впервые с помощью GS/MS установлен химический состав айланта высочайшего листьев и плодов. Результаты можно использовать для создания новых потенциальных антимикробных, антиоксидантных и противовоспалительных лекарственных средств.

Ключевые слова: айлант, биологически активные соединения, газовая хроматография.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 341–348

Айлант найвищий (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle) – листяне дерево родини *Simarubaceae*, швидко росте, досягає висоти 20–30 м. Рослина походить із півдня Китаю, в Європу завезена в 1750 р., культивована як декоративна [8,18,21]. Завдяки невибагливості до умов зростання, алелопатії, наявності специфічного запаху айлант найвищий швидко витісняє місцеву флору та вважається інвазійним видом [9,14]. Часто кампанії з його викорінення є марними. Утім, рослину можна використовувати як джерело квазіноїдів – потенційних гербіцидів широкого спектра дії [5].

Так, італійські науковці досліджували фітотоксичність айлантону – квазіноїда, який міститься в айланті найвищому. Активність інгібування проростання та росту оцінювали на двох модельних видах – хрінниця сійна (*Lepidium sativum* L.) і редька посівна (*Raphanus sativus* L.). Результати досліджень показали позитивну динаміку й дали змогу говорити про перспективне використання айланту як біологічного рішення для боротьби з бур'янами [19,23]. У статті південнокорейських науковців розглянуто наявність антиоксидантної дії в етанольного екстракту паростків айланту на прикладі щурячої моделі [12]. Китайські вчені дослідили нейропротекторну активність бензойних похідних айланту найвищого,

але жодна зі сполук, які дослідили, не мала очевидної активності [24]. Колектив німецьких дослідників вивчав антигельмінтну дію айлантону проти *Caenorhabditis elegans*, висновки досліджень підтвердили доцільність використання айланту для лікування гельмінтозів [16]. Огляд фахової літератури показав наявність також цитотоксичної дії [15,25]. Крім того, екстракт айланту застосовують у зеленому синтезі [3,4]. У роботі болгарських учених описано фітотоксичну, фумігантну та репелентну активність [14], а російські науковці встановили наявність антимікробної дії [2].

Детальніший аналіз наукової літератури показав недостатність досліджень хімічного складу та біологічної дії айланту найвищого. Отже, актуальними є наступні дослідження айланту найвищого.

Мета роботи

За допомогою GS/MS-аналізу дослідити якісний і кількісний склад айланту найвищого (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle) листя та плодів, встановити можливі перспективи використання цієї рослини в медичній практиці як джерела потенційних лікарських засобів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – айланту найвищого листя та плоди. Сировину заготовили в липні 2019 р. у фазу повного цвітіння та плодоношення (м. Запоріжжя). Настоянку виготовили методом мацерації, сировину екстрагували метиловим спиртом за кімнатної температури протягом 10 днів, згідно з методикою виготовлення настоянок [1]. У мікроколбу (1 мл) помістили 0,1 мл екстракту та довели метанолом до позначки 0,5 мл.

Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснили на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії (зав. каф. – д-р фарм. н, професор О. І. Панасенко). Розведення 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/с → 265 °C; температура термостата: програмована, 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: ЕІ при енергії електронів 70 еВ; 30–700 m/z. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати

У результаті досліджень у листі ідентифікували 35 (2 – в ізомерному стані) біологічно активних сполук, у плодах айланту найвищого – 41 (2 – в ізомерному стані) (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Якісний і кількісний вміст біологічно активних сполук айланту найвищого листя

№ з/п	RT, хв	Компонент	Вміст, %
1.	3,463	Hexanoic acid, methyl ester	0,52
2.	4,345	Decane	0,66
3.	4,770	Butanedioic acid, dimethyl ester	0,76
4.	5,743	Undecane	3,43
5.	6,423	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	0,65
6.	9,900	1-(3,6,6-Trimethyl-1,6,7,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl)ethanone	0,55
7.	10,294	Caryophyllene	0,4
8.	10,394	.beta.-D-Glucopyranose, 4-O-.beta.-D-galactopyranosyl-	1,55
9.	11,092	Silane, 1-hexenyltrimethyl-, (Z)-	3,24
10.	12,196	Acetic acid, (1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-3,8,8-trimethylnaphth-2-yl)methyl ester	0,5
11.	12,590	Desulphosinigrin	1,21
12.	12,744	Megastigmatrienone	0,66
13.	12,923	Myo-Inositol, 2-C-methyl-	7,78
14.	13,408	1-(2-[3-(2-Acetyloxiran-2-yl)-1,1-dimethylpropyl]cycloprop-2-enyl)ethanone	0,47
15.	13,514	1,2-Cycloheptanedione, 3,3,7,7-tetramethyl-, dihydrazone	0,71
16.	13,788	Methyl tetradecanoate	0,44
17.	13,983	Dihydroxanthin	0,89
18.	14,160	Tetradecanoic acid	1,63
19.	14,542	2-Cyclohexen-1-one, 4-hydroxy-3,5,5-trimethyl-4-(3-oxo-1-butenyl)-	0,73
20.	15,008	*Phytol, acetate	3,16
21.	15,261	Cyclopropanenonanoic acid, 2-[(2-butylcyclopropyl)methyl]-, methyl ester	0,85
22.	15,453	*Phytol, acetate	0,97
23.	15,851	Methyl hexadec-9-enoate	0,6
24.	15,908	Hexadecanoic acid, methyl ester	4,6
25.	16,249	n-Hexadecanoic acid	8,53
26.	16,470	2-Myristinoyl pantetheine	0,94
27.	16,560	trans-Sinapyl alcohol	0,61

Продовження таблиці 1.

№ з/п	RT, хв	Компонент	Вміст, %
28.	17,475	6,7-Dimethoxy-1,4-dihydro-2,3-quinoxalinedione	0,49
29.	17,593	9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester,(Z,Z,Z)-	4,31
30.	17,693	Phytol	21,15
31.	17,940	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	6,81
32.	20,877	3-Thiocyanatocarbazole	0,45
33.	21,114	1H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-е]azulene5,7b,9,9a-tetrol, 1a,1b,4,4a,5,7a,8,9-octahydro3-(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.)]-	0,54
34.	22,845	Ethyl iso-allochololate	0,62
35.	24,249	Squalene	7,8
36.	24,672	*.alpha.-Tocospiro A	4,77
37.	24,960	*.alpha.-Tocospiro A	3,37

Таблиця 2. Якісний і кількісний вміст біологічно активних сполук айланту найвищого плодів

№ з/п	RT, хв	Компонент	Вміст, %
1.	2,574	Ethanedioic acid, dimethyl ester	1,61
2.	3,889	2-Dodecenal, (E)-	0,39
3.	4,365	N-[3-[NAziridyl]propylidene]tetrahydrofurfurylamine	0,35
4.	5,725	1-Butanol, 2-methyl-, acetate	4,46
5.	6,432	2-Propyl-tetrahydropyran-3-ol	0,51
6.	6,670	.beta.-1,5-Dibenzoyl-2-deoxy-ribofuranose	0,57
7.	7,470	Benzene, (ethenylxy)-	0,57
8.	7,783	1,2,3-Propanetriol, 1-acetate	0,46
9.	8,069	cis-10-Heptadecenoic acid	0,34
10.	8,661	Barbituric acid, 2-thio-	0,34
11.	8,774	Phenol, 3-methyl-5-(1-methylethyl)-,methylcarbamate	0,37
12.	9,629	1,2,3-Benzenetriol	3,27
13.	10,452	*d-Mannose	4,2
14.	10,940	4-(2,4,4-Trimethyl-cyclohexa-1,5-dienyl)-but-3-en-2-one	0,67
15.	11,095	*d-Mannose	3,11
16.	12,328	1-Propene, 1-(ethylthio)-2-methyl-	4,39
17.	12,609	n-Butyric acid 2-ethylhexyl ester	9,77
18.	13,062	4,4,5,8-Tetramethylchroman-2-ol	1,13
19.	13,287	.alpha.-Methyl mannofuranoside	1,61
20.	13,411	1,5-Hexadien-3-ol, 3-methyl-6-(methylthio)-1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-, (E,E)-	1,89
21.	13,974	(E)-4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol	1,19
22.	14,157	Tetradecanoic acid	0,64
23.	14,541	2-Cyclohexen-1-one, 4-hydroxy-3,5,5-trimethyl4-(3-oxo-1-butenyl)-	0,35
24.	14,792	7-Methyl-Z-tetradecen-1-ol acetate	0,8
25.	15,008	Ethanol, 2-(9-octadecenylxy)-, (Z)	0,35
26.	15,907	Hexadecanoic acid, methyl ester	1,18
27.	16,248	n-Hexadecanoic acid	8,52

Продовження таблиці 2.

№ з/п	RT, хв	Компонент	Вміст, %
28.	17,536	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methyl ester	3,73
29.	17,602	9-Octadecenoic acid, methyl ester, (E)-	2,35
30.	17,691	Phytol, acetate	1,07
31.	17,888	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)	3,09
32.	17,944	cis-Vaccenic acid	11,42
33.	18,148	4-Androstene-3,17-dione 17-mono(Omethylxime)	0,7
34.	18,964	1H-2,8aMethanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen11-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.)]-	0,47
35.	19,301	*1H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulene5,7b,9,9a-tetrol, 1a,1b,4,4a,5,7a,8,9-octahydro3-(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.)]-	0,38
36.	20,335	1H-2,8aMethanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen11-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.)]-	0,41
37.	21,113	Hexadecanoic acid, 1-(hydroxymethyl)-1,2-ethanediyl ester	1,16
38.	21,539	4H-Cyclopropa[5',6']benz[1',2':7,8]azuleno[5,6-b]oxiren-4-one,8-(acetyloxy)-1,1a,1b,1c,2a,3,3a,6a,6b,7,8,8a-dodecahydro3a,6b,8a-trihydroxy-2a-(hydroxymethyl)-1,1,5,7-tetramethyl-,(1a.alpha.,1b.beta.,1c.beta.,2a.beta.,3a.beta.,6a.alpha.,6b.alpha.,7.alpha.,8.beta.,8a.alpha.)-	0,36
39.	21,850	*1H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulene5,7b,9,9a-tetrol, 1a,1b,4,4a,5,7a,8,9-octahydro3-(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.)]-	0,38
40.	22,813	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2,3-dihydroxypropylester	1,62
41.	23,609	dl-alpha.-Tocopherol	13,35
42.	24,246	Squalene	2,83
43.	24,957	alpha.-Tocospiro A	0,82

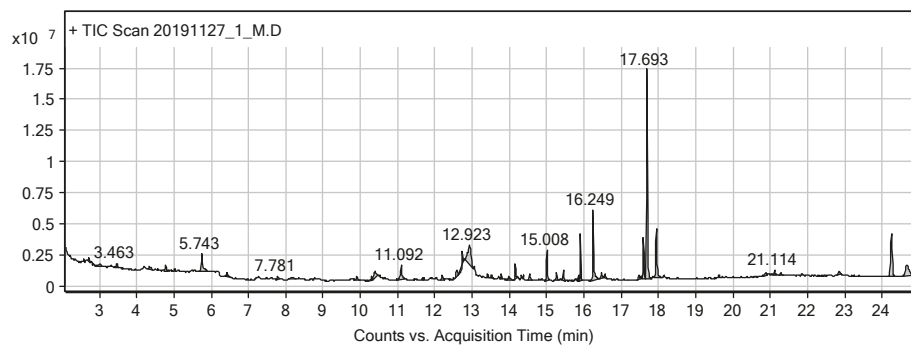


Рис. 1. Хроматограма компонентів айланту найвищого листя.

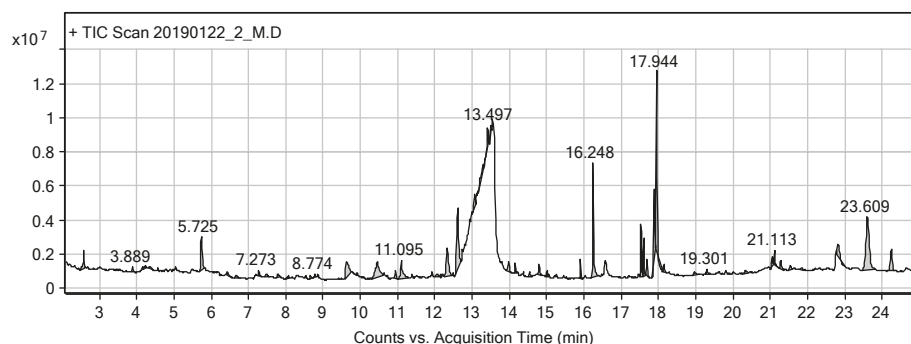


Рис. 2. Хроматограма компонентів айланту найвищого плодів.

Під час хімічного аналізу листя виявили найбільший уміст фітолу (21,15 %), що належить до класу терпенів, гексадеканової кислоти – 8,53 % (жирні кислоти), α -токоспіро А – 8,14 % (терпени), 2-С-метил-міо-інозитулу (ароматичні сполуки) – 7,78 %. Встановили, що основна складова листя айланту найвищого – терпени (41,62 %), далі – жирні кислоти та їхні похідні (30,61 %) й ароматичні сполуки (9,59 %).

Щодо аналізу плодів, то найбільшу частку становили α -токоферол – 13,35 % (гетероциклічні сполуки), вакценова кислота (жирні кислоти) – 11,42 %, 2-етилгексилловий ефір бутанової кислоти (похідні жирних кислот) – 9,77 %. Виявили доволі високий вміст моносахариду манози – 7,31 %. За процентним складом переважали жирні кислоти та їхні похідні (43,82 %), гетероциклічні (16,03 %) та ароматичні (14,35 %) сполуки, моносахариди (9,49 %), вміст терпенів – лише 4,73 %.

На хроматограмі настоянки листя айланту найвищого ідентифікували такі сполуки: фітол (RT = 17,693), гексадеканова кислота (RT = 16,249), фітолу ацетат (RT = 15,008) (рис. 1).

На хроматограмі компонентів плодів айланту найвищого ідентифікували α -токоферол (RT = 23,609), вакценову кислоту (RT = 17,944), гексадеканову кислоту (RT = 16,248) (рис. 2).

Обговорення

Огляд відомостей фахової літератури показав, що фітолу притаманна протизапальна дія. Так, успішними виявилися його випробування на моделі артриту, що викликаний ад'ювантом Фрейнда (CFA) на мишах [6]. Американські вчені розглянули його роль як потенційної дієтичної добавки для профілактики раку [11]. Протипухлинна дія підтверджена в дослідженнях бразильських, в'єтнамських науковців [17]. Індійські дослідники припускають, що його можна застосовувати для регенерації кісток [10].

α -токоферол відомий своєю антиоксидантною дією [22], а також може бути корисним терапевтичним засобом для осіб, які сприйнятливі до зараження *Pseudomonas aeruginosa*, внаслідок наявності протизапальної дії [7]. α -токоспіро А і сквален також характеризуються антиоксидантними властивостями [13].

Комплексу жирних кислот та їхніх похідних властива антимікробна, антиоксидантна дії [20].

Айлант найвищий можна рекомендувати як потенційне джерело антимікробних, антиоксидантних і протизапальних засобів.

Висновки

1. Уперше за допомогою GS/MS встановили хімічний склад айланту найвищого листя та плодів.

2. Під час дослідження у листі ідентифікували 35 (2 – в ізомерному стані) біологічно активних сполук, у плодах айланту найвищого – 41 (2 – в ізомерному стані).

3. Основні компоненти листя: фітол (21,15 %), гексадеканова кислота (8,53 %), α -токоспіро А (8,14 %).

У плодах переважав α -токоферол (13,35 %), вакценова кислота (11,42 %), 2-етилгексилловий ефір бутанової кислоти (9,77 %).

4. Дослідження айланту найвищого листя та плодів є актуальним. Отримані результати можна використовувати для створення нових потенційних антимікробних, антиоксидантних і протизапальних лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Айланту найвищого листя та плоди – джерело потенційних лікарських засобів, які характеризуються антимікробною, антиоксидантною та протизапальною діями.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках 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)

Денисенко О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Головкін В. В., канд. фарм. наук, доцент 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.

Denysenko O. M., PhD, Associate Professor 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.

Holovkin V. V., PhD, Associate Professor of the 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.

Денисенко О. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мозуль В. И., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаники, Запорозький державний медичний університет, Україна.
Головкин В. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаники, Запорозький державний медичний університет, Україна.

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопейний центр». 1-е вид. Довповнення 2. Харків : PIPEF, 2008. 620 с.
- [2] Кочиева В. А. Айлант высочайший – друг или враг?. *Международный студенческий научный вестник*. 2017. № 4. С. 971-973.
- [3] Green synthesis of zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) using *Ailanthus altissima* fruit extracts and antibacterial activity / A. M. Awwad, M. W. Amer, N. M. Salem, A. O. Abdeen. *Chemistry International*. 2020. Vol. 6, Iss. 3. P. 151-159. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3559520>
- [4] Awwad A. M., Amer M. W. Biosynthesis of Copper Oxide Nanoparticles Using *Ailanthus Altissima* Leaf Extract and Antibacterial Activity. *Chemistry International*. 2020. Vol. 6, Iss. 4. P. 210-217. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3670918>
- [5] Effect of temperature and salinity on germination and seedling establishment of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle (Simaroubaceae) / A. Kheloufi, L. M. Mansouri, R. Zerrouni, O. Abdelhamid. *Reforesta*. 2020. No. 9. P. 44-53. <https://dx.doi.org/10.21750/REFOR.9.06.80>
- [6] Phytol, a Chlorophyll Component, Produces Antihyperalgesic, Anti-inflammatory, and Antiarthritic Effects: Possible NFκB Pathway Involvement and Reduced Levels of the Proinflammatory Cytokines TNF-α and IL-6 / A. M. S. Carvalho, L. Heimfarth, E. W. Pereira et al. *Journal of Natural Products*. 2020. Vol. 83, Iss. 4. P. 1107-1117. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01116>
- [7] α-Tocopherol Attenuates the Severity of *Pseudomonas aeruginosa*-induced Pneumonia / B. M. Wagener, N. Anjum, C. Evans et al. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2020. Vol. 63, Iss. 2. P. 234-243. <https://doi.org/10.1165/rncmb.2019-0185OC>
- [8] Verticillium wilt of *Ailanthus altissima* in Italy caused by *V. dahliae*: new outbreaks from Tuscany / C. Pisuttu, A. Marchica, R. Bernardi et al. *iForest – Biogeosciences and Forestry*. 2020. Vol. 13, Iss. 3. P. 238-245. <https://doi.org/10.3832/ifer3238-013>
- [9] Phytotoxic potential of selected essential oils against *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle, an invasive tree / E. Karalija, S. Dahija, A. Parić, S. Čavar Zeljković. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2020. Vol. 15. P. 100219. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100219>
- [10] An osteoinductive effect of phytol on mouse mesenchymal stem cells (C₃H₁₀T_{1/2}) towards osteoblasts / G. Sanjeev, D. S. Sidharthan, S. Pranavkrishna et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020. Vol. 30, Iss. 11. P. 127137. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127137>
- [11] Phytol and its metabolites phytanic and pristanic acids for risk of cancer: current evidence and future directions / G. Bobe, Z. Zhang, R. Kopp et al. *European Journal of Cancer Prevention*. 2020. Vol. 29, Iss. 2. P. 191-200. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000534>
- [12] Ethanol Extracts of *Oenothera laciniosa* sprout, *Equisetum arvense* L., and *Ailanthus altissima* Leaves Improve Antioxidant Activities in D-galactose Induced Aging Rat Model / H. Yoo, H. S. Kim, H. Kim et al. *Current Developments in Nutrition*. 2020. Vol. 4, Suppl. 2. P. 94. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa040_094
- [13] Bano I., Deora G. S. Preliminary phytochemical screening and GC-MS analysis of methanolic leaf extract of *Abutilon pannosum* (Forst. F.) Schlecht. from Indian Thar desert. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2019. Vol. 8, Iss. 1. P. 894-899.
- [14] *Ailanthus altissima* and *Amorpha fruticosa* – invasive arboreal alien plants as cheap sources of valuable essential oils / E. Kozuharova, N. Benbassat, S. Berkov, I. Ionkova. *Pharmacia*. 2020. Vol. 67, Iss. 2. P. 71-81. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e48319>
- [15] Selective enrichment of ailanthone from leaves of *Ailanthus altissima* by tandem reverse phase/molecularly imprinted solid phase extraction / L. Anfossi, C. Giovannoli, F. Di Nardo et al. *Microchemical Journal*. 2020. Vol. 158. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105198>
- [16] Extract and the quassinoid ailanthone from *Ailanthus altissima* inhibit nematode reproduction by damaging germ cells and rachis in the model organism *Caenorhabditis elegans* / S. Lehmann, F. Herrmann, K. Kleemann et al. *Fitoterapia*. 2020. Vol. 146. P. 104651. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104651>
- [17] Phytol as an anticarcinogenic and antitumoral agent: An in vivo study in swiss mice with DMBA-Induced breast cancer / M. de Alencar, M. T. Islam, R. de Lima et al. *IUBMB Life*. 2019. Vol. 71, Iss. 2. P. 200-212. <https://doi.org/10.1002/iub.1952>
- [18] Allergy to *Ailanthus altissima* pollen: A local allergen to consider / J. Marti-Garrido, M. Corominas, M. Castillo-Fernández et al. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2020. Vol. 30, Iss. 6. P. 8. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0577>
- [19] Activity of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle Extract as a Potential Bioherbicide for Sustainable Weed Management in Horticulture / M. Caser, S. Demasi, F. Caldera et al. *Agronomy*. 2020. Vol. 10, Iss. 7. P. 965. <https://doi.org/10.3390/agronomy10070965>
- [20] Ali O. T., Mohammed M. J. Isolation, Characterization, and Biological Activity of some Fatty Acids and Volatile Oils from Iraqi *Eucalyptus microtheca* Plant. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 138-143. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.11.1.21>
- [21] Field-inoculated *Ailanthus altissima* stands reveal the biological control potential of *Verticillium nonalfalfae* in the mid-Atlantic region of the United States / R. K. Brooks, K. L. Wickert, A. Baudoin et al. *Biological Control*. 2020. Vol. 148. P. 104298. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2020.104298>
- [22] Maturation of sheep oocytes with antioxidant α-tocopherol which are activated by parthenogenesis / S. Gustina, H. Hasbi, I. Supriatna, M. A. Setiadi. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2020. Vol. 492, Iss. 1. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/492/1/012070>
- [23] Ailanthone from *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle as potential natural herbicide / S. Demasi, M. Caser, F. Vanara et al. *Scientia Horticulturae*. 2019. Vol. 257. P. 108702. <https://doi.org/10.1016/j.scientia.2019.108702>
- [24] Benzoic acid derivatives from the root barks of *Ailanthus altissima* / Y.-Q. Du, Z.-Y. Yan, S.-C. Shi et al. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2020. Published online: 06 Feb 2020. <https://doi.org/10.1080/10286020.2020.1715952>
- [25] Terpenylated coumarins from the root bark of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle / Z. Yan, T. Lv, Y. Wang et al. *Phytochemistry*. 2020. Vol. 175. P. 112361. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112361>

References

- [1] 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].
- [2] Kочиева В. А. (2017). Айлант высочайший – друг или враг? [*Ailanthus altissima* – friend or foe?]. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*, (4), 971-973. [in Russian].
- [3] Awwad, A. M., Amer, M. W., Salem, N. M., & Abdeen, A. O. (2020). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) using *Ailanthus altissima* fruit extracts and antibacterial activity. *Chemistry International*, 6(3), 151-159. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3559520>
- [4] Awwad, A. M., & Amer, M. W. (2020). Biosynthesis of Copper Oxide Nanoparticles Using *Ailanthus Altissima* Leaf Extract and Antibacterial Activity. *Chemistry International*, 6(4), 210-217. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3670918>
- [5] Kheloufi, A., Mansouri, L. M., Zerrouni, R., & Abdelhamid, O. (2020). Effect of temperature and salinity on germination and seedling establishment of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle (Simaroubaceae). *Reforesta*, (9), 44-53. <https://dx.doi.org/10.21750/REFOR.9.06.80>
- [6] Carvalho, A. M. S., Heimfarth, L., Pereira, E. W., Oliveira, F. S., Menezes, I., Coutinho, H., Picot, L., Antoniolli, A. R., Quintans, J. S., & Quintans-Júnior, L. (2020). Phytol, a Chlorophyll Component, Produces Antihyperalgesic, Anti-inflammatory, and Antiarthritic Effects: Possible NFκB Pathway Involvement and Reduced Levels of the Proinflammatory Cytokines TNF-α and IL-6. *Journal of Natural Products*, 83(4), 1107-1117. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01116>
- [7] Wagener, B. M., Anjum, N., Evans, C., Brandon, A., Honavar, J., Creighton, J., Traber, M. G., Stuart, R. L., Stevens, T., & Pittet, J. F. (2020). α-Tocopherol Attenuates the Severity of *Pseudomonas aeruginosa*-induced Pneumonia. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 63(2), 234-243. <https://doi.org/10.1165/rncmb.2019-0185OC>
- [8] Pisuttu, C., Marchica, A., Bernardi, R., Calzone, A., Cotrozzi, L., Nali, C., Pellegrini, E., & Lorenzini, G. (2020). Verticillium wilt of *Ailanthus altissima* in Italy caused by *V. dahliae*: new outbreaks from Tuscany. *iForest – Biogeosciences and Forestry*, 13(3), 238-245. <https://doi.org/10.3832/ifer3238-013>

- [9] Karalija, E., Dahija, S., Parić, A., & Čavar Zeljković, S. (2020). Phytotoxic potential of selected essential oils against *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle, an invasive tree. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 15, 100219. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100219>
- [10] Sanjeev, G., Sidharthan, D. S., Pranavkrishna, S., Pranavadithya, S., Abhinandan, R., Akshaya, R. L., Balagangadharan, K., Siddabathuni, N., Srinivasan, S., & Selvamurugan, N. (2020). An osteoinductive effect of phytol on mouse mesenchymal stem cells (C3H10T1/2) towards osteoblasts. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 30(11), 127137. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127137>
- [11] Bobe, G., Zhang, Z., Kopp, R., Garzotto, M., Shannon, J., & Takata, Y. (2020). Phytol and its metabolites phytanic and pristanic acids for risk of cancer: current evidence and future directions. *European Journal of Cancer Prevention*, 29(2), 191-200. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000534>
- [12] Yoo, H., Kim, H. S., Kim, H., Ahn, S., & Zhou, X. (2020). Ethanol Extracts of *Oenothera lacinata* sprout, *Equisetum arvense* L., and *Ailanthus altissima* Leaves Improve Antioxidant Activities in D-galactose Induced Aging Rat Model. *Current Developments in Nutrition*, 4(Supplement_2), 94. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa040_094
- [13] Bano, I., & Deora, G. S. (2019). Preliminary phytochemical screening and GC-MS analysis of methanolic leaf extract of *Abutilon pannosum* (Forst. F.) Schlecht. from Indian Thar desert. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(1), 894-899.
- [14] Kozuharova, E., Benbassat, N., Berkov, S., & Ionkova, I. (2020). *Ailanthus altissima* and *amorpha fruticosa*-invasive arboreal alien plants as cheap sources of valuable essential oils. *Pharmacia*, 67(2), 71-81. <https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.67.E48319>
- [15] Anfossi, L., Giovannoli, C., Di Nardo, F., Cavalera, S., Chiarello, M., Trotta, F., & Baggiani, C. (2020). Selective enrichment of aianthone from leaves of *ailanthus altissima* by tandem reverse phase/molecularly imprinted solid phase extraction. *Microchemical Journal*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105198>
- [16] Lehmann, S., Herrmann, F., Kleemann, K., Spiegler, V., Liebau, E., & Hensel, A. (2020). Extract and the quassinoid aianthone from *ailanthus altissima* inhibit nematode reproduction by damaging germ cells and rachis in the model organism *caenorhabditis elegans*. *Fitoterapia*, 146. 104651. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104651>
- [17] de Alencar, M., Islam, M. T., de Lima, R., Paz, M., Dos Reis, A. C., da Mata, A., Filho, J., Cerqueira, G. S., Ferreira, P., E Sousa, J., Mubarak, M. S., & Melo-Cavalcante, A. (2019). Phytol as an anticarcinogenic and antitumoral agent: An in vivo study in swiss mice with DMBA-Induced breast cancer. *IUBMB life*, 71(2), 200-212. <https://doi.org/10.1002/iub.1952>
- [18] Martí-Garrido, J., Corominas, M., Castillo-Fernández, M., Belmonte, J., Pineda, F., & Leonart, R. (2020). Allergy to *Ailanthus altissima* pollen: A local allergen to consider. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 30(6). <https://doi.org/10.18176/jiaci.0577>
- [19] Caser, M., Demasi, S., Caldera, F., Dhakar, N. K., Trotta, F., & Scariot, V. (2020). Activity of *ailanthus altissima* (mill.) swingle extract as a potential bioherbicide for sustainable weed management in horticulture. *Agronomy*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/agronomy10070965>
- [20] Ali, O. T., & Mohammed, M. J. (2020). Isolation, characterization, and biological activity of some fatty acids and volatile oils from iraqi eucalyptus microtheca plant. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 11(1), 138-143. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.11.1.21>
- [21] Brooks, R. K., Wickert, K. L., Baudoin, A., Kasson, M. T., & Salom, S. (2020). Field-inoculated *ailanthus altissima* stands reveal the biological control potential of verticillium nonalfalfae in the mid-atlantic region of the united states. *Biological Control*, 148, 104298. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2020.104298>
- [22] Gustina, S., Hasbi, H., Supriatna, I., & Setiadi, M. A. (2020). Maturation of sheep oocytes with antioxidant -tocopherol which are activated by parthenogenesis. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 492(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/492/1/012070>
- [23] Demasi, S., Caser, M., Vanara, F., Fogliatto, S., Vidotto, F., Negre, M., Trotta, F., & Scariot, V. (2019). Aianthone from *ailanthus altissima* (mill.) swingle as potential natural herbicide. *Scientia Horticulturae*, 257, 108702. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.108702>
- [24] Du, Y. -Q., Yan, Z. -Y., Shi, S. -C., Hou, Z. -L., Huang, X. -X., & Song, S. -J. (2020). Benzoic acid derivatives from the root barks of *ailanthus altissima*. *Journal of Asian Natural Products Research*, Published online: 06 Feb 2020. <https://doi.org/10.1080/10286020.2020.1715952>
- [25] Yan, Z., Lv, T., Wang, Y., Shi, S., Chen, J., Binlin, Liu, Q., Huang, X., & Song, S. (2020). Terpenylated coumarins from the root bark of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle. *Phytochemistry*, 175. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112361>



Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiotriazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa

L. I. Kucherenko *1,2,F, I. F. Bielenichev 1,A,E, O. O. Chonka 1,B,C,D, Z. B. Moriak 1,F,E, O. O. Portna 1,E

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, 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

Today, diseases caused by pathogenic bacteria are the most dangerous, as they can not only affect the quality of human life, but also lead to death.

According to the WHO, pathogenic bacteria namely, mycoses affect from 1/5 to 1/3 of the world's population, more than a third (37.8 %) of them cause yeast-like (*Candida*). Over the past 20 years, there has been a 15-fold increase in the frequency of infectious inflammatory diseases of candidiasis etiology.

After examining the range of drugs on the pharmaceutical market of Ukraine and abroad, it was found that the following drugs of foreign origin are currently used for the treatment of these diseases: Methylnuracil (Lekhim, Ukraine), Solkoseril (Birsfelden, Switzerland), Mexidol (PHARMASOFT, Moscow, RF).

Based on the above it is seen that the range of drugs for the treatment of oral mucosa diseases is limited. All of the above shows the need for the creation of a new domestic drug exhibiting antimicrobial, fungicidal, reparative activity.

The aim of our work is to create a new drug based on the model mixture of Thiotriazoline and Decamethoxinum, which exhibit antimicrobial, fungicidal, repertoire activity.

Materials and methods. Thiotriazoline, decamethoxinum, model mixture. The studies were carried out by agar diffusion (well method) to study antimicrobial activity. Model mixtures with decamethoxinum were made from 0.5 to 5.0 mg; thiotriazoline – 200 mg. Antimicrobial activity of these model mixtures was carried out.

Results. The model mixture of thiotriazoline and decamethoxinum in antimicrobial and fungicidal action was significantly superior to decamethoxinum by 54 % in the degree of growth inhibition of *S. aureus*, by 120 % in the degree of growth inhibition of *E. coli*, by 57 % in the degree of growth inhibition of *P. aeruginosa*, and by 108 % in the degree of growth retardation of *C. albicans* at 10⁶ CFU/ml of medium.

Conclusion. The model mixture of thiotriazoline and decamethoxinum exhibits high antimicrobial and fungicidal activity.

Key words: oral mucosa, pathological processes, model mixture, thiotriazoline, decamethoxinum.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 349–353

Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності тіотріазоліну та декаметоксину як потенційно нової модельної суміші для застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота

Л. І. Кучеренко, І. Ф. Беленічев, О. О. Чонка, З. Б. Моряк, О. О. Портна

Захворювання, які викликають хвороботворні бактерії, – найнебезпечніші, оскільки здатні не тільки впливати на якість життя людини, але і призводити до летальних наслідків.

Згідно з даними ВООЗ, хвороботворними бактеріями, як-от мікозами, уражено від 1/5 до 1/3 населення планети, у понад третини (37,8 %) з них збудником захворювання є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. За останні 20 років фахівці спостерігають підвищення в 15 разів частоти інфекційних запальних захворювань кандидозної етіології.

Вивчивши асортимент лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України та за кордоном, установили: для лікування цих захворювань використовують лікарський засіб Метилурацил (Лекхім, Україна) та препарати іноземного виробництва Соркосерил (Бірсфельден, Швейцарія), Мексидол (ФАРМАСОФТ, м. Москва, РФ).

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216197>

UDC 615.31:547.792]:615.28]]].015.11:616.22-002

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216197](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216197)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 349–353

Key words: oral mucosa, pathological processes, model mixture, thiotriazoline, decamethoxinum.

*E-mail: farm_chem@bigmir.net

Received: 18.08.2020 // Revised: 02.09.2020 // Accepted: 06.09.2020

Асортимент лікарських засобів для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота – обмежений. Отже, є потреба у створенні нового вітчизняного препарату, що проявлятиме антимікробну, фунгіцидну, репаративну активність.

Мета роботи – створення нового лікарського засобу на основі модельної комбінації тіотриазоліну й декаметоксину, що проявлятиме антимікробну, фунгіцидну, репаративну активність.

Матеріали та методи. Тіотриазолін, декаметоксин, модельна суміш тіотриазоліну та декаметоксину. Дослідження антимікробної активності здійснили методом дифузії в агар (метод колодязів). Виготовили модельні суміші з вмістом декаметоксину від 0,5 до 5,0 мг; тіотриазоліну – 200 мг. Перевірена антимікробна активність цих модельних сумішей.

Результати. Модельна суміш тіотриазоліну та декаметоксину за силою антимікробної та фунгіцидної дії вірогідно перевершувала декаметоксин на 54 % за ступенем затримки росту *S. aureus*, на 120 % – за ступенем затримки росту *E. coli*, на 57 % – за ступенем затримки росту *P. aeruginosa*, на 108 % – за ступенем затримки росту *C. albicans* при 10⁶ КУО/мл середовища.

Висновки. Модельна суміш тіотриазоліну та декаметоксину має високу антимікробну, фунгіцидну, репаративну активність.

Ключові слова: захворювання слизової оболонки порожнини рота, модельна суміш, декаметоксин, тіотриазолін.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 349–353

Изучение противомикробной и фунгицидной активности тиотриазолина и декаметоксина как потенциально новой модельной смеси для применения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта

Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленичев, Е. О. Чонка, З. Б. Морьяк, Е. А. Портная

Сегодня болезни, вызываемые болезнетворными бактериями, – самые опасные, так как они способны не только влиять на качество жизни человека, но и привести к смертельному исходу. По данным ВОЗ, болезнетворными бактериями, а именно микозами, поражено от 1/5 до 1/3 населения Земли, более чем у трети (37,8 %) из них возбудителем заболевания являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. За последние 20 лет отмечено повышение в 15 раз частоты инфекционных воспалительных заболеваний кандидозной этиологии.

Изучив ассортимент лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Украины и за рубежом, установили: для лечения данных заболеваний используют Метилурацил (Лекхим, Украина) и препараты иностранного производства Соркосерил (Бирсфельден, Швейцария), Мексидол (ФАРМАСОФТ, г. Москва, РФ).

Ассортимент лекарственных средств для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта – ограничен. Следовательно, возникла необходимость создать новое отечественное лекарственное средство, проявляющее антимикробную, фунгицидную, репаративную активность.

Цель работы – создание нового лекарственного средства на основе модельной комбинации тиотриазолина и декаметоксина, проявляющего антимикробную, фунгицидную, репаративную активность.

Материалы и методы. Тиотриазолин, декаметоксин, модельная смесь тиотриазолина и декаметоксина. Противомикробная активность исследована методом диффузии в агар (метод колодцев). Изготовлены модельные смеси с содержанием декаметоксина от 0,5 до 5,0 мг; тиотриазолина – 200 мг. Проверена противомикробная активность данных модельных смесей.

Результаты. Модельная смесь тиотриазолина и декаметоксина по силе антимикробного и фунгицидного действия достоверно превосходила декаметоксин на 54 % по степени задержки роста *S. aureus*, на 120 % – по степени задержки роста *E. coli*, на 57 % – по степени задержки роста *P. aeruginosa* и на 108 % – по степени задержки роста *C. albicans* при 10⁶ КОЕ/мл среды.

Выводы. Модельная смесь тиотриазолина и декаметоксина проявляет высокую антимикробную, фунгицидную активность.

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки полости рта, модельная смесь, декаметоксин, тиотриазолин.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 349–353

Oral health is one of the main indicators of overall health, well-being, and quality of life. WHO defines oral health as “a condition characterized by the absence of chronic pain in the oral cavity and in the face, oral cancer of the mouth and throat, infections and ulcers of the oral cavity, periodontal disease (gums), dental caries, tooth loss and other diseases and disorders health, limiting a person’s ability to bite, chew, smile and speak and his psychosocial well-being” [4].

Most of the burden of oral disease is attributable to seven diseases and conditions of the oral cavity. These include dental caries, periodontal (gum) diseases, oncological diseases of the oral cavity, intraoral manifestations of HIV infection, injuries of the oral cavity and teeth, cleft lip and palate, and noma. Almost all diseases and conditions

are either largely preventable or treatable in the early stages [1].

The 2016 Global Burden of Disease Survey estimates that at least 3.58 billion people worldwide suffer from oral diseases, and dental caries of permanent teeth is the most common among the estimated health problems. With increasing urbanization and changing living conditions, the prevalence of oral diseases continues to increase significantly due to insufficient exposure to fluoride compounds and inadequate access to primary oral health services. Aggressive marketing of sugars, tobacco and alcohol leads to increased consumption of unhealthy foods.

Today, diseases caused by bacteria are the most dangerous, as they can not only aggravate a person’s quality of life, but also lead to death.

Despite advances in medical technologies, diseases caused by microorganisms remain relevant and are gaining increasing medical and social significance. According to foreign and domestic researchers, these pathologies join the underlying disease in 5–20 % of patients and occupy tenth place among the causes of population mortality.

Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* is of particular concern, the methicillin resistance mechanism provides it with resistance to all semisynthetic penicillin's and cephalosporins, thereby significantly complicating the patients treatment.

The prevalence of MRSA varies widely in different countries, accounting for less than 2 % of all *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) in Switzerland and over 70 % in Japan and Hong Kong. In Europe, about 200 thousand cases of MRSA infections are registered annually with 7 % of deaths [2,8].

According to the WHO, from 1/5 to 1/3 of the world's population are affected by mycoses, more than a third (37.8 %) of them cause yeast-like (*Candida*) mold fungi. Despite the success of the pharmaceutical industry, the introduction of new technologies, over the past 20 years there has been an increase in the frequency of infectious and inflammatory diseases of candidiasis etiology by 15 times. It should be noted that, according to the 2016 Global Disease Time Survey, at least 3.58 billion people in the world suffer from oral diseases, the most common being caused by *Candida* microorganisms [4].

With the development and progress of mankind, the prevalence of *Candida* inflammatory diseases races up. If at the beginning of the twentieth century this disease occurred in people of 40 years or older, then already in the 80–90s the disease became noticeable throughout the world. However, the used drugs, each of which acts on a specific link in the pathological process, have a number of side effects and do not always allow you to quickly stop periodontal inflammation [6].

Currently, various injuries and inflammatory processes of the oral mucosa of various etiologies are one of the common conditions of diseases.

According to the World Health Organization, the oral mucosa is 38 % of all diseases, and at present, the share of this pathology is about 62 %. Despite numerous studies in this area, diseases of the mucous membrane of the mouth are an urgent problem of modern fundamental and clinical medicine and pharmacy [3,5].

Despite the large arsenal of anti-inflammatory, antibacterial, wound healing agents, the traditional treatment of this pathology does not always give the expected result. In addition, quite often traditional therapy gives rise to complications, which complicates the treatment of a particular patient. In this regard, the development and creation of drugs that can effectively affect the main target links of inflammatory diseases of the oral mucosa is an urgent task of modern pharmacology [7].

The development of the dental service in recent years, especially in the context of market relations, has highlighted the issues of improving the quality of treatment. One of the main directions of ensuring the quality of dental care is

the search for new drugs for the treatment of pathologies. Therefore, the task of creating new drugs is the most relevant in the pharmaceutical industry.

After examining the range of drugs on the pharmaceutical market of Ukraine and abroad, it was found that for the treatment of these diseases the following drugs of foreign origin are currently used: Methyluracil (Lekhim, Ukraine), Solkoseril (Birsfelden, Switzerland), Mexidol (PHARMA-SOFT, Moscow, RF).

Decamethoxinum is currently the most commonly used drug from the group of antiseptics, it belongs to the group of aseptic and disinfectants, and has a number of side effects, namely allergic reactions caused by a decrease in immunity.

Therefore, thiotriazoline became of particular interest as the second ingredient to create a model mixture. It has a wide range of actions, namely immunostimulating, wound healing, reparative function.

In the course of the work, the employees of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) together with the specialists of the SPA "Farmatron" decided to use a model mixture of decamethoxinum with thiotriazoline where thiotriazoline will exhibit antioxidant effects thereby inhibiting the side effects of decamethoxinum.

Aim

Therefore, the aim of our work is to study the antimicrobial and fungicidal activity of thiotriazoline and decamethoxinum combination which will exhibit antimicrobial and fungicidal effects.

Materials and methods

Thiotriazolol (0.2), decamethoxin (0.002), model mix, petri dishes, test strains. The results of the study were calculated using the standard statistical package of the licensed program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., No.AXXR712D-833214FAN5), as well as SPSS 16.0 and Microsoft Office Excel 2003. Distribution normality was assessed using the Shapiro–Wilk test, analysis of variance (ANOVA), and U Mann–Whitney test was used.

The study of the antimicrobial and fungicidal activity of a combination of thiotriazolol and decamethoxin was carried out by agar diffusion (well method). *Staphylococcus aureus* cultures (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa tuberculosis* and *Pseudomonas aeruginosa pseudomonas aeruginosa*) were used as test strains. Fungus (thrush) – *Candida albicans* ATCC 885-653, from which a microbial suspension with a concentration of colony forming units (CFU) was prepared – 106 CFU/ml. Muler-Hinton agar was used for studies with *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, with *C. albicans* – yeah Saburo. According to generally accepted methods, thin-walled cylinders with a diameter of 7 mm were installed in Petri dishes with pre-poured and cooled agar and 13.5 ml of agar melted and cooled to 45 °C mixed with a seeded dose (1.5 ml) of the test microorganism was poured. The cylinders

were removed and 0.3 ml of the combination solution was added to the obtained wells. The results of studies with strains of *S. aureus*, *E. coli*, and *P. aeruginosa* were evaluated after 24 hours of incubation, in crops with *C. albicans*, first after 24 hours, then after 48 hours. The results were calculated by measuring growth inhibition zones (mm).

Results

The research has shown that the studied model mixtures exhibit antimicrobial and fungicidal activity with a decamethoxinum content of from 0.5 to 5.0 mg. The administration of thiotriazoline also have led to the potentiation of the effect of decamethoxinum. Apparently, the membrane-tropic effect lies in the mechanism of the potentiating effect, which leads to an increase in the saponifying action, namely, an increase in the bactericidal mechanism of decamethoxinum on microbes.

Further increase in the content in the combination of decamethoxinum did not lead to a significant increase in antimicrobial and antifungal activity.

The statistical significance between the mean values was determined by the Student's test with a normal distribution. In case of a non-normal distribution or analysis of ordinal variables, the U Mann–Whitney test was used. For comparison of independent variables in more than two samples, analysis of variance (ANOVA) with normal distribution or the Kruskal–Wallis test for a distribution other than normal were used. For all types of analysis, differences of $P < 0.05$ (95 %) were considered statistically significant. As a result of the studies, it was found that the studied combinations exhibit antimicrobial and fungicidal activity when the content of decamethoxinum is from 0.5 to 5.0 mg (Table 1).

Discussion

As a result of the research, it was found that the studied the zones of growth inhibition (mm) of microorganisms cultures (Table 2). However, the maximum activity against the studied strains of microorganisms and thrush (*C. albicans*) was observed at a dose of 2 mg of decamethoxinum, both when diluting 10^7 CFU/ml of medium, and when diluting 10^6 CFU/ml of medium.

Table 1. Studies of the antimicrobial and fungicidal activity of a combination of thiotriazoline (200 mg) with different decamethoxinum contents (0.5–5.0 mg)

Strains	The diameter of the delayed growth zone (mm) at 10^7 CFU/ml of medium, mm						
	0.5 mg	1 mg	1.5 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	5 mg
<i>C. albicans</i>	19	19	20	24	24	24	24
<i>S. aureus</i>	17	20	20	21	21	21	21
<i>E. coli</i>	0	0	9	18	18	24	24
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	12	13	13	14	14
The diameter of the delayed growth zone (mm) at 10^6 CFU/ml of medium, mm							
<i>C. albicans</i>	20	22	22	25	25	25	25
<i>S. aureus</i>	16	16	25	25	25	25	25
<i>E. coli</i>	0	0	8	22	22	22	22
<i>P. aeruginosa</i>	10	10	16	16	16	16	16

Table 2. Antimicrobial activity of the studied combination according to the size of the zones of growth inhibition (mm) of microorganisms cultures (10^7 CFU/ml of medium)

Dosage form	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
1. Thiotriazoline (0.003 mg) + decamethoxinum (0.0003 mg)	20.3 ± 0.57* (+42 %)	12.7 ± 1.15* (+81 %)	12.3 ± 0.57* (+60 %)	15.0 ± 0.01* (+95 %)
2. Decamethoxinum (0.0003 mg)	14.3 ± 0.57	7.0 ± 0.01	7.7 ± 0.57	7.7 ± 0.577
3. Chlorhexidine (0.0024 mg)	31.3 ± 1.15* (+8 %)	23.3 ± 0.57* (+232 %)	19.0 ± 0.01* (+146 %)	24.7 ± 0.57* (+220 %)

Table 3. Antimicrobial activity of the studied combination according to the size of the zones of growth inhibition (mm) of microorganisms cultures (10^6 CFU/ml of medium)

Dosage form	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
1 Thiotriazoline (0.003 mg) + decamethoxinum (0.0003 mg)	22.7 ± 0.57* (+54 %)	16.0 ± 0.01* (+120 %)	13.0 ± 1.0* (+57 %)	16.0 ± 0.01* (+108 %)
2. Decamethoxinum (0.0003 mg)	14.7 ± 0.57	7.3 ± 0.57	8.3 ± 0.57	7.7 ± 0.57
3. Chlorhexidine (0.0024 mg)	35.0 ± 0.01* (+138 %)	26.0 ± 0.01* (+256 %)	20.0 ± 0.01* (+141 %)	25.0 ± 0.01* (+225 %)

*: changes are significant in relation to group No. 2 (decamethoxinum) ($P < 0.05$).

Thus, it was found that the thiotriazoline and decamethoxinum combination was active against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* (diploid yeast-like fungus (thrush)). *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* were the most common pathogens of inflammatory diseases of the urogenital sphere. As a result of the studies combination according to the size of the zones of growth inhibition (mm) of microorganisms' cultures (Table 3).

The model mixture with thiotriazoline and decamethoxinum in antimicrobial and fungicidal strength significantly exceeded decamethoxinum by 54 % in the degree of growth inhibition of *S. aureus*, by 120 % in the degree of growth inhibition of *E. coli*, by 57 % in the degree of growth inhibition of *P. aeruginosa* and by 108 % in the degree of growth inhibition of *C. albicans* at 10^6 CFU/ml of medium [9]. The results of the expected activity at 10^7 CFU/ml of medium were similar in direction. The thiotriazoline and decamethoxinum combination was slightly inferior in terms of the antimicrobial and fungicidal effects of chlorhexidine.

Conclusions

The thiotriazoline and decamethoxinum model mixture exhibits high anti-inflammatory, antimicrobial, fungicidal activity.

The prospect of further research. According to the data shown in the article, it can be argued that this combination based on decamethoxin and thiotriazoline shows significant success in the field of use, as a new drug. By inhibiting the effects of decamethoxin toxicity, this opens up new possibilities for this dosage form. The administration of thiotriazolin as an antioxidant expands the therapeutic effect on diseases caused by pathogenic strains and bacteria.

Funding

The work is part of the part of integrated work of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University and SPA "Pharmatron".

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Pharmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Belienichev I. F., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1273-5314](https://orcid.org/0000-0003-1273-5314)

Chonka O. O., Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6793-2668](https://orcid.org/0000-0002-6793-2668)

Moriak Z. B., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9416-9517](https://orcid.org/0000-0001-9416-9517)

Portna O. O., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4752-1888](https://orcid.org/0000-0002-4752-1888)

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віцепрезидент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Чонка О. О., очний аспірант, викладач-стажист каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Моряк З. Б., доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Портна О. О., доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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.

Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Чонка О. О., дневной аспирант, преподаватель-стажёр каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Моряк З. Б., доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

References

- [1] Danilevskii, N. F., & Borisenko, A. V. (2000). *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal disease]. Kiev : Zdorov'e. [in Russian].
- [2] Mazur, I., Peredrii, V., & Dulko, S. (2010). Farmakologichni zasoby dlia mistsevoho likuvannia tkanyh parodontu [Pharmacological chemicals for the local treatment of periodontal tissues]. *Sovremennaya stomatologiya*, (5), 47-52. [in Ukrainian].
- [3] Borisenko, A. V. (2013). *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal disease]. Kiev: Meditsina. [in Russian].
- [4] Petersen, P. E. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31, 3-23. <https://doi.org/10.1046/j.2003.com122.x>
- [5] Mossey, P. A., & Modell, B. (2012). Epidemiology of Oral Clefts 2012: An International Perspective. *Cleft Lip and Palate: Epidemiology, Aetiology and Treatment*, 16, 1-18. <https://doi.org/10.59/000337464>
- [6] Glendor, U. (2009). Aetiology and risk factors related to traumatic dental injuries—a review of the literature. *Dental traumatology*, 25(1), 19-31. <https://doi.org/10.11600-9657.2008.00694.x>
- [7] Petersen, P. E., Bourgeois, D., Ogawa, H., Estupinan-Day, S., & Ndiaye, C. (2005). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(9), 661-669. <https://doi.org/S0042-968620050009000>
- [8] Gozhaya, I. N. (2012). Risk razvitiya zabolevanii parodonta pri nalichii khronicheskikh sotsial'nykh stressov u klinicheskii zdorovykh lits [The risk of developing periodontal disease in the presence of chronic social stress in clinically healthy individuals]. *Parodontologiya*, (1), 21-25. [in Russian].
- [9] Tsepov, L. M., Goleva, N. A., & Nesterova, M. M. (2010). Khronicheskii generalizovannii parodontit: ot patogeneza k lecheniyu [Chronic generalized periodontitis: from pathogenesis to treatment]. *Dental Yug*, (9), 32-34. [in Russian].



Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Є. О. Карпун *^{A,C,D,E,F}, Н. М. Поліщук ^{A,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

Резистентність таких штамів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* поширюється на багато препаратів протимікробної дії. Ця проблема може бути вирішена тільки пошуком нових лікарських засобів із високою бактерицидною та антигрибковою дією. Дослідження останніх років показали перспективність пошуку біологічно активних речовин протимікробної та протигрибкової дії серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи – дослідити протимікробну та протигрибкову активність гомологічного ряду S-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів та зробити висновки щодо структурно-функціонального взаємозв'язку синтезованих сполук.

Матеріали та методи. Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини. Активність проаналізували методом дворазових серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

Результати. Під час біологічного скринінгу з'ясували: всі сполуки, що дослідили, мали антибактеріальну (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову (МІК – у межах 31,25–62,5 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) дію щодо контролю. Сполуки, які отримали, проявляють вираженішу активність щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову дію до штаму *Candida albicans* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) щодо контролю.

Висновки. Результати біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку серед наведених похідних біс-1,2,4-тріазолів. Найбільш активною в ряду S-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, що проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). Встановили закономірності між хімічною будовою та біологічною активністю синтезованих сполук, що свідчать про перспективність пошуку в цьому ряді заміщених.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, протимікробна активність, протигрибкова активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 354–358

Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

Ye. O. Karpun, N. M. Polishchuk

The resistance of such strains as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* extends to many antimicrobial drugs. This problem can be solved by searching for new drugs with high bactericidal and antifungal action. Recent studies have shown the promise of searching for biologically active substances of antimicrobial and antifungal action among 1,2,4-triazole derivatives.

The aim of this work was to develop the antimicrobial and antifungal effects of the homologous series of S-alkyl-substituted 4-*R*-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and draw conclusions regarding the structural and functional relationship of the synthesized compounds.

Materials and methods. The subject of research was 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines and 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. The activity was analyzed by the method of two-fold serial dilutions on test cultures of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216204>

UDC 615.281/.282.015:547.792

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216204](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 354–358

Key words: 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Received: 31.08.2020 // Revised: 17.09.2020 // Accepted: 21.09.2020

Results. The results of the biological screening showed that all tested compounds exhibited antibacterial action (MIC – in the range of 31.25–62.50 µg/ml, MBC – in the range of 62.5–125.0 µg/ml) and antifungal effect (MIC – in within 31.25–62.50 µg/ml, MFC – within 62.5–125.0 µg/ml) relative to the control. The obtained compounds exhibit more pronounced activity against the *Pseudomonas aeruginosa* strain (MIC – in the range of 31.25–62.50 µg/ml, MBcC – in the range of 62.5–125.0 µg/ml) and antifungal activity against the *Candida albicans* strain (MIC – within 31.25–62.50 µg/ml, MFC – within 62.5–125.0 µg/ml) relative to the control.

Conclusions. The biological screening data indicate that the search among the given bis-1,2,4-triazole derivatives is promising. The most active among the series of *S*-alkyl-substituted 4-*R*-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols was compound 4-(5-(((4-methyl-5-(pentylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine, which exhibited the most pronounced antimicrobial effect against the *Staphylococcus aureus* strain (MIC – 15.6 µg/ml, MBC – 31.25 µg/ml) indicate the prospects of searching in the specified number of substituted.

Key words: 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 354–358

Противомікробна і протигрибкова активність нових 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Е. А. Карпун, Н. Н. Полищук

Резистентність таких штамів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* розповсюджується на багато препаратів противомікробного дії. Ця проблема може бути вирішена пошуком нових лікарських засобів з високим бактерицидним і антигрибковим дією. Дослідження останніх років показали перспективність пошуку біологічно активних речовин противомікробного і протигрибкового дії серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Цель работы – дослідити противомікробну і протигрибкову дію гомологічного ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів і зробити висновки про структурно-функціональну взаємозв'язок синтезованих сполук.

Матеріали і методи. Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридину і 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридину. Активність проаналізована методом двукратних серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

Результати. В ході біологічного скринінгу встановили, що всі досліджувані сполуки проявили антибактеріальну (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) дію відносно контролю. Отримані сполуки проявляють більш виражену активність в порівнянні з штамом *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову активність до штаму *Candida albicans* (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) відносно контролю.

Висновки. Результати біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку серед наведених похідних біс-1,2,4-тріазолів. Найбільш активним серед ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, яка проявляє найбільш виражену противомікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). Встановлені закономірності між хімічним будовою і біологічною активністю синтезованих сполук свідчать про перспективність пошуку в зазначеному ряду заміщених.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, противомікробна активність, протигрибкова активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 354–358

Резистентність багатьох мікроорганізмів і грибів до противомікробних і протигрибкових засобів – складна проблема в ефективному лікуванні інфекційних хвороб різної етіології. Одним із напрямів подолання стійкості мікроорганізмів до ліків є пошук і створення нових діючих речовин з антимікробною активністю. 1,2,4-тріазолі – структурні фрагменти багатьох біологічно активних сполук, які характеризуються протизапальною, антибактеріальною, фунгіцидною, гепатопротекторною активністю [1,2]. Їх використовують для розроблення лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів [3] завдяки реакційній здатності молекули 1,2,4-тріазолу та можливості до наступного хімічного моделювання за різними активними центрами [4,5]. Тому останнім часом усе більшу увагу приділяють синтезу похідних ряду 1,2,4-тріазолів [6,7]. Нині відомий ряд ліків, які

застосовують для лікування вірусних і грибкових хвороб: рибавірин, флуконазол, ітраконазол тощо.

Отже, синтез і дослідження нових біологічно активних сполук на основі 1,2,4-тріазолу, які можуть бути потенційними лікарськими засобами з протимікробними та протигрибковими властивостями, а також вивчення закономірностей «будова – біологічна дія», є актуальним завданням сучасної фармації.

Мета роботи

Дослідити протимікробну та протигрибкову активність гомологічного ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів та зробити висновки щодо

структурно-функціонального взаємозв'язку синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини, де замісниками в четвертому положенні другого 1,2,4-тріазолового циклу були метильні й етильні радикали (рис. 1).

Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботі [8].

Протимікробну та протигрибкову активність вивчали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ. Як тест-культури використали *Staphylococcus aureus* штам ATCC ATCC 25923, *Escherichia coli* штам ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* штам ATCC 27853, *Candida albicans* штам ATCC 885-653. Досліджували активності щодо чинних методичних рекомендацій [9] стандартним методом дифузії в агар Мюллера–Хінтона на середовищах, що оптимальні для росту тест-культур мікроорганізмів у концентрації 10⁶ м.к./мл. Використовували розчини досліджуваних сполук у диметилсульфоксиді (1 мг/мл). Мінімальну інгібувальну активність (МІК) визначали за відсутністю видимого росту у пробірці з мінімальною

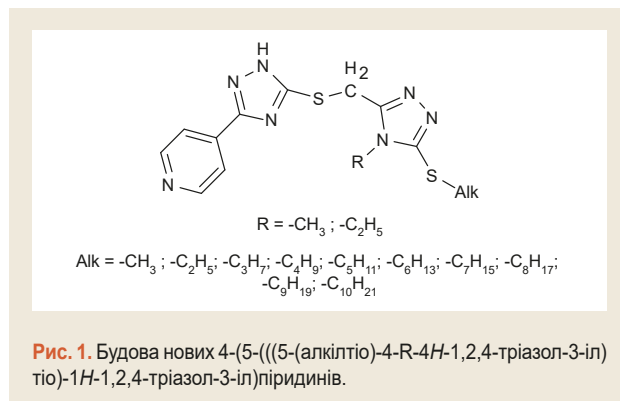


Рис. 1. Будова нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів.

концентрацією препарату, який досліджували. Також додатково зробили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальновідомих методик [9].

Результати

Результати дослідження протимікробної та протигрибкової активності S-алкільних похідних біс-1,2,4-тріазолу щодо окремих тест-культур грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Протимікробна та протигрибкова активність 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Сполука			<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
№	R	Alk	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл
1	CH ₃	CH ₃	62,5	125,0	125,0	250	62,5	125,0	31,25	62,5
2	CH ₃	C ₂ H ₅	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
3	CH ₃	C ₃ H ₇	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
4	CH ₃	C ₄ H ₉	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
5	CH ₃	C ₅ H ₁₁	62,5	62,5	15,6	31,25	62,5	125,0	62,5	62,5
6	CH ₃	C ₆ H ₁₃	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
7	CH ₃	C ₇ H ₁₅	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5
8	CH ₃	C ₈ H ₁₇	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
9	CH ₃	C ₉ H ₁₉	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
10	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
11	C ₂ H ₅	CH ₃	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	62,5
12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	125,0
13	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
14	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
15	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
16	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0
17	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
18	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₇	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
19	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₉	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	62,5
20	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0
Хлоргексидин			–	25,0	–	18,6	–	200,0	–	10,2

Як контроль протимікробної активності сполук щодо штамів мікроорганізмів, які вивчали, застосували субстанцію антибактеріального препарату хлоргексидину.

Обговорення

За результатами дослідження, майже усі 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині мали помірну антимікробну активність щодо бактерії *Escherichia coli*, де мінімальна інгібіторна концентрація *S*-заміщених алкіл біс-1,2,4-тріазолів становила 62,5 мкг/мл, мінімальна бактерицидна концентрація – 125,0 мкг/мл.

Слід відзначити, що виражену активність до тест-штаму *Staphylococcus aureus* проявила сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл).

Сполуки, що одержали, мають вираженішу активність щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову дію до штаму *Candida albicans* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) щодо контролю.

Щодо залежності біологічної дії від структури, то можна відзначити: збільшення вуглеводневого ланцюга для 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів призводить до незначного підвищення антимікробної активності. Сполуки, що мали як алкільний радикал гептил, октил, нонил, децил, характеризувалися більшою антимікробною та антигрибковою активністю щодо речовин з іншими вуглеводневими замісниками. Сполука 4-(5-(((5-(октилтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин показала виражену протимікробну дію до *Staphylococcus aureus* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,50 мкг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл), протигрибкову дію до грибів *Candida albicans* (МІК – 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл).

Висновки

1. Сполуки 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині характеризуються протимікробною та протигрибковою активністю.

2. Найактивнішою в ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, котра проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл).

3. Встановлені закономірності між хімічною будовою та біологічною активністю синтезованих сполук свідчать про перспективність пошуку в цьому ряді заміщених.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0003-1816-812X](https://orcid.org/0000-0003-1816-812X)

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9791-5818](https://orcid.org/0000-0002-9791-5818)

Information about authors:

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

Polishchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

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

Полищук Н. Н., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Vashchuk, R. Shcherbyna, V. Parchenko et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020. Vol. 44, Iss. 1. P. 1-17. <https://doi.org/10.33483/jfpau.567757>
- [2] Datoussaid Y., Othman A., Kirsch G. Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new *S*-nucleosides. *South African journal of chemistry*. 2012. Vol. 65. P. 30-35.
- [3] Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats / O. A. Bigdan, V. V. Parchenko, B. P. Kyrychko et al. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10, Iss. 3. P. 201-207.
- [4] Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / P. M. Chaudhary, S. G. Tupe, S. U. Jourwekar et al. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 54B, Iss. 7. P. 908-917.
- [5] Synthesis and antifungal activity of 1,2,4-triazole containing fluconazole analogues / N. G. Aher, V. S. Pore, N. Mishra et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009. Vol. 19, Iss 3. P. 759-763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>
- [6] Shcherbyna R. Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2019. Vol. 43, Iss. 3. P. 220-229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
- [7] Gilani S. J., Khan S. A., Siddiqui N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 20, Iss. 16. P. 4762-4765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
- [8] Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety / D. N. Rao, A. R. Prasad, Y. N. Spoorthy et al. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015. Vol. 6, Iss. 5. <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [9] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський, В. П. Ширококов, С. В. Бірюкова, В. Г. Палій. Київ, 2004. 38 с.

References

- [1] Vashchuk, Y., Shcherbina, R., Parchenko, V., Bushueva, i., Gutyj, B., Fotina, H., Fotina, T., & Stronskyi, Y. (2020). Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas Aeruginosa*. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(1), 1-17. <https://doi.org/10.33483/jfpau.567757>
- [2] Datoussaid, Y., Othman, A., & Kirsch, G. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. *South African journal of chemistry*, 65, 30-35.
- [3] Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Kyrychko, B. P., Zvenigorodska, T. V., Gutyj, B. V., Gunchak, A. V., Sliyivinska, L. G., Savchuk, L. B., Nazaruk, N. V., Kit, L. P., Dashkovskyy, O. O., & Guta, Z. A. (2020). Test of antimicrobial activity of morpholine 2- (5- (3-fluorophenyl) -4-amino-1,2,4-triazol-3-ilthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 201-207.
- [4] Chaudhary, P. M., Tupe, S. G., Jorwekar, S. U., Sant, D. G., Deshpande, S. R., Maybhate, S. P., Likhite, A. P., Deshpande, M. V. (2015). Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 54B(7), 908-917.
- [5] Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N., Kumar, A., Shukla, P., Sharma, A., & Bhat, M. K. (2009). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(3), 759-763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>
- [6] Shcherbina, R. (2019). Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 43(3), 220-229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
- [7] Gilani, S. J., Khan, S. A., & Siddiqui, N. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(16), 4762-4765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
- [8] Rao, D. N., Prasad, A. R., Spoorthy, Y. N., Rao, D. R., & Ravindranath, L. K. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(5). <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [9] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Biriukova, S. V., & Palii, V. H. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [Specific activity detection of antimicrobial medicines: Guidelines]. Kyiv. [in Ukrainian].



A study of antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-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

Bacteria and fungi are among the most ancient creatures found on Earth. Since the advent of medicine, humankind has always sought new means and ways to combat these microorganisms. In modern scientific society, the tendency to seek new antimicrobial and antifungal agents is only increasing. 1,2,4-triazole derivatives, among which effective drugs and new molecules have already been found, make quite an interesting platform for the creation of new antifungal and antimicrobial agents. A promising direction for the search for antimicrobial and antifungal agents are 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates.

The aim of work was the investigation of antimicrobial and antifungal activity among new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates.

Materials and methods. The substances were synthesized at the Department of Natural Sciences for International Students and Toxicological Chemistry. The antimicrobial and antifungal activity of the newly synthesized 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates was studied with the method of serial dilutions. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Candida albicans* ATCC 885–653 were used as a set of standard test strains.

Results. As a result, the antimicrobial and antifungal activity of 14 new compounds was investigated. The most active compounds with antifungal effect are II–III. Substances II–III and II, III have moderate antimicrobial effect to *P. aeruginosa*.

Conclusions. Some results are obtained regarding “structure – antimicrobial and antifungal effect” dependence: the replacement of the ethyl radical with phenyl or methyl in the fourth position of the 1,2,4-triazole cycle in the 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid molecule results in reduction of the antimicrobial effect; conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts and the choice of dimethylammonium as cation leads to an increase in the antimicrobial and antifungal effect.

Key words: antimicrobial activity, antifungal activity, triazoles, acids, salts, heterocyclic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 359–364

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

А. А. Сафонов, А. В. Невмивака

Бактерії та грибки – одні з найдавніших істот на Землі. З появою медицини людство шукає нові засоби та способи боротьби з цими мікроорганізмами. У сучасній науковій спільноті посилюється тенденція до пошуку нових протимікробних і протигрибкових засобів. Досить цікава платформа для створення нових протигрибкових і протимікробних засобів – похідні 1,2,4-тріазолу, серед них уже знайдені ефективні лікарські засоби та нові молекули. Перспективний напрям для пошуку протимікробних і протигрибкових засобів – 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетати.

Мета роботи – дослідити протимікробну та протигрибкову активність серед нових 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів.

Матеріали та методи. Речовини, що досліджували, синтезовані на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету. Протимікробну та протигрибкову активність нових синтезованих 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів досліджували методом серійних розведень. Використали набір стандартних тестових штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216209>

UDC 615.281/.282.015:547.792

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216209](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216209)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 359–364

Key words: antimicrobial activity, antifungal activity, triazoles, acids, salts, heterocyclic compounds

*E-mail: 8safonov@gmail.com

Received: 26.08.2020 // Revised: 03.09.2020 // Accepted: 07.09.2020

Результати. Дослідили протимікробну та протигрибкову активність 14 нових сполук. Найактивніші сполуки з протигрибковим ефектом – II f –II h . Речовини II f –II h та II j , II k мають помірну протимікробну дію на *P. aeruginosae*.

Висновки. Зробили висновки щодо залежності «структура – протимікробний і протигрибковий ефект»: заміна етилового радикала метиловим або феніловим у четвертому положенні 1,2,4-тріазолового циклу в молекулі 2-((5-(2-бромфеніл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти призводить до зменшення антимікробного ефекту; перехід до солей 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот і вибір диметиламонію як катіону призводить до збільшення протимікробного та протигрибкового ефекту.

Ключові слова: протимікробна та протигрибкова активність, 1,2,4-тріазол, кислоти, солі, гетероциклічні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 359–364

Исследование противомикробной и противогрибковой активности 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов

А. А. Сафонов, А. В. Невмывака

Бактерии и грибки – одни из самых древних существ на Земле. С появлением медицины человечество искало новые средства и способы борьбы с этими микроорганизмами. В современном научном сообществе тенденция к поиску новых противомикробных и противогрибковых средств только увеличивается.

Достаточно интересной платформой для создания новых противогрибковых и противомикробных средств являются производные 1,2,4-триазола, среди которых уже найдены эффективные лекарственные средства и новые молекулы. Перспективным направлением для поиска противомикробных и противогрибковых средств являются 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетаты.

Цель работы – исследование противомикробной и противогрибковой активности среди синтезированных ранее 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов.

Материалы и методы. Исследуемые вещества синтезированы на кафедре естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии. Противомикробную и противогрибковую активность новых синтезированных 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов исследовали методом серийных разведений. Использован набор стандартных тестовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Результаты. Исследовано противомикробное и противогрибковое действие 14 новых соединений. Самые активные соединения с противогрибковым эффектом – II f –II h . Вещества II f –II h и II j , II k имеют умеренное противомикробное действие на *P. aeruginosae*.

Выводы. Сделаны выводы о зависимости «структура – противомикробный и противогрибковый эффект»: замена этилового радикала метиловым или фениловым в четвертом положении 1,2,4-триазолового цикла в молекуле 2-((5-(2-бромфенил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты приводит к уменьшению противомикробного эффекта; переход к солям 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот и выбор диметиламония как катиона ведет к увеличению противомикробного и противогрибкового эффекта.

Ключевые слова: противомикробная и противогрибковая активность, 1,2,4-триазол, кислоты, соли, гетероциклические соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 359–364

Modern people probably cannot imagine their lives without vitamins, painkillers, antimicrobials, antivirals, antifungals, etc. As a result, bacteria that used to be eliminated with conventional penicillin in the 20th century, at present have become resistant even to more sophisticated antibiotics.

The thirst for existence and the constant transformation of bacteria encourages scientists around the world to create new and new antimicrobials. Certainly, it is much easier to create an active molecule on an already known platform, which has proven itself as a biologically active nucleus [1–4].

New 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates have been insufficiently studied by far [5–13].

Aim

That's why the aim of this work is to investigate antimicrobial and antifungal activity of new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates.

Materials and methods

Antimicrobial and antifungal activity of the newly synthesized 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates was investigated with the method of serial dilutions according to guidelines [14]. The synthesized compounds were prepared by double serial dilutions, with the initial concentration of 1 mg/ml in Mueller–Hinton broth, in the volume of 1 ml. Then 0.1 ml of microbial curtain (106 μ /ml) was added. Minimum inhibitory concentration (MIC) was determined without visible growth in a test tube with a minimum concentration of the drug; the minimum bactericidal/fungicidal concentration (MBC $_c$, MFC $_c$) was determined without growth on agar after inoculation from transparent tubes. The synthesized compounds were dissolved in dimethylsulfoxide.

A set of standard test strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC

885-653 was used. CHLORHEXEDINE-ZDOROV`E® (Ukraine) and FLUCONAZOLE-DARNYTSYA® (Ukraine) were used as comparative drugs.

Results

As a result, the antimicrobial and antifungal activity of 14 new compounds was investigated.

The most active compounds with antifungal effect are IIf–IIh. Substances IIf–IIh and IIj, IIk have moderate antimicrobial effect to *P. aeruginosae*.

Some conclusions have been made regarding “structure – biological activity” dependence.

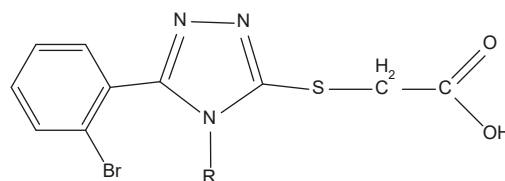
Discussion

The antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acids is moderate. The most active compound is Ib (2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid) (Table 1, 2).

The replacement of the ethyl radical with phenyl or methyl in the fourth position of the 1,2,4-triazole cycle in the 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid molecule results in antimicrobial effect reduction (Fig. 1).

Considering the antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts, the compounds IIf, IIg, IIh demonstrate antifungal effect, respectively, MIC 31.25 µg/ml, MFcC 32.25 µg/ml. Replacement of the potassium cation either with sodium or

Table 1. “Structure – effect” dependence between 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acids



Substance	R	Antimicrobial effect	Antifungal effect
Ia	CH ₃	↔	↔
Ib	C ₂ H ₅	↔	↔
Ic	C ₆ H ₅	↔	↔

dimethylammonium or 2-aminoethanol reduces antifungal activity (Table 3).

A study of the antimicrobial activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts showed that the most active compounds to *P. aeruginosae* are substances IIf – IIh and IIj, IIk. Thus, the introduction of dimethylammonium cation to the molecule of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid leads to an increase in the antimicrobial effect. Also, the introduction of ethyl and phenyl radical in position 4 to the 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid molecule leads to a positive antimicrobial effect (Fig. 2)

Table 2. Antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acids and salts

	Antimicrobial activity						Antifungal activity	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosae</i> ATCC 27853		<i>C. albicans</i>	
	MIC, µg/ml	MBcC µg/ml	MIC, µg/ml	MBcC µg/ml	MIC, µg/ml	MBcC µg/ml	MIC, µg/ml	MFcC, µg/ml
Chlorhexidine	–	25.0	–	18.8	–	200	–	–
Fluconazole							15.6	31.25
Ia	125	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
Ib	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
Ic	125	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
IIa	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
IIb	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	62.5
IIc	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	62.5
IId	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
IIe	125	250	62.5	125	62.5	125	62.5	125
IIf	62.5	62.5	62.5	125	31.25	62.5	31.25	31.25
IIg	62.5	125	62.5	125	31.25	62.5	31.25	31.25
IIh	62.5	125	62.5	125	31.25	62.5	31.25	31.25
IIi	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.25	62.5
IIj	62.5	125	62.5	125	31.25	62.5	125	125
IIk	62.5	125	62.5	125	31.25	62.5	125	125

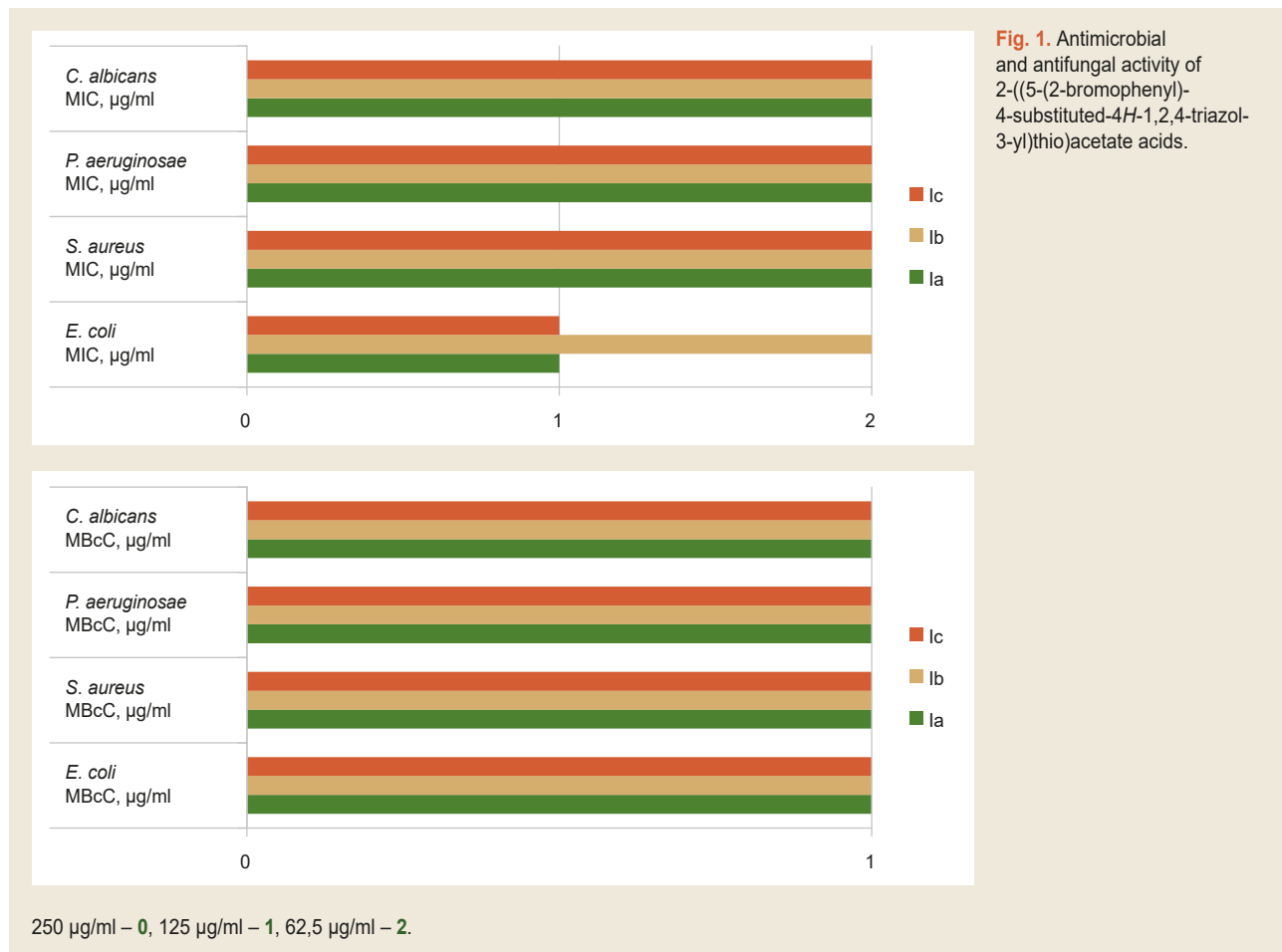
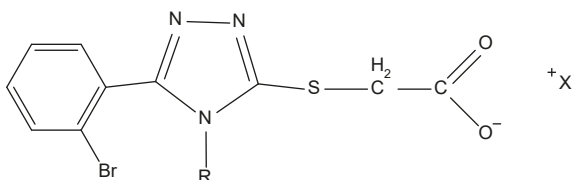


Fig. 1. Antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acids.

Table 3. “Structure – activity” dependence between 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts



Substance	R	X	Antimicrobial effect	Antifungal effect
IIa	CH ₃	K	↔	↔
IIb	CH ₃	Na	↔	↔
IIc	CH ₃	(CH ₃) ₂ NH	↔	↔
IId	CH ₃	2-aminoethanol	↔	↔
IIf	C ₂ H ₅	Na	↓	↔
IIg	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ NH	↑	↑
IIh	C ₆ H ₅	morpholine	↑	↑
IIi	C ₆ H ₅	K	↑	↑
IIj	C ₆ H ₅	Na	↔	↑
IIk	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ NH	↑	↔
IIl	C ₆ H ₅	2-aminoethanol	↑	↔

It should be noted that the compound IIf (dimethylammonium 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate), while investigating the antimicrobial activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts against *E. coli*, has a slightly stronger bactericidal effect comparing to other compounds.

The antimicrobial activity to *S. aureus* is moderate and similar to all 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts.

As a result of the research it should be noted that the conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts and the choice of dimethylammonium as cation leads to an increase in the antimicrobial and antifungal effects.

Conclusions

As a result, the antimicrobial and antifungal activity of 14 new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates has been investigated.

Compounds with antifungal effect are IIf–IIIh. Substances IIf–IIIh and IIj, IIk have moderate antimicrobial effect to *P. aeruginosae*. But none of the compounds surpasses the comparison drug.

Some conclusions are drawn regarding the “structure – antimicrobial and antifungal effect” dependence:

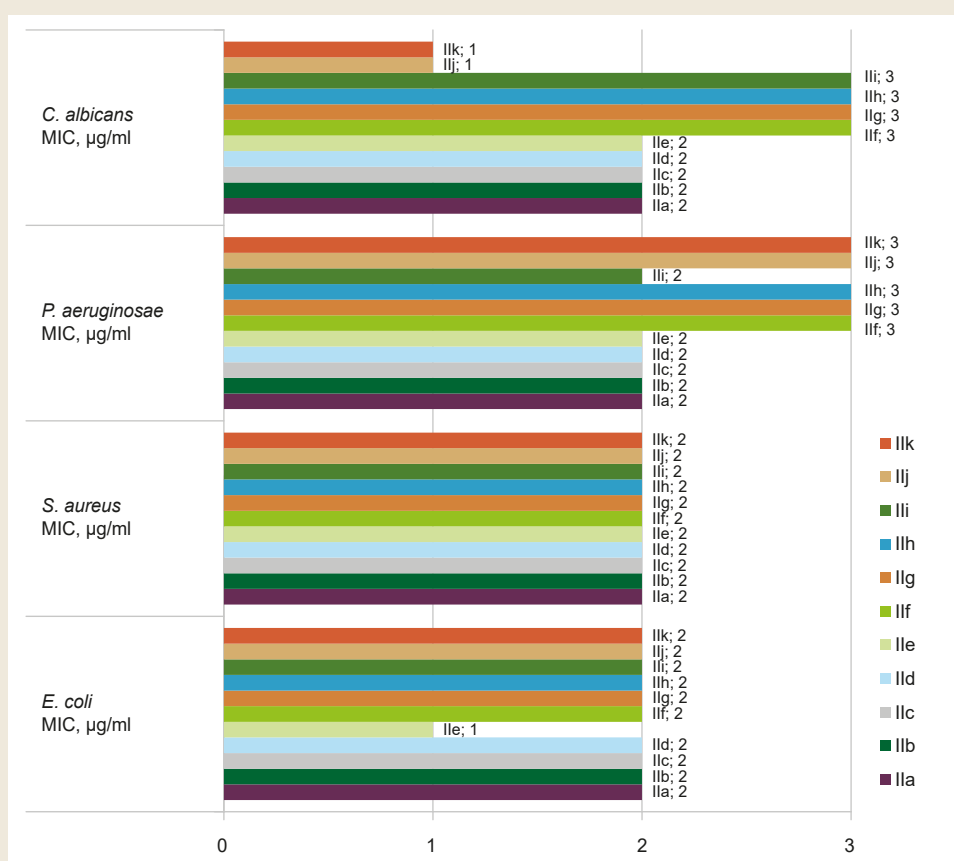
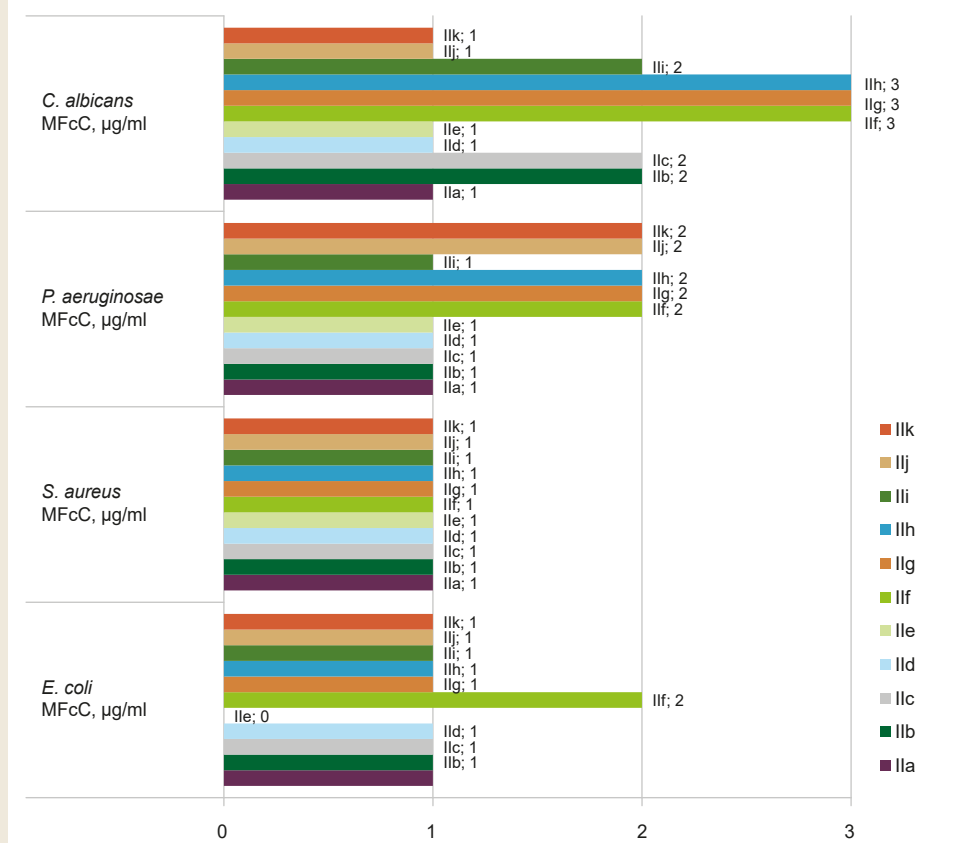


Fig. 2. Antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts.



250 µg/ml – 0, 125 µg/ml – 1, 62.5 µg/ml – 2, 31.25 µg/ml – 3.

– the replacement of the ethyl radical with methyl or phenyl in the fourth position of the 1,2,4-triazole cycle in the 2-((5-(2-bromophenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid molecule results in the antimicrobial effect reduction;

– conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate salts and the choice of dimethylammonium as a cation leads to an increase in the antimicrobial and antifungal effect.

Funding

The research is carried out in the framework of the research activities of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, modification and study of the properties of 1,2,4-triazole derivatives aimed at creating an antimicrobial drug", state registration number 0120U101649.

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.

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

Сведения об авторах:

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

Невмивака А. В., старший 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). 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.
- [2] Kaplaushenko, A. H. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhinalnogo vitchyznianoho likarskoho zasobu na osnovi 1,2,4-triazolu [The research of creating a new original domestic drug based on 1,2,4-triazole]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, 2(3), 115-121. [in Ukrainian].
- [3] Shcherbina, 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] Shcherbina, 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)ti)atsetatnykh kyslot [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl) thio)acetic acids]. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, (1), 37-40. [in Ukrainian].
- [6] Shcherbina, R. O., Kapelyanovych, Ye. V., Pruhlo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2014). Doslidzhennia aktopektornoi aktyvnosti pokhidnykh 4-R-3-(morfolinometylen)-1,2,4-triazol-5-tiolu [The studying of actoprotective action of 4-R-3-(morpholinometylene)-1,2,4-triazole-5-thiole derivatives]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (6), 19-22. [in Ukrainian].
- [7] Aksyonova, I. I., Shcherbina, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Aksyonov, I. V. (2014). Doslidzhennia ristymuliuiochoi 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., Ram, K. R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Rao, J., & Velatoooru, 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., Karrouchi, K., Fettach, S., Armarković, S., Armarkovic, S., 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] Shcherbina, 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)ti)atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-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., Youssif, B. G., Bukhari, S. N., Abdelazeem, A., 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-trymetoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-tioniu ta yikh tiopokhidnykh [Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their thioderivatives]. *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] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., & Shyrobokov, V. P. (2004). Vyvchennia spetsyfichnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv [Study of the specific activity of antimicrobial drugs]. Kyiv : Zdorovia. [in Ukrainian].



A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives

A. A. Safonov*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The issue of fatigue is quite topical for the modern humanity. In order to work harder and earn as much money as possible, a person takes various stimulants, which have a number of side effects. This problem is especially serious in Asian countries. To prevent such complications, scientists are trying to invent actoprotectors that would have minimal side effects. 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well as new substances with different spectrum of pharmacological activity.

The aim of this work is the investigation of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives.

Materials and methods. To study the actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives, a group of 7 white nonlinear rats weighing 200–260 g was used. Pharmacological activity was studied with the method of forced swimming. The study compounds, as well as the reference standard – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) was administered orally 20 minutes prior to the immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals that received saline 20 minutes prior to the 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 22 new compounds was investigated. Compounds Ia, IIb, IIh have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug. The most active substance among the first synthesized salts is the potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate, which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 %.

Conclusions. Some conclusions are drawn regarding “structure – actoprotective effect” dependence: replacement of potassium cation by sodium cation leads to a decrease in biological activity; introduction of 4-chlorobenzylidene or 2,3-dimethoxybenzylidene substituent into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect; introduction of benzylidene substituent, 3-nitrobenzylidene, 4-dimethylaminobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue in rats.

Key words: triazoles, actoprotective activity, salts, heterocyclic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 365–370

Дослідження актопротекторної активності похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу

А. А. Сафонов

Питання втоми гостро постало перед людством. Адже людина, щоб більше працювати та гарно заробляти, починає вживати різні стимулятори для подолання втоми, а вони мають чимало побічних ефектів. Ця проблема особливо актуальна у країнах Азії. Науковці, аби запобігти їй, намагаються винайти актопротектори, які б мали мінімальну кількість побічних дій. Похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе як нові речовини з різними спектрами фармакологічної активності.

Мета роботи – дослідити актопротекторну активність серед нових похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу.

Матеріали та методи. Для вивчення актопротекторної активності нових похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу використали групу з 7 білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. Фармакологічну активність вивчали методом примусового плавання.

Досліджувані сполуки, а також еталонний стандарт – Рибоксин® (виробник – Київський вітамінний завод) вводили перорально в дозі 100 мг/кг за 20 хвилин до занурення тварин у воду. Для порівняння використали контрольну групу тварин, які отримували сольовий розчин за 20 хвилин до занурення.

Гравіметричні вимірювання виконали на лабораторних електронних аналітичних вагах моделі ESJ-200-4 (США). Статистичні результати розраховували за допомогою критеріїв Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Уїлка.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216211>

UDC 615.015.11:547.792'367'732

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216211)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 365–370

Key words: triazoles, actoprotective activity, salts, heterocyclic compounds.

*E-mail: 8Safonov@gmail.com

Received: 02.09.2020 // Revised: 08.09.2020 // Accepted: 10.09.2020

Результати. У результаті дослідили актопротекторну активність 22 нових сполук. Установили, що сполуки Ia, IIb, III мають актопротекторну дію. Речовина Ia перевищує препарат порівняння. Найактивніша речовина серед синтезованих солей – калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32 %.

Висновки. Зробили висновки щодо залежності «структура – актопротекторний ефект»: заміна катіона калію на катіон натрію призводить до зниження біологічної активності; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду 4-хлорбензиліденового замісника, або 2,3-диметоксибензиліденового не впливає на актопротекторний ефект; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду бензиліденового радикалу, 3-нітробензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на втому щурів.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, актопротекторна активність, солі, гетероциклічні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 365–370

Исследование актопротекторной активности производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола

А. А. Сафонов

Вопрос усталости достаточно остро стоит перед человечеством. Для того, чтобы больше работать и зарабатывать, люди начинают употреблять различные стимуляторы для борьбы с усталостью, но они имеют целый ряд побочных эффектов. Эта проблема актуальна в странах Азии. Для предотвращения таких осложнений ученые пытаются создать актопротекторы, которые имели бы минимальное количество побочных действий. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя в качестве новых веществ с различными спектрами фармакологической активности.

Цель работы – исследование актопротекторной активности среди новых производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола.

Материалы и методы. Для изучения актопротекторной активности новых производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола использовали группу из 7 белых нелинейных крыс весом 200–260 г. Фармакологическую активность изучали методом принудительного плавания. Исследуемые соединения, а также эталонный стандарт – Рибоксин® (производитель – Киевский витаминный завод) вводили перорально в дозе 100 мг/кг за 20 минут до погружения животных в воду. Для сравнения также использовали контрольную группу животных, получавших солевой раствор за 20 минут до погружения. Гравиметрические измерения проводили на лабораторных электронных аналитических весах модели ESJ-200-4 (США). Статистические результаты рассчитывали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

Результаты. Исследовали актопротекторную активность 22 новых соединений. Установили, что соединения Ia, IIb, III имеют актопротекторное действие. Вещество Ia превышает препарат сравнения. Самым активным веществом среди синтезированных солей является калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32 %.

Выводы. Некоторые выводы сделаны по зависимости «структура – актопротекторный эффект»: замена катиона калия на катион натрия приводит к снижению биологической активности; введение в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду 4-хлорбензиліденового замісника, або 2,3-диметоксибензиліденового не впливає на актопротекторний ефект; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду бензиліденового радикала, 3-нітробензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на усталість крыс.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, актопротекторное действие, соли, гетероциклические соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 365–370

Pharmaceutical industry is developing in accordance with the development of society and technology. Modern people cannot even imagine their lives without medical drugs.

Scientists around the world are competing for the leadership in creating new drugs that reduce fatigue and help athletes increase their speed and improve performance.

1,2,4-triazole molecule is globally used as a foundation to create potential highly active substances [1–4].

The review of scientific literature has proved the absence of verified data on the actoprotective effect of 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives [5–11].

Aim

Correspondingly, the aim of this work is the investigation of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives.

Materials and methods

In order to study the actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives, a group of 7 white nonlinear rats weighing 200–260 g was used.

Pharmacological activity was studied with the method of forced swimming [12]. Loads (10 % of rats' weight) were attached to the tail bases of the animals. After immersing the animals in water for 10 seconds, the swimming time of the laboratory rats before exhaustion was measured (in seconds). Rats were immersed one by one in a large container (water temperature 24–27 °C) with a water level higher than 60 cm. The study compounds, as well as the reference standard – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) were administered orally 20 minutes prior to the immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals that received saline 20 minutes prior to the 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 22 new compounds was investigated.

Compounds Ia, Iib, Iih, have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug.

Some conclusions have been made regarding “structure – actoprotective activity” dependence.

Discussion

The most active substance among the initially synthesized salts is the compound Ia (potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate), which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 % (Table 1,2).

Replacement of potassium cation by sodium cation in the molecule potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate leads to a decrease in biological activity (Fig. 1).

The introduction of morpholine as a cation to the molecule 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate leads to a sharp decrease in the pharmacological effect.

Regarding the actoprotective activity of R-idine-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide, it should be noted that the compounds of this series both increase and reduce the actoprotective effect (Table 3,4).

It should be noted that compounds Iib, Iih, Iij reduce the fatigue of the studied rats and have an actoprotective

effect of 20.31 %, 24.27 % and 16.24 %, respectively. But despite the positive result, these compounds do not surpass the comparison drug riboxin (Fig. 2).

The introduction of 4-chlorobenzylidene substituent (compound Iid) or 2,3-dimethoxybenzylidene (compound Iim) into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect.

Replacement of the above mentioned substituents with 2-chlorobenzylidene (Iic), 4-fluorobenzylidene (Iie), 2-nitrobenzylidene (Iif), 4-hydroxybenzylidene (Iii), 3-bromo-4-fluorobenzylidene (Iii), 3,4-dimethoxybenzylidene (Iio), 3,5-dimethoxybenzylidene (Iip) leads to a moderate actoprotective effect.

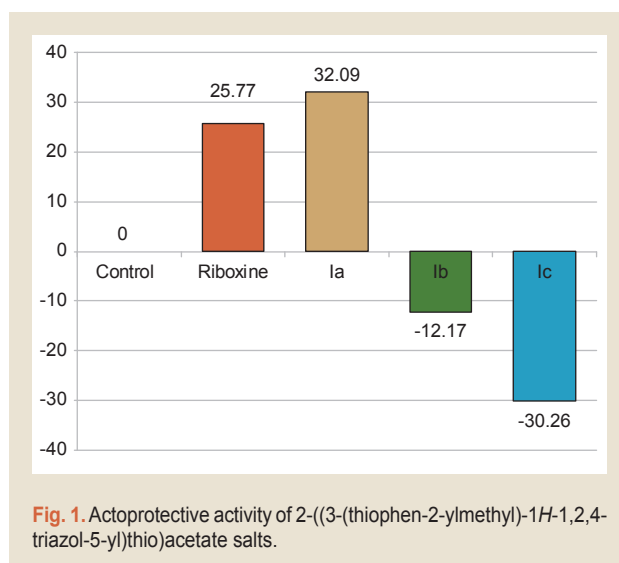
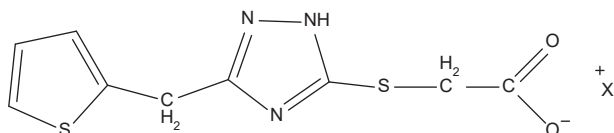


Fig. 1. Actoprotective activity of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate salts.

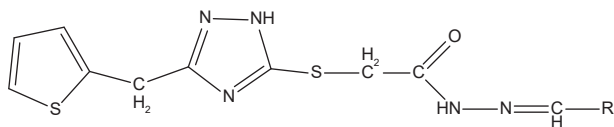
Table 1. “Structure–action” dependence of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetates



Compound	X	Effect
Ia	K	↑
Ib	Na	↓
Ic	morpholine	↓↓

Table 2. Actoprotective activity of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate salts

	mean	std	m	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	ks-test	Shapiro
Control	241.71	40.58	3.38	240	(218.5:264.0)	241.71 ± 3.38	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	304	60.76	5.06	337	(240.0:353.0)	304.0 ± 5.06	25.77	40.42	P < 0.001	P < 0.05
Ia	319.28	103.43	8.61	369	(277.0:389.5)	319.29 ± 8.62	32.09	53.75	P < 0.001	P > 0.05
Ib	212.28	72.99	6.08	190	(174.5:246.5)	212.29 ± 6.08	-12.17	-20.83	P < 0.001	P > 0.05
Ic	168.57	117.73	9.81	100	(97.5:194.5)	168.57 ± 9.81	-30.26	-58.33	P < 0.001	P < 0.01

Table 3. "Structure–action" dependence of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides

Compound	R	Effect
IIa	C ₆ H ₅	↓
IIb	2-Br-C ₆ H ₄	↑↑
IIc	2-Cl-C ₆ H ₄	↑
II d	4-Cl-C ₆ H ₄	↔
IIe	4-F-C ₆ H ₄	↑
II f	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	↑
II g	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	↓
II h	2-OHC ₆ H ₄	↑↑
II i	4-OHC ₆ H ₄	↑
II j	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	↑↑
II k	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	↓
III	3-Br-4-F-C ₆ H ₃	↑
II m	2,3-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	↔
II n	2,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	↓
II o	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	↑
II p	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	↑
II q	3-pyridin	↓↓
II r	5-nitrofurán	↑
II s	tiophen	↓

Table 4. Actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides

	mean	std	m	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	ks-test	Shapiro
Control	245.42	33.69	2.80783	246	(226.0:251.0)	245.43 ± 2.81	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	315.28	66.70	5.55897	292	(278.5:359.5)	315.29 ± 5.56	28,46	18.7	P < 0.001	P > 0.05
II b	295.28	100.97	8.41456	357	(203.0:375.5)	295.29 ± 8.41	20,31	45.12	P < 0.001	P > 0.05
II c	271.28	102	8.49996	262	(210.0:354.0)	271.29 ± 8.5	10,54	06.5	P < 0.001	P > 0.05
II h	305	104.48	8.70744	354	(251.0:368.5)	305.0 ± 8.71	24,27	43.9	P < 0.001	P > 0.05
II r	221.85	108.62	9.05237	180	(158.0:288.0)	221.86 ± 9.05	-9,6	-26.83	P < 0.001	P > 0.05
Control	241.71	40.58	3.38218	240	(218.5:264.0)	241.71 ± 3.38	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	304	60.76	5.06349	337	(240.0:353.0)	304.0 ± 5.06	25,77	40.42	P < 0.001	P < 0.05
II m	237.42	91.71	7.64291	204	(183.5:299.0)	237.43 ± 7.64	-1,77	-15	P < 0.001	P > 0.05
II n	224.42	59.67	4.97304	211	(197.0:251.5)	224.43 ± 4.97	-7,15	-12.08	P < 0.001	P > 0.05
II p	260.85	46.82	3.90199	266	(219.0:301.0)	260.86 ± 3.9	7,92	10.83	P < 0.001	P > 0.05
Control	241	52.83	4.40276	253	(228.0:266.5)	241.0 ± 4.4	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	310.42	41.69	3.44	317	(277.0:348.0)	310.43 ± 3.47	28,81	25.3	P < 0.001	P > 0.05
II d	245.57	75.91	6.32618	260	(197.5:299.5)	245.57 ± 6.33	01,9	2.77	P < 0.001	P > 0.05
II g	199.71	95.35	7.94596	183	(121.5:265.5)	199.71 ± 7.95	-17,13	-27.67	P < 0.001	P > 0.05

Cont. of Table 4.

	mean	std	m	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	ks-test	Shapiro
Ili	267.57	115.66	9.63883	335	(195.5:340.5)	267.57 ± 9.64	11,03	32.41	P < 0.001	P < 0.05
Ilj	280.14	111.57	9.29785	292	(193.0:372.5)	280.14 ± 9.3	16,24	15.42	P < 0.001	P > 0.05
Ilo	264.14	111.32	9.27667	290	(160.5:341.0)	264.14 ± 9.28	9,6	14.62	P < 0.001	P > 0.05
Control	250.14	33.78	2.81548	252	(233.0:258.5)	250.14 ± 2.82	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	318.42	60.19	5.01591	312	(283.0:354.0)	318.43 ± 5.02	27,3	23.81	P < 0.001	P > 0.05
Ila	233.85	73.78	6.14908	244	(199.0:282.0)	233.86 ± 6.15	-6,51	-3.17	P < 0.001	P > 0.05
Ile	272.57	95.88	7.99042	253	(210.0:354.0)	272.57 ± 7.99	8,97	0.4	P < 0.001	P > 0.05
Ilf	268.42	93.92	7.82681	270	(189.5:332.0)	268.43 ± 7.83	7,31	7.14	P < 0.001	P > 0.05
Ilk	220.42	118.89	9.90824	211	(111.5:324.5)	220.43 ± 9.91	-11,88	-16.27	P < 0.001	P > 0.05
Ill	283.57	109.30	9.10889	277	(225.0:379.0)	283.57 ± 9.11	13,36	9.92	P < 0.001	P > 0.05
Ilq	158.42	42.66	3.55573	160	(135.5:178.0)	158.43 ± 3.56	-36,66	-36.51	P < 0.001	P > 0.05
Ils	269.57	112.85	9.46	293	(175.5:363.0)	269.57 ± 9.4	7,77	16.27	P < 0.001	P > 0.05

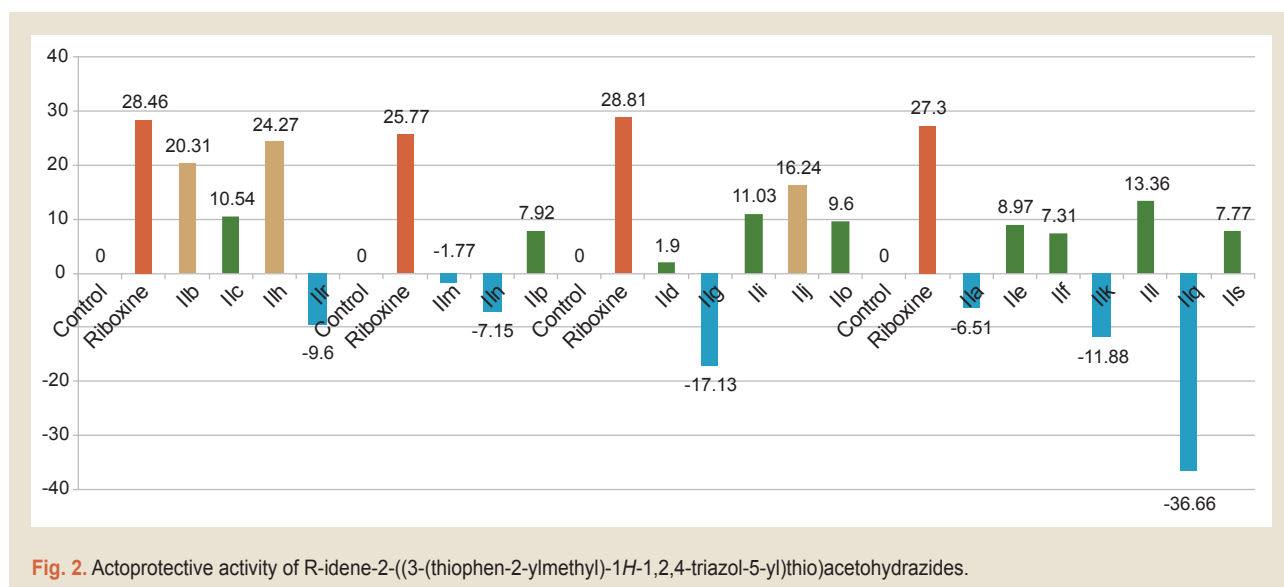


Fig. 2. Actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides.

The introduction of benzylidene substituent (compound IIa), 3-nitrobenzylidene (compound IIg), 4-dimethylamino-benzylidene (IIk), 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue of rats, and the introduction of pyridin-3-ylmethylene radicals greatly reduces the actoprotective effect.

Conclusions

As a result, the actoprotective activity of 22 new compounds was investigated.

Compounds Ia, IIb, IIh have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug.

The most active substance among the initially synthesized salts is the potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-

triazol-5-yl)thio)acetate, which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 %. Some conclusions are drawn regarding “structure – actoprotective effect” dependence:

- replacement of potassium cation by sodium cation leads to a decrease in biological activity;
- introduction of 4-chlorobenzylidene substituent or 2,3-dimethoxybenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect;
- introduction of benzylidene substituent, 3-nitrobenzylidene, 4-dimethylaminobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue of rats.

Funding

The research is carried out in the framework of the research activities of Zaporizhzhia State Medical University “Synthesis, physicochemical

and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective activity", state registration number 0118U007143.

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

Information about author:

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

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

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

References

- [1] El-Wahab, H., Hamdy, A.-R. M., Gamal-Eldin, S. A., & El-Gendy, M. A. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540-552.
- [2] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyi, Yu. M. (2016). Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporizhzhia*. [in Ukrainian].
- [3] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*, 10(1), 26-30.
- [4] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 105-109. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122126>
- [5] Wu, J. W., Yin, L., Liu, Y. Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383-388. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.036>
- [6] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Bräse, S., & Nieger, M. (2019). Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *ChemistrySelect*, 4(2), 465-468. <https://doi.org/10.1002/slct.201802870>
- [7] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macías, M. A. (2019). Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 75(Pt 3), 359-371. <https://doi.org/10.1107/S2053229619002572>
- [8] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh(propanovykh), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoynykh kyslot ta yikh soli [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71115>
- [9] Tang, Y., Yu, F., Huang L., & Hu, Z. (2019). The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. <https://doi.org/10.1002/jcla.22644>
- [10] Pillai, R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armaković, S., Armakovic, S., 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>
- [11] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-iltio) atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)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>
- [12] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical research of medicinal products]. Kyiv: Avitsena.



Визначення термодинамічних параметрів морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та його домішок в умовах оберненофазової хроматографії

Б. О. Варинський*

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

Дослідження термодинамічних параметрів утримання дає можливість оптимізувати процес розділення у хроматографії, а також з'ясувати характер взаємодії аналітів зі стаціонарною фазою.

Мета роботи – встановлення залежності коефіцієнта ємності від температури для 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та розрахунок ентальпії перенесення цих речовин із рухомої фази у стаціонарну.

Матеріали та методи. Високоєфективна рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity. Субстанції 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм. Температура колонки – 40 °С. Рухома фаза складалася з води (0,1 % HCOOH) та ацетонітрилу (0,1 % HCOOH) (95:5).

Результати. Визначили значення часу утримання для речовин при температурах від 30 °С до 70 °С і використовували для розрахунку коефіцієнтів ємності *k*. За методом найменших квадратів розраховували рівняння лінійної залежності $\ln k$ від $1/T$. За рівнянням Вант-Гоффа розраховували ентальпії перенесення речовин.

Висновки. Встановили стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну для 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. Виявили: що сполуки, що дослідили, мають негативне значення ентальпії перенесення. Це показує переважний перехід речовин із мобільної фази в нерухому.

Ключові слова: ентальпія, високоєфективна рідинна хроматографія, активні фармацевтичні інгредієнти.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 371–377

Determination of thermodynamic parameters of morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and its impurities in conditions of reverse phase chromatography

B. O. Varynskyi

The study of thermodynamic retention parameters helps to optimize the separation process in chromatography, and it is also possible to determine the nature of the interaction of analytes with the stationary phase.

The aim of the work – study the dependence of the capacity factor on temperature for 5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and calculation of enthalpy of transfer of substances from mobile to stationary phase.

Materials and methods. High performance liquid chromatographic system Agilent 1260 Infinity. Substances 5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate. Zorbax SB-C18 column; 30 mm × 4.6 mm; 1.8 μm. The column temperature was 40 °C. The mobile phase consisted of water (0.1% HCOOH) and acetonitrile (0.1% HCOOH) (95:5).

Results. The retention time values for substances at temperatures from 30 °C to 70 °C were determined and used to calculate the capacity factors *k*. The least squares method was used to calculate the equation of the linear dependence of $\ln k$ on $1/T$. The enthalpies of transfer of substances were calculated according to the Vant-Goff equation.

Conclusions. Standard enthalpies of transfer of analytes from mobile phase to stationary phase for 5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate. We observe that the test compounds have a negative value of the enthalpy of transfer. This shows the predominant transition of substances from the mobile phase to the stationary one.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216212>

UDC 544.3:547.792]:543.544.5.068.7

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216212](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216212)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 371–377

Key words: enthalpy, high performance liquid chromatography, active pharmaceutical ingredients.

*E-mail: varinskyi@zsmu.zp.ua

Received: 07.09.2020 // Revised: 28.09.2020 // Accepted: 30.09.2020

Key words: enthalpy, high performance liquid chromatography, active pharmaceutical ingredients.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 371–377

Определение термодинамических величин морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата и его примесей в условиях обращеннофазовой хроматографии

Б. А. Варинский

Исследование термодинамических параметров удерживания помогает оптимизировать процесс разделения в хроматографии, а также оценить характер взаимодействия аналитов со стационарной фазой.

Цель работы – установление зависимости коэффициента емкости от температуры для 5-(пиридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион, морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата и расчет энтальпии переноса указанных веществ из подвижной фазы в стационарную.

Материалы и методы. Высокоэффективная жидкостно-хроматографическая система Agilent 1260 Infinity. Субстанции 5-(пиридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион, морфолиний 2-(5-(пиридинил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата. Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм. Температура колонки – 40 °С. Подвижная фаза состояла из воды (0,1 % HCOOH) и ацетонитрила (0,1 % HCOOH) (95: 5).

Результаты. Определили значение времени удержания для веществ при температурах от 30 °С до 70 °С и использовали для расчета коэффициентов емкости k . По методу наименьших квадратов рассчитали уравнение линейной зависимости $\ln k$ от $1/T$. По уравнению Вант–Гоффа рассчитаны энтальпии переноса веществ.

Выводы. Установлены стандартные энтальпии переноса аналитов из подвижной фазы в стационарную для 5-(пиридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона, морфолиний 2-(5-(пиридинил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата. Отмечено, что исследуемые соединения имеют отрицательные значения энтальпии переноса. Это показывает преимущественный переход веществ из подвижной фазы в неподвижную.

Ключевые слова: энтальпия, высокоэффективная жидкостная хроматография, активные фармацевтические ингредиенты.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 371–377

Похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолу викликають чимале зацікавлення дослідників, які займаються пошуком нових біологічно активних речовин, що характеризуються різними видами біологічної активності. Наш інтерес стосується активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) нового ветеринарного лікарського засобу Авесстим [1], що має протизапальну, антиоксидантну, детоксикаційну, імуномодельовальну і гепатопротекторну дію.

Розроблення методик визначення АФІ має велике значення, адже вони необхідні для підтвердження якості готових лікарських засобів і субстанції, виявлення фальсифікованих препаратів і продукції, яка зберігалася в неналежних умовах. Методики використовують для дослідження адсорбції, метаболізму та екскреції, а також для визначення залишкових кількостей АФІ в сільськогосподарській продукції.

Передовими методами аналізу, що використовуються для цього, є хроматографічні та хромато-мас-спектрометричні методи, як-от високоефективна рідинна хроматографія з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією. Раніше запропонували високоефективну рідинно-хроматографічну методику для визначення залишкових кількостей названого активного фармацевтичного інгредієнта в яйцях птиці [2].

Для оптимізації хроматографічних умов досліджують вплив різних факторів на утримання речовин. Температура – один з інструментів керування хроматографічними процесами. Вона впливає на селективність хроматографічної системи, а також надає багато інших переваг [3].

Дослідження термодинамічних параметрів утримання допомагає оптимізувати процес розділення у хроматографії, а також дає змогу з'ясувати характер взаємодії аналітів зі стационарною фазою. Такі розрахунки допомагають характеризувати та порівнювати колонки. Позитивна адсорбція зазвичай характеризується зменшенням ентальпії, тому підвищення температури зменшує утримання аналітів на сорбентах [4,5].

Мета роботи

Встановлення залежності коефіцієнта ємності від температури для піридин-4-гідразиду, 5-(піридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону, морфолиний 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і розрахунок ентальпії перенесення цих речовин із рухомої фази у стаціонарну.

Матеріали і методи дослідження

Хроматографічне обладнання. Високоефективна рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity, що складалася з дегазатора (Agilent Technologies, Japan), бінарного насоса (Agilent Technologies, Germany), автосамплера (Agilent Technologies, Germany), термостата колонки (Agilent Technologies, Germany), діодно-матричного детектора (Agilent Technologies, Germany). Програмне забезпечення – OpenLAB CDS.

Хроматографічні умови. Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм. Температура колонки – 40 °С. Рухома фаза складалася з води (0,1 % HCOOH) та аце-

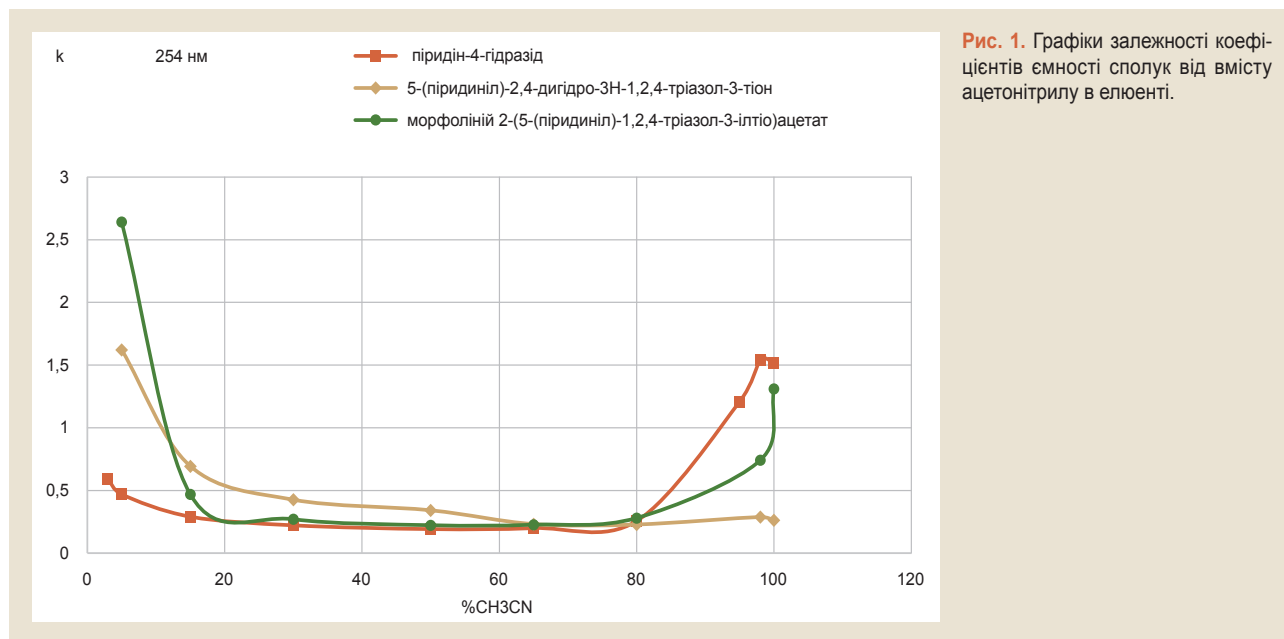


Рис. 1. Графіки залежності коефіцієнтів ємності сполук від вмісту ацетонітрилу в елюенті.

тонітрилу (0,1 % HCOOH) (95:5). Швидкість потоку – 0,4 мкл/мл. Довжина хвилі діодно-матричного детектора – 244 нм. Об'єм, що інжектують, – 5 мкл.

Реактиви. 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат синтезували на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ, структура підтверджена під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О. І. Панаценка [1].

Піридин-4-гідразид кваліфікації «хч» придбали в компанії «Укроргсинтез».

Пристрій Direct Q 3UV (Millipore, Molsheim, France) використовували для виготовлення води високої чистоти (18 MΩ, 25 °C). Ацетонітрил кваліфікації HPLC Super Gradient (Avantor Performance Materials Poland S.A., Poland), метанова кислота кваліфікації «For analysis» (98 %) (AppliChem GmbH, Germany).

Виготовлення розчинів. Виготовили розчини морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату з концентрацією 0,1 % у воді. Розчин 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону готували з концентрацією 0,1 % в диметилсульфоксиді.

Визначення залежності утримання від температури. Хроматографували розчини кожної речовини при різних температурах від 30 °C до 70 °C із кроком у 5 °C.

Результати

Раніше дослідили залежність хроматографічного утримання від вмісту ацетонітрилу для піридин-4-гідразиду, 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату при 40 °C [6–8]. Побудували графіки залежності коефіцієнта ємності від відсоткового вмісту ацетонітрилу із використанням цих даних (рис. 1).

Максимальне розділення між речовинами при найбільшому утриманні спостерігали при 5 % ацетонітрилу (рис. 2).

Для визначення термодинамічних параметрів перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну спочатку необхідно визначити коефіцієнт ємності:

$$k = \frac{(t_r - t_0)}{t_0} = \frac{v_s}{v_m}, \quad (1)$$

де t_r – час утримання, t_0 – «мертвий» час утримання (час виходу компонента, що не утримується на колонці, або час перебування несорбованої речовини у хроматографі), v_s/v_m – відношення кількості речовини (моль) аналіту у стаціонарній фазі до кількості речовини (моль) аналіту в мобільній фазі.

Відношення об'ємів рухомої фази до стаціонарної фази позначили як β :

$$\beta = \frac{V_M}{V_S}, \quad (2)$$

Рівняння константи рівноваги перенесення речовини з мобільної фази в нерухому:

$$K = \frac{[A]_s}{[A]_m} = \frac{v_s}{v_m} \times \frac{V_M}{V_S} = k \times \beta, \quad (3)$$

Рівняння Вант-Гоффа відоме із фахової літератури [3]:

$$\ln K = - \frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \quad (4)$$

$$\ln (k \times \beta) = - \frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \quad (5)$$

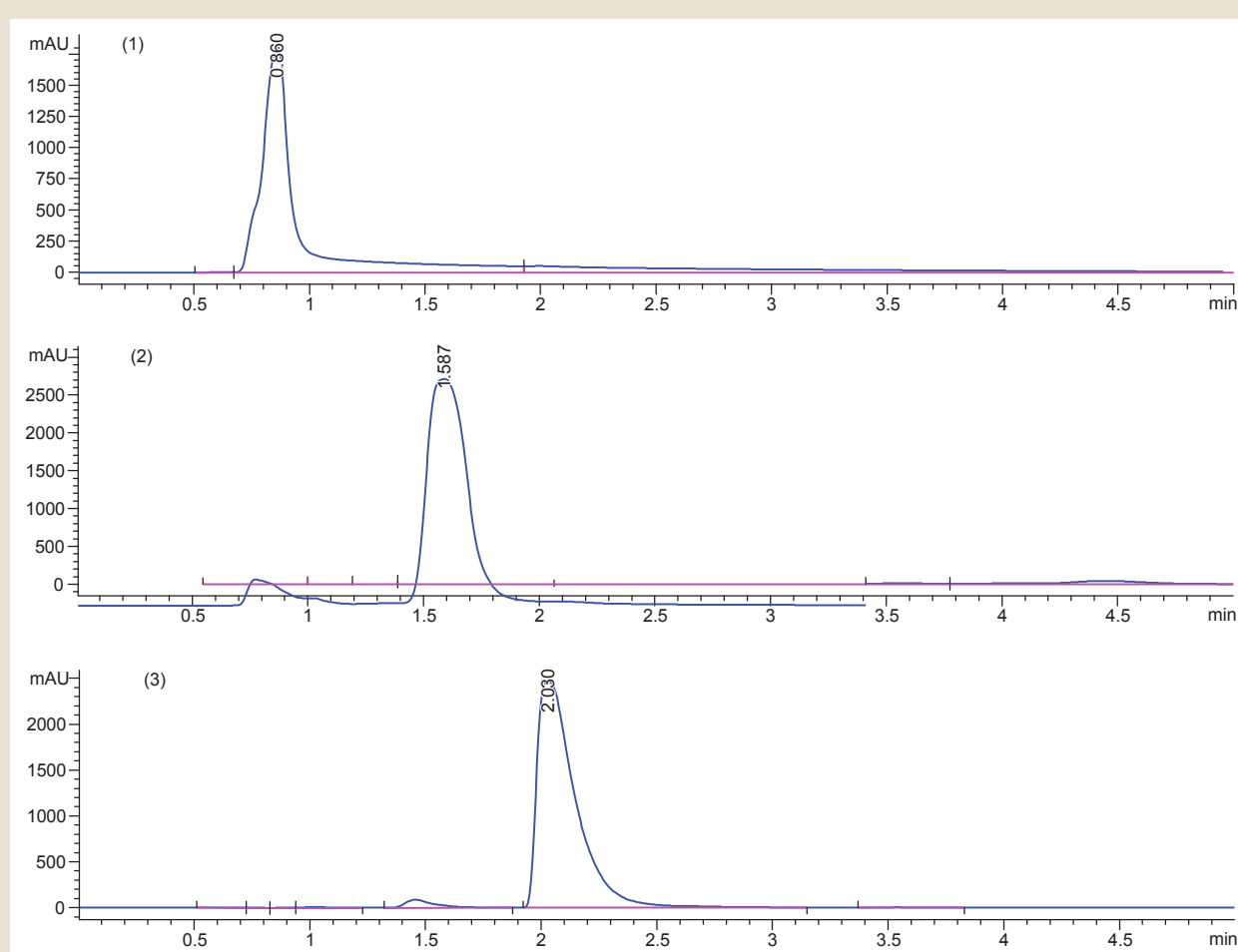


Рис. 2. Хроматограми піридин-4-гідразиду (1), 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2), морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3).

Виходячи із рівняння (5), отримали рівняння (6):

$$\ln k = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} - \ln \beta, \quad (6)$$

Це рівняння привели до лінійної форми:

$$y = mx + b, \quad (7)$$

де $y = \ln k$, $x = 1/T$, $m = -\Delta H^0/R$, $b = \Delta S^0/R - \ln \beta$.

Далі дослідили залежність коефіцієнта ємності від температури для кожної речовини. На підставі цього визначили ентальпію перенесення речовин із рухомої фази в нерухому.

Вплив температури на хроматографічне утримання морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату наведено на рис. 3а і 3б. При взаємодії з метановою кислотою елюента сіль утворює кислотну форму активного фармацевтичного інгредієнта, тому фактично хроматограми, що наведені на рис. 3а і 3б, відповідають кислоті.

Значення «мертвого» часу утримання визначали за часом утримання компонента KNO_3 , який не утримується. Його значення дорівнювало 0,6 хв.

Середні значення часу утримання для речовин при температурах від 30 °С до 70 °С використовували для розрахунку коефіцієнтів ємності k .

За методом найменших квадратів у програмі Microsoft Excel розрахували рівняння лінійної залежності $\ln k$ від $1/T$ (табл. 1).

Для розрахунку стандартної ентальпії переносу аналіту з рухомої фази у стаціонарну використали кутовий коефіцієнт m рівняння лінійної залежності (табл. 2):

$$\Delta H^0 = -m \times R, \quad (7)$$

Обчислення для 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону:

$$\Delta H = -1379,1 \times 8,31 = -11,46 \text{ кДж/моль}$$

Для морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату:

$$\Delta H = -1942,1 \times 8,31 = -16,14 \text{ кДж/моль}$$

Для піридин-4-гідразиду:

$$\Delta H = -725,71 \times 8,31 = -6,031 \text{ кДж/моль}$$

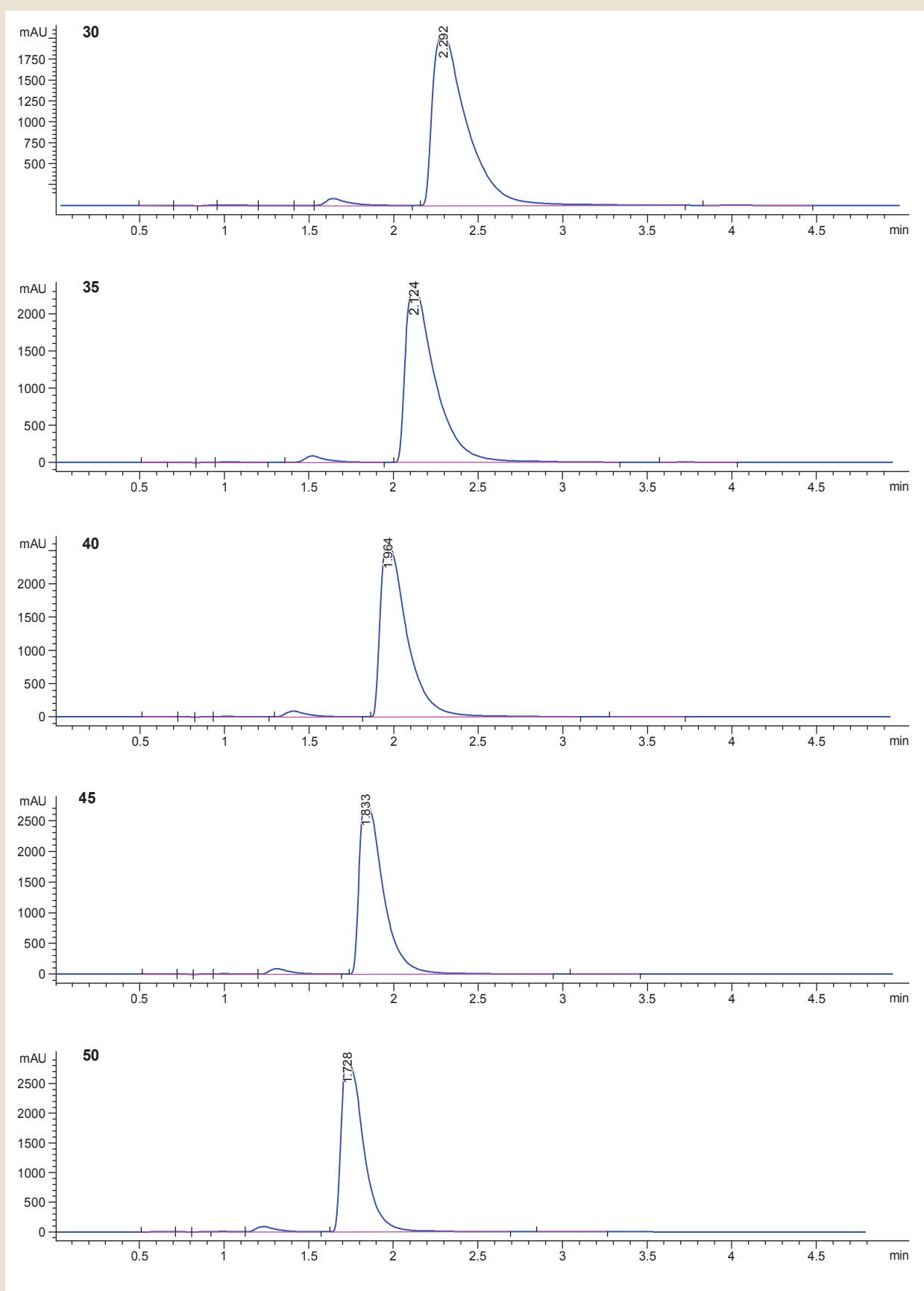


Рис. 3а. Хроматограми морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату при різних значеннях температури (30–50 °С).

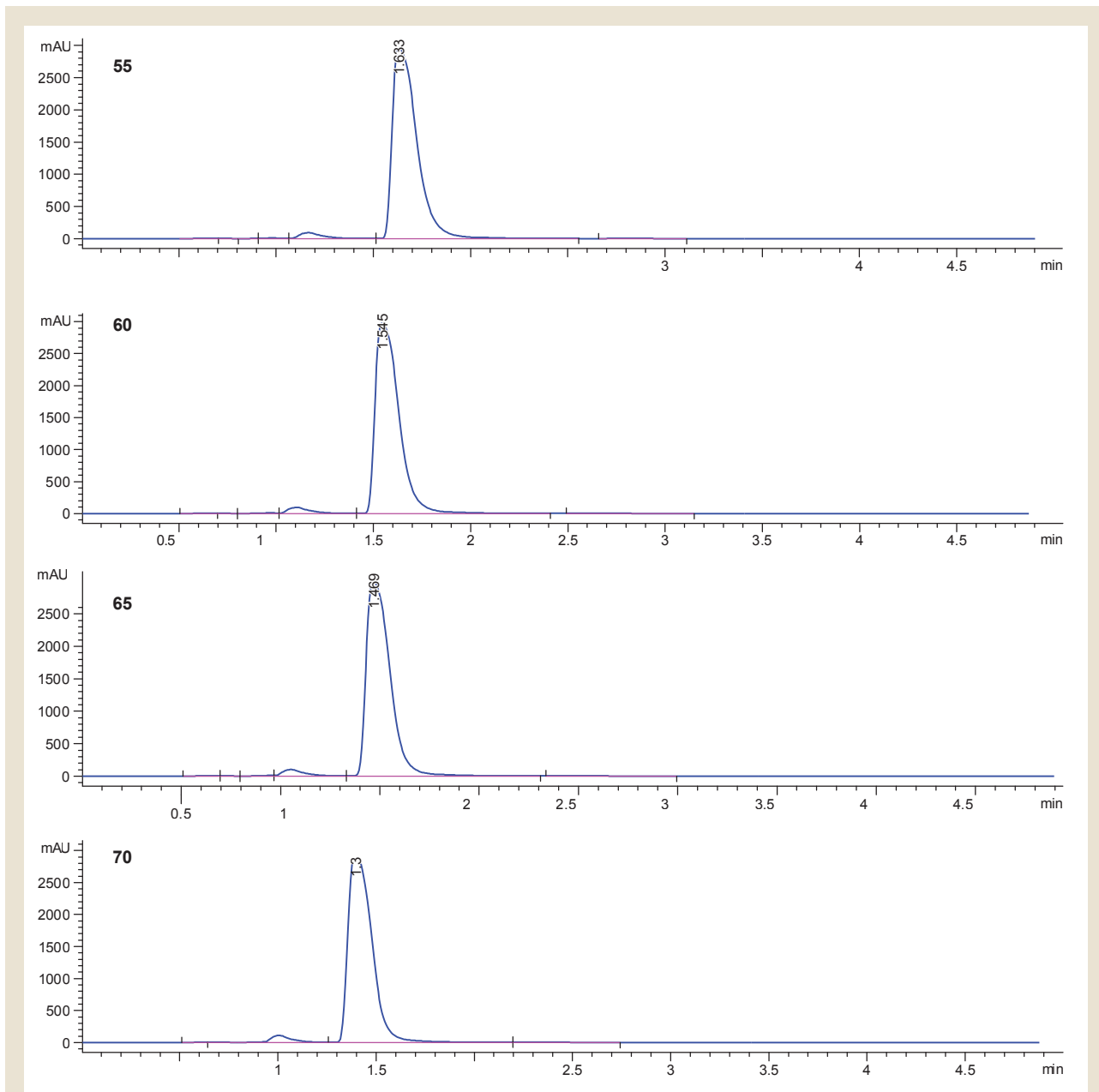


Рис. 36. Хроматограми морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетату при різних значеннях температури (55–70 °С).

Таблиця 1. Рівняння лінійної залежності lnk від 1/T, де $y = 1/T$, $x = \ln k$

№ з/п	Речовина	Рівняння	R^2	Стандартна похибка регресії, S
1	5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон	$y = 1379,11x - 3,94$	0,9971	0,01035
2	морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетат	$y = 1942,0x - 5,370$	0,9997	0,004834
3	піридин-4-гідрозид	$y = 725,71x - 3,162$	0,9935	0,008249

Таблиця 2. Стандарти ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну

№ з/п	Речовина	ΔH° , кДж/моль
1	5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон	-11,46
2	морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетат	-16,14
3	піридин-4-гідрозид	-6,031

Обговорення

Виявили, що ентальпії перенесення для всіх речовин (табл. 2) є негативними, що означає вивільнення теплоти під час адсорбції на оберненофазовому сорбенті при такому складі елюента. Отже, переважає перехід із рухомої фази у стаціонарну. Це відповідає тому, що ці речовини добре утримуються на оберненофазовому сорбенті.

Висновки

1. Встановили стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну для піридин-4-гідразиду, 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на колонці Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм при 5 % вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі.

2. Сполуки, що дослідили, мають негативне значення ентальпії перенесення. Це показує переважний перехід речовин із мобільної фази в нерухому.

Подяка

Автор вдячний Запорізькому державному медичному університету й особисто ректору Запорізького державного медичного університету Юрію Михайловичу Колеснику за можливість виконання досліджень у лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках бюджетної науково-дослідної теми МОЗ України № 0120U101650.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Варинський Б. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Varynskyi B. O., PhD, Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Варинский Б. А., канд. фарм. наук, доцент каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис... д-ра фармац. наук: 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2005. 412 с.
- [2] Разработка и валидация методики определения активного ингредиента препарата «Авестим» в яйцах птицы / Б. А. Варинский, В. В. Парченко, Е. Г. Кныш и др. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2017. № 2. С. 10-17.
- [3] Elevated Temperatures in Liquid Chromatography. Part I: Benefits and Practical Considerations / D. S. Jensen, T. Teutenberg, J. Clark, M. R. Linford. *Lc Gc Europe*. 2013. Vol. 26, Iss. 2. P. 78-85.

- [4] Elevated Temperatures in Liquid Chromatography. Part II: Basic Thermodynamics of Elevated-Temperature LC, Including the van 't Hoff Relationship / D. S. Jensen, T. Teutenberg, J. Clark, M. R. Linford. *Lc Gc North America*. 2012. Vol. 30, Iss. 11. P. 992-998.
- [5] Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part III: A Closer Look at the van 't Hoff Equation / D. S. Jensen, T. Teutenberg, J. Clark, M. R. Linford. *LCGC North America*. 2012. Vol. 30, Iss. 12. P. 1052-1057.
- [6] Варинський Б. О. Дослідження характеристик утримування ряду гідразидів карбонових кислот і гідразинкарботіоамідів, вихідних речовин при синтезі субстанцій для виготовлення лікарських засобів методом ВЕРХ-УФ-ЕСІ-МС. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. Вип. 43. С. 320-330.
- [7] Варинський Б. О. Вивчення методом ВЕРХ-ДМД-МС закономірностей утримування ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів – налівпродуктів в синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фармаком*. 2016. № 1. С. 32-40.
- [8] Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ/ДМД-МС / Б. О. Варинський, Є. Г. Кныш, В. В. Парченко та ін. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, № 4. С. 68-75.

References

- [1] Panasenko, O. I. (2005). Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu (Dis. dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physicochemical and biological properties of amino- and thioderivatives of 1,2,4-triazole (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University. [in Ukrainian].
- [2] Varinskii, B. A., Parchenko, V. V., Knysh, Ye. G., Panasenko, A. I., & Kaplaushenko, A. G. (2017). Razrabotka i validatsiya metodiki opredeleniya aktivnogo ingredienta preparata "Avestim" v yaitsakh ptitsy [Development and validation of a method for determining the active ingredient of the drug "Avestim" in poultry eggs]. *Azerbaidzhanskii farmatsevticheskii i farmakoterapevticheskii zhurnal*, (2), 10-17. [in Russian].
- [3] Jensen, D. S., Teutenberg, T., Clark, J., & Linford, M. R. (2013). Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part I: Benefits and Practical Considerations. *Lc Gc Europe*, 26(2), 78-85.
- [4] Jensen, D. S., Teutenberg, T., Clark, J., & Linford, M. R. (2012). Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part II: Basic Thermodynamics of Elevated-Temperature LC, Including the van 't Hoff Relationship. *Lc Gc North America*, 30(11), 992-998.
- [5] Jensen, D. S., Teutenberg, T., Clark, J., & Linford, M. R. (2012). Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part III: A Closer Look at the van 't Hoff Equation. *Lc Gc North America*, 30(12), 1052-1057.
- [6] Varynskyi, B. O. (2015). Doslidzhennia charakterystyk utrymuvannia riadu hidrazydiv karbonovykh kyslot i hidrazynokarbotioamidiv, vykhidnykh rechovyn pry syntezi substansii dlia vyhotovlennia likarskykh zasobiv metodom VERH-UF-ESI-MS. [Investigation of the retention characteristics of a number of hydrazides of carboxylic acids and hydrazinocarbothioamides, starting materials in the synthesis of substances for the manufacture of drugs by HPLC-UV-ESI-MS]. *Problemy viiskovo-medychnoi akademii*. 43, 320-330. [in Ukrainian].
- [7] Varynskyi, B. O. (2016). Vyvchennia metodom VERH-DMD-MS zakonimirostei utrymuvannia riadu 1,2,4-triazol-3-tioniv – napivproduktiv v syntezi aktyvnykh farmatsevtichnykh ingrediientiv [Study by HPLC-DMD-MS of retention patterns of a number 1,2,4-triazole-3-thions – intermediates in the synthesis of active pharmaceutical ingredients]. *Farmakom*. (1), 32-40. [in Ukrainian].
- [8] Varynskyi, B. O., Knysh, Ye. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Vyvchennia zakonimirostei utrymuvannia potentsiinykh likarskykh substansii riadu 1,2,4-triazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yih solei metodom VERH/DMD-MS [The study of retention regularities for the potential drug substances of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts series by the method of HPLC/DAD-MS]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13(4), 68-75. [in Ukrainian].



Щодо стандартизації гліцину та тіотріазоліну в модельній суміші методом вискоєфективної рідинної хроматографії

О. В. Хромильова ^{*A,C,D,F}, М. О. Авраменко ^{B,D,E}, Г. Р. Німенко ^D, Е. Ю. Гура ^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

Щороку в Україні трапляється майже 150 000 інсультів, понад 100 000 людей помирають від порушень кровотоку в мозку. Тому актуальним завданням сучасної фармації є створення нових вискоєфективних лікарських засобів для терапії цих патологій. Отже, доцільне й актуальне створення нового комбінованого препарату, до складу якого входять гліцин (нейропротектор) і тіотріазолін (антиоксидант). Для нового комбінованого лікарського засобу у формі таблеток необхідно розробити методи стандартизації.

Нині для стандартизації діючих речовин у комбінованих лікарських засобах доцільно застосовувати нові, чутливіші методи аналізу, зокрема вискоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Мета роботи – розроблення методики стандартизації гліцину та тіотріазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували сертифіковані субстанції гліцину та тіотріазоліну. Дослідження здійснили, використовуючи хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu. Застосували колонку Hypersil ODS-C18-5u, 4,6 × 250 мм, діаметр часток – 5 мкм; елюент: водний розчин 3,4 г/л Bu_4NHSO_4 та 0,05 % трифтороцтової кислоти; швидкість рухомої фази – 1 мл/хв; аналітична довжина хвилі детектора – 220 нм; об'єм проби – 20 мкл.

Результати. У лабораторних умовах виготовили 6 серій модельної суміші гліцину та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1. По черзі хроматографували розчин випробування і розчин робочого стандартного зразка, отримуючи не менше ніж три хроматограми для кожного розчину. Встановили, що вміст гліцину в модельній суміші – від 198,46 мг до 201,11 мг, а тіотріазоліну – від 49,59 мг до 50,86 мг. Отже, за вмістом діючих речовин серія модельної суміші гліцину та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 відповідає вимогам ДФУ.

Висновки. Під час досліджень розробили методику стандартизації діючих речовин гліцину та тіотріазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Розроблена методика є відтворюваною і точною, після валідації її можна застосовувати під час стандартизації діючих речовин у лікарських формах.

Ключові слова: гліцин, тіотріазолін, ВЕРХ, інсульт, церебропротектори.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 378–382

Regarding the standardization of glycine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

O. V. Khromylova, M. O. Avramenko, H. R. Nimenko, E. Yu. Hura

There are about 150 thousand strokes and more than 100 thousand people die from brain blood flow disorders every year in Ukraine. Therefore, the urgent task of modern pharmacy is to create new highly effective drugs for the treatment of these pathologies. Thus, the creation of a new combined drug, which includes glycine-neuroprotector and thiotriazoline-antioxidant, today is appropriate and relevant. It is necessary to develop standardization methods for a new combination drug, in the form of tablets. Today, it is advisable to use new, more sensitive methods of analysis, as high-performance liquid chromatography for the standardization of active substances in combined drugs.

The aim of the work is to develop a method of standardization of glycine and thiotriazoline in the model mixture by HPLC.

Materials and methods. Certified glycine and thiotriazoline substances were used in the studies. The research was performed using a chromatograph model LC-20 Prominence Shimadzu. It was used column Hypersil ODS-C18-5u, 4.6 × 250 mm, particle diameter 5 μm; eluent: aqueous solution of 3.4 g/l Bu_4NHSO_4 and 0.05 % trifluoroacetic acid; mobile phase velocity: 1 ml/min; analytical wavelength of the detector: 220 nm; sample volume: 20 μl.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216213>

UDC 615.31'466.22'792.074:543.544.5.068.7

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216213](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216213)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 378–382

Key words: glycine, thiotriazoline, HPLC, stroke, cerebroprotectors.

*E-mail: hromylova.olga@gmail.com

Received: 02.07.2020 // Revised: 04.08.2020 // Accepted: 06.08.2020

Results. Six series of a model mixture of glycine and thiotriazoline in ratio 4 : 1 were produced in the laboratory. The test solution and the working standard sample solution were chromatographed alternately to obtain at least three chromatograms for each solution. It was established: the content of glycine in the model mixture was in the range from 198.46 mg to 201.11 mg, and thiotriazoline – from 49.59 mg to 50.86 mg. Thus, the investigated series of the model mixture of glycine and thiotriazoline in ratio 4:1 were conformed to the requirements of HFC.

Conclusions. In the research, we have developed a method of standardization of the active substances of glycine and thiotriazoline in the model mixture by HPLC. The developed technique was reproducible, accurate and in the future, after its validation, can be used for standardization of active substances in dosage forms.

Key words: glycine, thiotriazoline, HPLC, stroke, cerebroprotectors.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 378–382

Стандартизация глицина и тиотриазолина в модельной смеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

О. В. Хромылёва, Н. О. Авраменко, А. Р. Нименко, Э. Ю. Гура

Ежегодно в Украине происходит около 150 000 инсультов, более 100 000 человек умирают от нарушений кровотока в мозге. Поэтому создание новых высокоэффективных лекарственных средств для терапии этих патологий – актуальная задача современной фармации. Таким образом, целесообразно и актуально создание нового комбинированного препарата, в состав которого входят глицин (нейропротектор) и тиотриазолин (антиоксидант). Для нового комбинированного лекарственного средства в виде таблеток необходимо разработать методы стандартизации. Для стандартизации действующих веществ в комбинированных лекарственных средствах целесообразно применять новые, более чувствительные методы анализа, в частности высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

Цель работы – разработка методики стандартизации глицина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. В исследованиях использовали сертифицированные субстанции глицина и тиотриазолина. Исследования провели с использованием хроматографа модели LC-20 Prominence Shimadzu. Использовали колонку Hypersil ODS-C18-5u, 4,6 × 250 мм, диаметр частиц – 5 мкм; елюент: водный раствор 3,4 г/л Bu₄NHSO₄ и 0,05 % трифторуксусной кислоты, скорость подвижной фазы – 1 мл/мин; аналитическая длина волны детектора – 220 нм; объем пробы – 20 мкл.

Результаты. В лабораторных условиях изготовили 6 серий модельной смеси глицина и тиотриазолина в соотношении 4:1. Попеременно хроматографировали исследуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца, получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора. Установлено, что содержание глицина в модельной смеси – от 198,46 мг до 201,11 мг, а тиотриазолина – от 49,59 мг до 50,86 мг. Таким образом, по содержанию действующих веществ исследуемая серия модельной смеси глицина и тиотриазолина в соотношении 4:1 соответствует требованиям ГФУ.

Выводы. В ходе исследований разработана методика стандартизации действующих веществ глицина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ. Разработанная методика воспроизводима и точна, после валидации ее можно применять при стандартизации действующих веществ в лекарственных формах.

Ключевые слова: глицин, тиотриазолин, ВЭЖХ, инсульт, церебропротекторы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 378–382

Щороку в Україні трапляється майже 150 000 інсультів, понад 100 000 людей помирають від порушень кровотоку в мозку. Більшість людей, які вижили після інсульту, протягом усього життя відчують його фізичні, когнітивні, психічні й соціально-економічні наслідки, що зумовлює величезний тягар цієї хвороби для сімей, громад і держави. Тому актуальним завданням сучасної фармации є створення нових високоефективних лікарських засобів для лікування цих патологій.

Гліцин як нейропротектор – препарат, що захищає від розвитку ішемічного каскаду в межах терапевтичного вікна. Численні дослідження показали здатність амінокислоти гліцину оберігати тканини при гіпоксії, інтоксикації або реперфузії [1]. Встановлено, що одночасне застосування нейрометаболічних церебропротекторів (препарати базової терапії) з антиоксидантами в більшості випадків потенціують терапевтичну дію основної діючої речовини [2,3].

Одним із відомих вітчизняних антиоксидантів є тиотриазолін, який характеризується антиоксидантною, мембра-

ностабілізуючою, протиішемічною, антиаритмічною, імунотропною, протизапальною, гепатопротекторною, кардіопротективною діями. Отже, доцільним і своєчасним є створення нового комбінованого препарату, до складу якого входять гліцин і тиотриазолін [4–6].

Для нового комбінованого лікарського засобу запропонована та створена раціональна лікарська форма – таблетки. Для створених комбінованих таблеток необхідно розробити методи стандартизації. Для стандартизації діючих речовин, що входять до складу готових лікарських форм, доцільно застосовувати нові, чутливіші методи аналізу, зокрема високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Цей метод привернув нашу увагу та дав можливість здійснити одночасну стандартизацію діючих речовин в одній наважці [7–10].

Мета роботи

Розроблення методики стандартизації гліцину та тиотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували сертифіковані субстанції гліцину («Sigma-Aldrich», партія 101-1303008) та тіотріазоліну (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117). Дослідження здійснили, використовуючи хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu в такій комплектації: два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20A, детектор SPD-20AV, термостат СТО-20А, системний контролер CBM-20 ALITE. Використовували колонку Hypersil ODS-C18-5 μ , 4,6 \times 250 мм, діаметр часток – 5 мкм; елюент: водний розчин 3,4 г/л В₄NH₄SO₄ та 0,05 % трифтороцтової кислоти; швидкість рухомої фази – 1 мл/хв; аналітична довжина хвилі детектора – 220 нм; об'єм проби – 20 мкл. У попередніх дослідженнях [11] запропонували одночасне визначення вмісту гліцину та тіотріазоліну шляхом іон-парного хроматографування з використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Результати

Передусім у лабораторних умовах виготовили 6 серій модельної суміші гліцину та тіотріазоліну в терапевтичних дозах, співвідношення – 4:1.

По черзі хроматографували розчин випробування і розчин робочого стандартного зразка в умовах, що на-

ведені, отримуючи не менше ніж три хроматограми для кожного розчину.

Готували розчини згідно з методиками.

Розчин випробування. Майже 250 мг (точна наважка) модельної суміші розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до позначки. 5,0 мл такого розчину поміщають у мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до позначки.

Розчин робочого стандартного зразка

Робочий розчин 1. 200 мг (точна наважка) гліцину розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до позначки.

Робочий розчин 2. 50 мг (точна наважка) тіотріазоліну розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до позначки.

Досліджуваний розчин. 5,0 мл робочого розчину 1 і 5,0 мл робочого розчину 2 поміщають у мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до позначки.

Зразки хроматограм, що одержали, наведені на рис. 1, 2.

З наведеної хроматограми видно, що час утримування гліцину за цих умов становить 2,79 хв, тіотріазоліну – 8,96 хв. Ступінь розділення піків гліцину та тіотріазоліну становить 21,8. Ефективність хроматографічної системи за піком гліцину – 6776 теоретичних тарілок, за піком тіотріазоліну – 13755; коефіцієнт симетрії піку гліцину – 1,2, тіотріазоліну – 1,25.

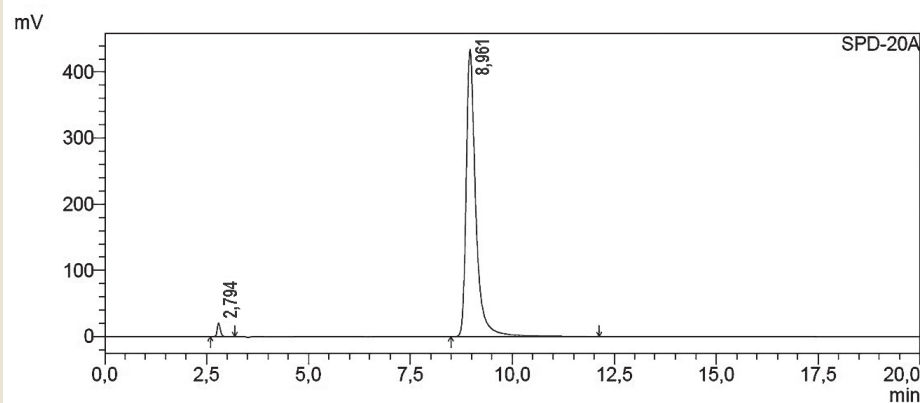


Рис. 1. Хроматограма розчину, що досліджували.

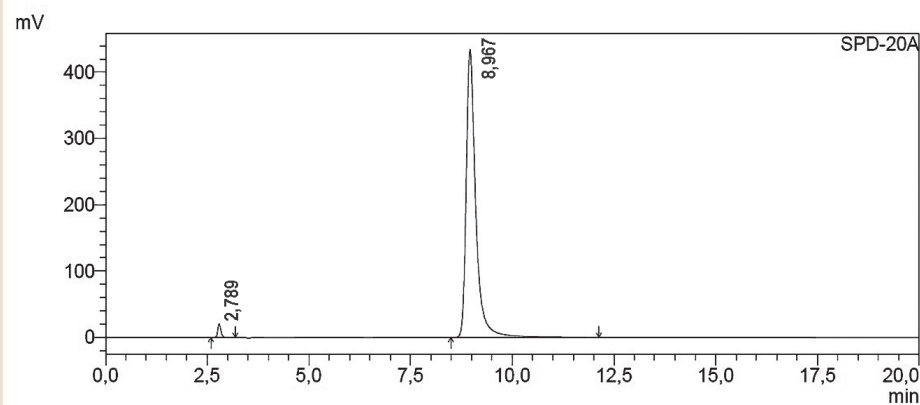


Рис. 2. Хроматограма розчину стандартного зразка.

Таблиця 1. Кількісне визначення вмісту гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ

	Гліцин				Тіотриазолін			
1.	208054	208599	200,22	$\bar{x} = 199,91$ $S_x = 0,96$ $t(0,95) = 2,02$ $\Delta x = 1,93$ $\Delta \bar{x} = 0,79$ $\bar{x} \pm \Delta_x = 199,91 \pm 0,79$ $e_x = 0,40 \%$	3501256	3498594	50,1	$\bar{x} = 50,1$ $S_x = 0,64$ $t(0,95) = 2,02$ $\Delta x = 1,29$ $\Delta \bar{x} = 0,53$ $\bar{x} \pm \Delta_x = 50,1 \pm 0,53$ $e_x = 1,05 \%$
	209590				3502184			
	208153				3492342			
2.	207596	207709	199,32		3607287	3611068	50,86	
	208423				3619703			
	207107				3606214			
3.	209872	208081	199,70		3587342	3543831	49,88	
	207042				3522416			
	207328				3521735			
4.	208785	209104	200,67		3607862	3600919	50,69	
	209437			3592473				
	209089			3602423				
5.	207052	206763	198,46	3513807	3521801	49,59		
	206124			3524256				
	207114			3527340				
6.	209985	209545	201,11	3521232	3578731	50,37		
	209887			3609234				
	208763			3605727				
ССЗ	208489	208333		3528254	3551627			
	208052		3577863					
	209458		3548764					

Вміст гліцину та тіотриазоліну (X) у модельній суміші (в мг) розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 5 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 5 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}$$

де S_1 – середнє значення площі піків гліцину (тіотриазоліну), що розраховане з хроматограм розчину, котрий досліджували;

S_0 – середнє значення площі піків гліцину (тіотриазоліну), що розраховане з хроматограм розчину робочого стандартного зразка;

m_1 – маса наважки модельної суміші, мг;

m_0 – маса наважки СЗ гліцину (тіотриазоліну), мг;

P – вміст основної речовини СЗ гліцину (тіотриазоліну), % (відсотковий вміст L-аргініну в СЗ – 99,95 %, тіотриазоліну – 100,00 %);

b – середня маса діючих речовин у перерахунку на 1 таблетку (250 мг).

У таблиці 1 наведені результати визначення кількісного вмісту діючих речовин у модельній суміші (серія 1).

Обговорення

За даними, що наведені в таблиці 1, вміст гліцину в модельній суміші становить від 198,46 мг до 201,11 мг,

тіотриазоліну – від 49,59 мг до 50,86 мг. Отже, за вмістом діючих речовин досліджувана серія модельної суміші гліцину та тіотриазоліну у співвідношенні 4:1 відповідає вимогам ДФУ [12]. Проаналізували й інші п'ять серій модельної суміші. Всі ці серії відповідали вимогам ДФУ за кількісним вмістом діючих речовин.

Вважаємо, що розроблена методика стандартизації гліцину з тіотриазоліном в модельній суміші є відтворюваною.

Висновки

Протягом досліджень розробили методику стандартизації діючих речовин гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ.

Розроблена методика є відтворюваною і точною, після валідації її можна застосовувати під час стандартизації діючих речовин у лікарських формах.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження можуть бути присвячені використанню розробленої методики для стандартизації гліцину з тіотриазоліном у таблетках.

Подяка

Дякуємо за плідну співпрацю начальнику лабораторії ФХК ОТК ЗХР ДП «Завод хімічних реактивів» Людмилі Віталіївні Дудник.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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)

Авраменко М. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4268-5947](https://orcid.org/0000-0002-4268-5947)

Німенко Г. Р., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6486-5113](https://orcid.org/0000-0002-6486-5113)

Гура Е. Ю., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6822-2748](https://orcid.org/0000-0002-6822-2748)

Information about authors:

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Avramenko M. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nimenko H. R., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hura E. Yu., PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Хромилёва О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Авраменко Н. О. канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Нименко А. Р., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гура Э. Ю., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Кучеренко Л. И., Хромилёва 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 фармаци*. 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 thiotriazolinone on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia / L. Kucherenko, I. Belenichev, I. Mazur et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 14-21.
- [7] Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тиотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. І. Ткаченко. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 118-120.
- [8] Optimization of l-arginine and thiotriazolinone compound analysis by high-performance liquid chromatography/ L. I. Kucherenko, I. A.

Mazur, O. V. Khromylova, Z. B. Moriak. *Запорізький медичний 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] Щодо підбору оптимальних умов аналізу суміші гліцину та тиотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, О. О. Портна, Г. І. Ткаченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2. С. 243-247. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207180>
- [12] 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). Prime-nienie 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]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (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/INV/search.php?action=viewdetails&ldClaim=235079>
- [6] Kucherenko, L., Belenichev, I., Mazur, I., Khromylova, O., & Parniuk, N. (2018). Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazolinone on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 14-21.
- [7] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moriak, Z. B., & Tkachenko, H. I. (2014). Pidbir optymalnykh umov analizu sumishi izoniiazidu z tiotriazolinom metodom vysokoefektyvnoi ridynnoi khromatohrafi [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 thiotriazolinone 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 vysokoefektyvnoi zhidkostnoi khromatografii* [Practical and methodological foundations of high-performance liquid chromatography]. Krasnodar. [in Russian].
- [11] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Portna, O. O., & Tkachenko, H. I. (2020). Shchodo pidboru optymalnykh umov provedennia analizu sumishy glytsyny z tiotriazolinom metodom vysokoefektyvnoi ridynnoi khromatohrafi [Optimization of glycinine and thiotriazolinone compound analysis by high-performance liquid chromatography]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 243-247. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207180>
- [12] 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].



Розробка методики стандартизації очних крапель Ангіолін

I. A. Mazur^{1,2,A,D}, P. R. Akopyan^{1,A,C,D}, L. G. Cherkovska^{1,C,E,F}, I. V. Pavliuk^{3,B}, D. Yu. Skoryna^{*1,B}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна, ³Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

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

Очі – одні з найуразливіших органів людини. Важливе місце серед усіх травматичних уражень посідають опіки, що мають чимало несприятливих наслідків.

На фармацевтичному ринку України наявні переважно лікарські засоби іноземного виробництва, тому актуальне завдання фармації – створення та розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку та в майбутньому відносно дешевого лікарського засобу порівняно з іншими лікарськими препаратами.

Співробітники кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» синтезували нову сполуку, яка отримала назву Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат). Ангіолін характеризується протизапальною, ранозагоювальною, репаративною діями. Для нового лікарського засобу запропонували та створили раціональну лікарську форму – очні краплі.

Мета роботи – розроблення методики стандартизації діючої речовини в очних краплях Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат) методом спектрофотометрії.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували сертифіковану субстанцію ангіоліну, яку отримали з ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117. Дослідження виконали, використовуючи спектрофотометр Optizen POP, вимірювання проводили при довжині хвилі в діапазоні 200–300 нм, товщина кювети – 10 мм.

Результати. Дослідження здійснили на шести серіях 1 % очних крапель Ангіолін, кількісне визначення якого виконали спектрофотометричним методом. Встановили, що вміст ангіоліну в очних краплях – у межах 0,00981–0,01011 г/мл. За вмістом діючої речовини серія очних крапель, яку дослідили, відповідає вимогам ДФУ. Надалі проаналізували інші п'ять серій очних крапель Ангіолін, що також відповідали фармакопейним вимогам за вмістом діючої речовини (0,00980–0,01015 г/мл). Вважаємо, що розроблена методика стандартизації очних крапель є відтворюваною.

Висновки. Під час досліджень розробили методику стандартизації діючої речовини в очних краплях Ангіолін методом спектрофотометрії. Розроблена методика є відтворюваною та точною, після валідації її можна застосовувати під час стандартизації діючої речовини в різноманітних лікарських формах.

Ключові слова: очні краплі, ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат), спектральні методи аналізу.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 383–387

Development of standardization methods of Angiolin eye drops

I. A. Mazur, R. R. Akopian, L. H. Cherkovska, I. V. Pavliuk, D. Yu. Skoryna

The eyes are one of the most vulnerable human organs. An important place among all traumatic injuries belongs to burns, which are characterized by a large number of adverse consequences. Today, the pharmaceutical market of Ukraine is mainly occupied by drugs of foreign origin, therefore, the urgent task of modern pharmacy is to create and expand the range of the domestic pharmaceutical market and the relative cheapness of the drug in comparison with other drugs, in a future.

The employees of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University, together with specialists from SPA Pharmatron, synthesized a new compound called Angiolin ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate). The obtained compound has anti-inflammatory, wound-healing, reparative effect. A rational dosage form in the form of eye drops was proposed and created for the new drug.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216214>

UDC 615.457.07
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216214](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216214)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 383–387

Key words: eye drops, angiolin ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate), spectrum analysis.

*E-mail: skoryna.d.yu@gmail.com

Received: 18.02.2020 // Revised: 31.08.2020 // Accepted: 04.09.2020

The aim of the work is to develop a technique for standardizing the active substance in Angiolin eye drops ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate) by spectrophotometry.

Materials and methods. A certified substance of angiolin was used in the research (manufacturer: State Enterprise "Plant of Chemical Reagents" of the Scientific and Technological Complex "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine, series 2451117). The spectrophotometric method for the analysis of the angiolin substance was taken as a basis. The studies were carried out using an Optizen POP spectrophotometer, measurements were carried out at a wavelength in the range of 200–300 nm, a cuvette thickness of 10 mm.

Results. Studies were performed on six series of 1 % eye drops Angiolin, which was quantified by spectrophotometric method. It was found that the content of angiolin in eye drops was in the range of 0.00981–0.01011 g/ml. Thus, in terms of the content of the active substance, the studied series of eye drops meets the requirements of the State Pharmacopoeia. Subsequently, another five series of Angiolin eye drops were analyzed, which also met the pharmacopoeial requirements for the content of the active substance (0.00980–0.01015 g/ml). We believe that the developed method for standardizing eye drops is reproducible.

Conclusions. In the research, we have developed a method for standardizing the active substance in Angiolin eye drops by spectrophotometry. The developed technique is reproducible, accurate, and in the future, after its validation, it can be used in the standardization of the active substance in various dosage forms.

Key words: eye drops, angiolin ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate), spectrum analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 383–387

Разработка методики стандартизации глазных капель Ангиолин

И. А. Мазур, Р. Р. Акоюн, Л. Г. Черковская, И. В. Павлюк, Д. Ю. Скорина

Глаза – одни из самых легкоуязвимых органов человека. Важное место среди всех травматических поражений принадлежит ожогам, которые характеризуются большим количеством неблагоприятных последствий.

На фармацевтическом рынке Украины представлены преимущественно лекарственные средства иностранного происхождения, поэтому актуальная задача современной фармации – создание и расширение ассортимента отечественного фармацевтического рынка и в будущем относительно дешевого лекарственного средства по сравнению с другими лекарственными препаратами.

Сотрудники кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета совместно со специалистами НПО «Фарматрон» синтезировали новое соединение, получившее название Ангиолин ((S)-2,6-диаминогексановая кислота 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат). Ангиолин проявляет противовоспалительное, ранозаживляющее, репаративное действия. Для нового лекарственного средства предложена и создана рациональная лекарственная форма – глазные капли.

Цель работы – разработка методики стандартизации действующего вещества в глазных каплях Ангиолин ((S)-2,6-диаминогексановая кислота 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат) методом спектрофотометрии.

Материалы и методы. В исследованиях использовали сертифицированную субстанцию ангиолина, которая получена от государственного предприятия «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины, серия 2451117. За основу взят модифицированный спектрофотометрический метод анализа субстанции ангиолина. Исследования провели с использованием спектрофотометра Optizen POP, измерения проводили при длине волны в диапазоне 200–300 нм, толщина кюветы – 10 мм.

Результаты. Исследования проведены на шести сериях 1 % глазных капель Ангиолин, количественное определение которого выполнено спектрофотометрическим методом. Установлено, что содержание ангиолина в глазных каплях – в пределах 0,00981–0,01011 г/мл. Таким образом, по содержанию действующего вещества исследуемая серия глазных капель соответствует требованиям ГФУ. В дальнейшем проанализированы другие пять серий глазных капель Ангиолин, которые также отвечали фармакопейным требованиям по содержанию действующего вещества (0,00980–0,01015 г/мл). Считаем, что разработанная методика стандартизации глазных капель воспроизводима.

Выводы. В ходе исследований разработана методика стандартизации действующего вещества в глазных каплях Ангиолин методом спектрофотометрии. Разработанная методика воспроизводима и точна, после валидации может применяться при стандартизации действующего вещества в различных лекарственных формах.

Ключевые слова: глазные капли, ангиолин ((S)-2,6-диаминогексановая кислота 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат), спектральные методы анализа.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 383–387

Очі – одні з найуразливіших органів людини. Важливе місце серед усіх травматичних уражень посідають опіки, що мають чимало несприятливих наслідків. За даними досліджень, вони становлять від 6,1 % до 38,0 % від усіх травм очей, на частку хімічних опіків припадає від 7,9 % до 85,0 %. У 2,5 % випадків від загальної кількості осіб

із повною втратою предметного зору як причини стійкої втрати зору є саме опіки. Хімічні опіки становлять 3 % від загальної кількості опікових травм, порівняно з іншими причинами призводять до найважчих уражень. Опік лугом має складніший перебіг, ніж опік кислотою; 50 % осіб, які отримали опік важкого ступеня, стають інвалідами.

У зв'язку зі складною кримінальною ситуацією, а також проведенням ООС в окремих регіонах Донецької та Луганської областей України різко збільшилася кількість пошкоджень органа зору, а контузія й опікова травма посіли перше місце – в 50–64 % випадків.

Відомо, що для лікування опіків очей використовують похідні 1,2,4-тріазолу, а саме очні краплі «Тіотриазолін» 1 % (АТ «Галичфарм», м. Львів, Україна). Також у комплексну терапію опікової травми входять препарати, що коригують асептичне запалення, прискорюють відновлення поверхні ока, знижують внутрішньоочний тиск [3,4].

Нині на фармацевтичному ринку України наявні здебільшого лікарські засоби іноземного виробництва, тому актуальне завдання сучасної фармації – створення та розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку і надалі відносно дешевого лікарського засобу порівняно з іншими лікарськими препаратами.

Співробітники кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» синтезували нову сполуку, що отримала назву Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат). Сполука характеризується протизапальною, ранозагоювальною, репаративною діями [5,7,11].

Для нового лікарського засобу запропонували та створили раціональну лікарську форму – очні краплі, що залишаються найпоширенішою та широко застосовуваною на практиці лікарською формою (ЛФ) завдяки традиційності виробництва та зручності застосування.

Для створених очних крапель необхідно розробити методи стандартизації. Нині для стандартизації діючої речовини, що входять до складу готових лікарських форм, доцільно застосувати спектральні методи аналізу. Ці методи аналізу мають об'єктивність, високу чутливість і точність вимірювань, селективність. Також спектральні методи характеризуються невеликою тривалістю аналізу та можливістю автоматизації, комп'ютеризації, що істотно спрощує процес аналізу [1,2].

Мета роботи

Розроблення методики стандартизації діючої речовини в очних краплях Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат) методом спектрофотометрії.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження використовували сертифіковану субстанцію ангіоліну, яку отримали на ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117. За основу взяли модифікований спектрофотометричний метод аналізу субстанції ангіоліну [6,8–10]. Дослідження виконали, використовуючи спектрофотометр Optizen POP, вимірювання робили при довжині хвилі в діапазоні 200–300 нм, товщина кювети – 10 мм.

Результати

У лабораторних умовах виготовили шість серій 1 % очних крапель Ангіолін, до складу якого входили такі допоміжні речовини: натрій хлорид, метилцелюлоза, вода очищена в об'ємі 100,00 мл. Для підтвердження вірогідності методики спектроскопичного дослідження здійснили аналіз 6 серій очних крапель Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат). Для кожного розчину зняли спектри поглинання в діапазоні 200–300 нм. По черзі зняли спектри поглинання розчину випробування та розчину робочого стандартного зразка в умовах, що наведені далі. Готували розчини згідно з методиками, які описали.

Розчин випробування. 1 мл приготованих очних крапель помістили в мірну колбу (об'єм – 50,00 мл) і довели водою до позначки. 10,00 мл розчину, що одержали, помістили в мірну колбу (об'єм – 25,00 мл) і довели водою до позначки.

Приготування розчину робочого стандартного зразка. 1,0 г (точна наважка) робочого стандартного зразка помістили в мірну колбу (об'єм – 100,00 мл), розчинили у воді очищеній, довели до позначки тим самим розчинником. 1 мл приготованого розчину помістили в мірну

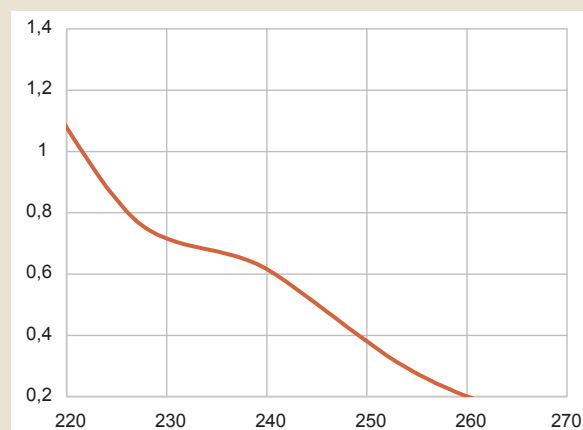


Рис. 1. УФ-спектр розчину, що досліджували.

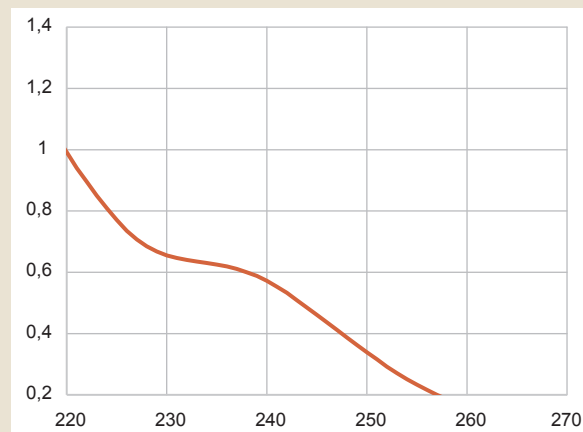


Рис. 2. УФ-спектр розчину стандартного зразка.

Таблиця 1. Результати аналізу першої серії очних крапель Ангіолін методом спектрофотометрії

№ з/п	Абсорбція A_x , нм	Наважка, мл	Вміст, г у 1 мл	Статистика
1	0,653	1,00	0,01010	$\bar{x}' = 0,009958333$ $S^2 = 0,00000002$ $S = 0,000162532$ $\Delta x = 0,000162535$
2	0,634	1,00	0,00981	
3	0,633	1,00	0,00981	
4	0,638	1,00	0,00981	
5	0,652	1,00	0,01011	
6	0,652	1,00	0,01011	
Розчин стандарту	0,646	1,00		

*: для дослідження використовували розчин стандарту (1,0017 г речовини розчиняли у 100 мл води очищеної).

колбу (об'єм – 50,00 мл) і довели водою до позначки. 10,00 мл отриманого розчину помістили в мірну колбу (об'єм – 25,00 мл) і довели водою до позначки.

Зразки одержаних спектрів наведені на *рис. 1, 2*.

Вміст ангіоліну (X) у 1 мл препарату (г) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A_1 \times m_0 \times P \times 1 \times 50 \times 25 \times 10}{A_0 \times 1 \times 10 \times 50 \times 25 \times 100 \times 100} = \frac{A_1 \times m_0 \times P}{A_0 \times 100 \times 100}$$

де A_1 – оптична густина розчину випробування;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки стандартного зразка ангіоліну (г);

P – вміст основної речовини ангіоліну (%).

Обговорення

За даними, що наведені в *таблиці 1*, вміст ангіоліну в очних краплях становить 0,00981–0,01011 г/мл. За вмістом діючої речовини серія очних крапель, яку дослідили, відповідає вимогам ДФУ.

Надалі проаналізували інші п'ять серій очних крапель Ангіолін, що також відповідали фармакопейним вимогам за вмістом діючої речовини (0,00980–0,01015 г/мл). За результатами дослідження встановили: методика стандартизації діючої речовини в очних краплях Ангіолін є відтвореною.

Висновки

1. Протягом дослідження розробили методику стандартизації діючої речовини в очних краплях Ангіолін методом спектрофотометрії.

2. Розроблена методика є відтворюваною та точною, після валідації її можна застосовувати під час стандартизації діючої речовини в різних лікарських формах.

Перспективи подальших досліджень. Розроблену методику надалі можна використовувати для стандартизації ангіоліну в різних лікарських формах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Акоюн Р. Р., очний аспірант каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черковська Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0400-8494](https://orcid.org/0000-0002-0400-8494)

Павлюк І. В., канд. біол. наук, старший судовий експерт сектора дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів відділу досліджень матеріалів і виробів, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.
Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Mazur I. A., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Akopian R. R., PhD student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Cherkovska L. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pavliuk I. V., Ph.D., Senior Judicial Expert in the Sector for the Study of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances, their Analogues and Precursors in the Materials and Products Research Division, Zaporizhzhia Research Experimental Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.
Skoryna D. Yu., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», г. Запоріжжя, Україна.

Акоюн Р. Р., аспірант каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черковська Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Павлюк І. В., канд. біол. наук, старший судовий експерт сектора дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів відділу досліджень матеріалів і виробів, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.
- [2] Стандартизована процедура валідації спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських речовин в варіанті методу показателя поглинання. Сообщение 1 / А. І. Гризодуб, О. А. Евтфеева, К. І. Проскурина, О. В. Безумова. *Фармаком*. 2014. № 1. С. 29-39.
- [3] Сомов Е. Е. Клиническая офтальмология. Москва: МЕДпресс-информ, 2017. 4-е изд., перераб. и доп. 416 с.
- [4] 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>

- [5] Акопян Р. Р. Щодо створення нового офтальмологічного лікарського засобу для лікування опіків очей та катаракти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доповідей наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 2019. С. 135.
- [6] Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под. ред. В. П. Георгиевского. Харьков : НТМТ, 2011. Т. 1. 464 с.
- [7] Experimental evaluation of the specific activity of the new Angiolin dosage form in the research corneal burn's condition / I. F. Bielenichev, L. I. Kucherenko, I. A. Mazur et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 6. С. 815-819. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186626>
- [8] Щодо стандартизації таблеток L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат / О. С. Бідненко, Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, Г. І. Ткаченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 38-42. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70708>
- [9] Гулевська О. О., Бідненко О. С. Щодо стандартизації L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату. *Хист.* 2017. Вип. 19. С. 495.
- [10] Бідненко О. С. Верифікація спектрофотометричних методик визначення кількісного вмісту таблеток «Анжіолін». *Хист.* 2018. Вип. 20. С. 427.
- [11] Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Акопян Р. Р. Доклінічні дослідження специфічної активності 1% очних крапель Ангіолін в умовах експериментальної катаракти. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14-15 лист. 2019 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 113-114.
- [3] Somov, E. E. (2017). *Klinicheskaya oftal'mologiya* [Clinical ophthalmology. Moscow] (4th ed.). Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [4] 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]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
- [5] Akopian, R. R. (2019). Shchodo stvorennia novoho oftalmolohichnoho likarskoho zasobu dlia likuvannia opikiv ochei ta katarakty [Regarding the development of a new ophthalmic drug for the treatment of eye burns and cataracts]. *Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny i farmatsii 2019*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [6] Georgievskii, V. P. (Ed.). (2011). *Analitycheskaya khimiya v sozdanii, standartizatsii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv* [Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines] (Vol. 1). Kharkiv : NTMT.
- [7] Bielenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Akopian, R. R., Khromylova, O. V., & Pavliuk, I. V. (2019). Experimental evaluation of the specific activity of the new Angiolin dosage form in the research corneal burn's condition. *Zaporozhye Medical Journal*, 21(6), 815-819. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186626>
- [8] Bidnenko, O. S., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., & Tkachenko, G. I. (2016). Shchodo standartyzatsii tabletok L-lizynii 3-metyl-1,2,4-tryazolil-5-tioatsetat [About standardization of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate tablets]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 38-42. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70708>
- [9] Hulevska, O. O., & Bidnenko, O. S. (2017). Shchodo standartyzatsii L-lizynii 3-metyl-1,2,4-tryazolil-5-tioatsetatu [Regarding the standardization of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate]. *Khyst*, 19, 495. [in Ukrainian].
- [10] Bidnenko, O. S. (2018). Veryfikatsiia spektrofotometrychnykh metodyk vyznachennia kilkisnoho vmistu tabletok "Anhiolin" [Verification of spectrophotometric methods for determining the quantitative content of tablets "Angiolin"]. *Khyst*, 20, 416. [in Ukrainian].
- [11] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., & Akopian, R. R. (2019, November 14-15). Doklinichni doslidzhennia spetsyficnoi aktyvnosti 1% ochnykh krapel Anhiolin v umovakh eksperymentalnoi katarakty [Preclinical studies of the specific activity of 1% of Angiolin eye drops in experimental cataracts]. *Technological and biopharmaceutical aspects of developing of drugs with different orientation of action. Materials of Scientific and Practical Conference*. Kharkiv. [in Ukrainian].

References

- [1] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (2nd ed.). Vol. 1. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [2] Grizodub, A. I., Evtifeeva, O. A., Proskurina, K. I., & Bezumova, O. V. (2014). Standartizovannaya protsedura validatsii spektrofotometricheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv v variante metoda pokazatelya pogloshcheniya. Soobshchenie 1 [A standardized procedure for the validation of spectrophotometric methods for the quantitative determination of drugs in a variant of the absorption index method. Message 1]. *Farmakom*, (1), 29-39. [in Russian].



National market of diagnostic tests and test systems

T. S. Brytanova ^{*A,B,D}, A. V. Samko ^{C,E}, Ye. H. Knysh ^{E,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 aim of the work was to analyze the market of diagnostic tests and test systems that are in circulation in Ukraine.

Materials and methods. To achieve this goal, electronic and paper official sources of information were used, as well as pharmacy websites. The search, analytical, systematic, comparative and statistical methods and methods of mathematical and logical analysis were used in the work.

Results. Analysis of the modern market of diagnostic tests and test systems were allowed to establish the range and brand structure (90 manufacturers). The vast majority of them are outside Ukraine (85.5 %). Among foreign producers, the largest importer is China (19.5 %). In the course of work to determine the level of competition between manufacturers of similar groups of tests and test systems set the coefficient of tension. To determine the level of availability, price liquidity and solvency adequacy ratios were calculated.

Conclusions. The Ukrainian market of diagnostic tests and test systems was studied. It was established that the company structure consists of 90 manufacturers and 20 countries. The vast majority of products come from importing countries (85.5 %), where the leader is China (19.5 %). Analysis of competitiveness showed that the greatest competition was observed among companies that produce tests to determine pregnancy, glucose, ketones, nitrites and protein in the blood and urine ($K_{vi} = 0.96$), and there was no test manufacturers for sperm testing ($K_{vi} = 0$). The calculated price liquidity and adequacy of solvency ratios indicate high price competition and low availability for some groups of diagnostic tests and test systems.

Key words: pharmaceutical market, diagnostic tests, analysis, price situation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 388–393

Національний ринок діагностичних тестів і тест-систем

Т. С. Британова, А. В. Самко, Є. Г. Книш

Мета роботи – аналіз ринку діагностичних тестів і тест-систем, що перебувають в обігу в Україні.

Матеріали та методи. Використали електронні та паперові офіційні джерела інформації, а також інтернет-сайти аптек. Застосували пошуковий, аналітичний, систематичний, порівняльний і статистичний методи та методи математичного, логічного аналізів.

Результати. Аналіз сучасного ринку діагностичних тестів і тест-систем дав можливість встановити асортиментну та фірмову (90 фірм-виробників) структури. Більшість із них знаходяться за межами України (85,5 %). Серед іноземних виробників найбільший імпортер – КНР (19,5 %). Під час роботи для визначення рівня конкуренції між виробниками аналогічних груп тестів і тест-систем встановили коефіцієнт напруженості. Для визначення рівня доступності розраховували коефіцієнти ліквідності ціни та адекватності платоспроможності.

Висновки. Досліджено вітчизняний ринок діагностичних тестів і тест-систем. Встановлено, що фірмова структура складається з 90 фірм-виробників та 20 країн світу. Переважна більшість продукції надходить від країн-імпортерів (85,5 %), де лідером є Китай (19,5 %). Аналіз конкурентоспроможності показав, що найбільша конкуренція – серед компаній, які випускають тести для визначення вагітності, рівня глюкози, кетонів, нітритів, білка у крові та сечі ($K_{vi} = 0,96$), у виробників відсутні тести для дослідження сперми ($K_{vi} = 0$). Розраховані коефіцієнти ліквідності ціни та адекватності платоспроможності показують високу цінову конкуренцію та низьку доступність для деяких груп діагностичних тестів і тест-систем.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, діагностичні тести, аналіз, цінова кон'юнктура.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 388–393

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216217>

UDC 339.13:615.4:616-07(477)

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216217](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216217)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 388–393

Key words: pharmaceutical market, diagnostic tests, analysis, price situation

*E-mail: goculyats@gmail.com

Received: 01.09.2020 // Revised: 08.09.2020 // Accepted: 10.09.2020

Национальный рынок диагностических тестов и тест-систем

Т. С. Британова, А. В. Самко, Е. Г. Кныш

Цель работы – анализ рынка диагностических тестов и тест-систем, которые находятся в обороте в Украине.

Материалы и методы. Использованы электронные, бумажные официальные источники информации, интернет-сайты аптек. В работе применяли поисковый, аналитический, систематический, сравнительный и статистический методы и методы математического, логического анализа.

Результаты. Анализ современного рынка диагностических тестов и тест-систем позволил установить ассортиментную и фирменную (90 фирм-производителей) структуры. Большинство из них находятся за пределами Украины (85,5 %). Среди иностранных производителей крупнейшим импортером является КНР (19,5 %).

В ходе работы для определения уровня конкуренции между производителями аналогичных групп тестов и тест-систем установили коэффициент напряженности. Для определения уровня доступности рассчитали коэффициенты ликвидности цен и адекватности платежеспособности.

Выводы. Исследован отечественный рынок диагностических тестов и тест-систем. Установлено, что фирменная структура состоит из 90 фирм-производителей и 20 стран мира. Подавляющее большинство продукции поступает от стран-импортеров (85,5 %), где лидером является КНР (19,5 %).

Анализ конкурентоспособности показал, что наибольшая конкуренция – среди компаний, которые выпускают тесты для определения беременности, уровня глюкозы, кетонов, нитритов, белка в крови и моче ($K_{vi} = 0,96$), у производителей отсутствуют тесты для исследования спермы ($K_{vi} = 0$). Рассчитанные коэффициенты ликвидности цены и адекватности платежеспособности свидетельствуют о высокой ценовой конкуренции и низкой доступности для некоторых групп диагностических тестов и тест-систем.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, диагностические тесты, анализ, ценовая конъюнктура.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 388–393

Diagnostic tests and test systems can be valuable aids for diagnosis, but as screening tools to detect latent diseases in asymptomatic individuals, their usefulness is limited. The value of the test as a diagnostic tool depends on its sensitivity and specificity.

It should be noted that modern tests can detect a fairly large list of diseases. In particular, these are: HIV infection, syphilis, gonorrhoea, chlamydia, hepatitis C, hepatitis B, tuberculosis, and others. Tests for cancer markers are also available, which can indirectly confirm the presence of prostate and bowel cancer. Some of them detect prostate-specific antigen in the blood, others determine the presence of internal bleeding, which may be a sign of bowel cancer. One of the newest tests are those that can confirm myocardial infarction, or rather the presence in the blood of a specific protein troponin, which appears in severe damage to the heart muscle.

Because in many cases the diagnosis of diseases is not desirable for the patient in treatment and prevention facilities, rapid diagnostic tests are a successful development in the field of medicine. Thus, availability and ease of use, anonymity, low cost, and speed are excellent for the preventive diagnosis of a number of diseases. This is especially important if there is a possibility of infection – such a rapid examination can be the first step in the diagnosis [1].

Aim

The purpose of the research is to analyze the market of diagnostic tests and test systems that are in circulation in Ukraine.

Materials and methods

Electronic and paper official sources of information and pharmacy websites were used to achieve this goal. The search,

analytical, systematic, comparative, and statistical methods, methods of mathematical and logical analysis were used in the work [2–9].

Results

In the course of the work, diagnostic tests and test systems were systematized according to the purpose and type of products. Selected on the pharmaceutical market of Ukraine were contained 45 groups and 200 assortments items from 20 countries of the world that 90 pharmaceutical companies (*Fig. 1*).

Discussion

Data from the State Register of Medical Equipment and Medical Devices, information on the state registration certificate for expired medical devices (as of 2019) and data from the weekly “Pharmacy” were used to analyze the company structure [10,11].

Given the number of manufacturers of diagnostic tests and test systems from all countries, the rating of each country was set separately. Thus, the first place was occupied by China (17.78 %), which supplies it was products from 16 pharmaceutical companies. The second place was occupied by the USA (12.2 %), products come from 11 pharmaceutical manufacturers. Third place was shared by Germany (10.0 %) and Korea (10.0 %). They provided the market with goods from 9 manufacturers each (*Fig. 2*).

The ratio between domestic and foreign companies was 1:7.

Taking into account the number of offers of all producing countries in the pharmaceutical market, the rating of each country was set separately (*Fig. 2*). To determine the level

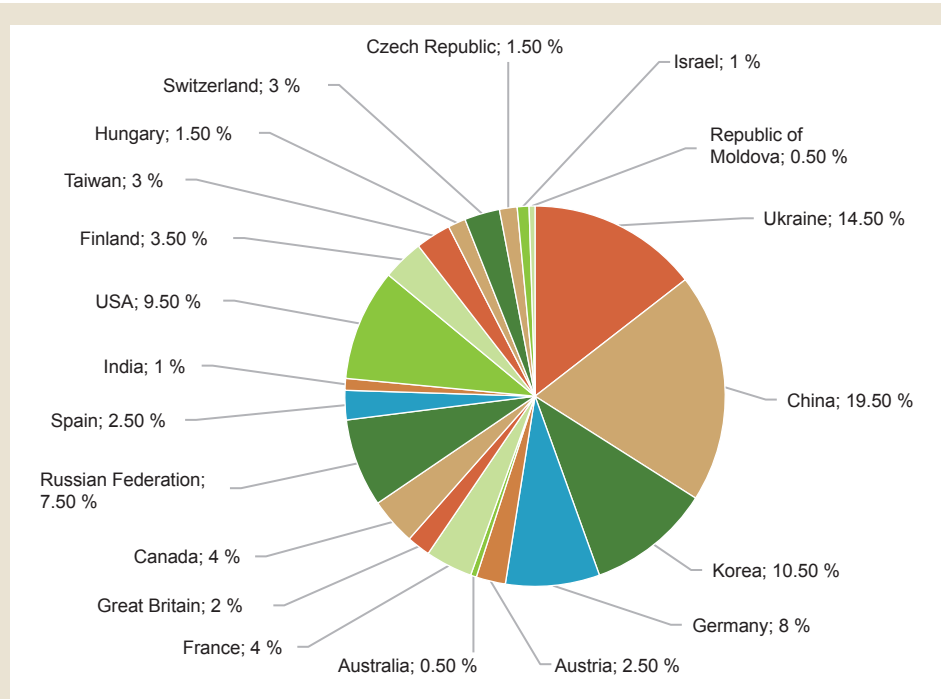


Fig. 1. Diagram of the distribution of diagnostic tests and test systems by country of origin.

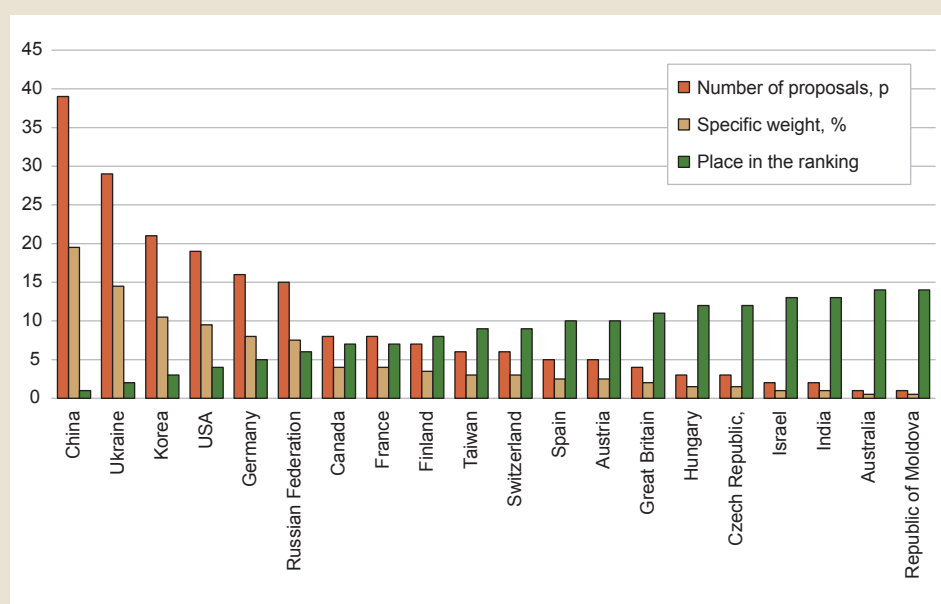


Fig. 2. Distribution of the range by country of origin.

of competition between manufacturers of similar groups of diagnostic tests, the stress factor K_{vi} was calculated by the formula:

$$K_{vi} = \frac{n - l}{n}, \quad (1)$$

where n – number of all competing counterparts of firms [12].

According to the results obtained (Table 1), the greatest competition from manufacturers of tests for pregnancy, glucose, ketones, nitrites and protein in the blood and urine ($K_{vi} = 0.96$). In second place were tests to determine ovula-

tion and follicle-stimulating hormone ($K_{vi} = 0.95$). The third place was shared among tests for drugs and tests for troponin I, KK-MB, myoglobin ($K_{vi} = 0.92$).

It should also be noted that at the time of the study of diagnostic tests and test systems, the competitiveness index was equal to 0 in tests for sperm testing.

Important characteristics of diagnostic tests and test systems were the liquidity ratio and the solvency adequacy ratio. The price liquidity ratio reflects the degree of competition in the pharmaceutical market and to some extent characterizes the availability of a medical device.

This indicator was calculated as the ratio of the difference between the maximum and minimum price to the minimum

Table 1. Indicators of the coefficient of intensity of diagnostic tests and test systems

№	Name of test groups and test systems	K _{vi}
1.	Pregnancy test strip	0.96
2.	Tests to determine ovulation and follicle-stimulating hormone	0.95
3.	Tests to determine troponin I, KK-MV, myoglobin	0.92
4.	Tests for syphilis	0.8
5.	Tests for rotavirus infection	0.86
6.	Tests to detect antibodies to H. Pylori	0.75
8.	Tests to detect adenoviral infection	0.75
9.	Tests to detect Giardia	0.5
10.	Tests to detect pathogens of influenza virus	0.75
11.	Tests for drugs	0.92
12.	Tests to detect hepatitis A, B, C virus	0.89
13.	Tests for the diagnosis of acute pancreatitis	0.67
14.	Tests for the diagnosis of tuberculosis	0.5
15.	Tests for HIV 1 / HIV 2	0.89
16.	Tests to detect nicotine in the urine	0.5
17.	Tests to detect amniotic fluid	0.67
18.	Tests to determine the level of glucose, ketones, nitrites and protein in the blood and urine	0.96
19.	Test for detection of salmonella antigens in feces	0.5
20.	Tests to determine malaria	0.67
21.	Tests to determine inflammatory processes	0.5
22.	Tests for the diagnosis of allergies	0.67
23.	Tests to determine cholesterol levels	0.5
24.	Tests for syphilis	0.8
25.	Tests for hemoglobin and transferrin in feces	0.83
26.	Tests for Denguevirus	0.5
27.	Tests to detect tumor markers	0.83
28.	Test kits for newborn screening	0.5
29.	Tests for sperm testing	0
30.	Tests to determine the pH of the vaginal environment	0.5
31.	Tests to determine TORCH infection	0.67

price of a medical device. The liquidity ratio was calculated by the formula:

$$K_{liq} = \frac{P_{max} - P_{min}}{P_{min}}, \quad (2)$$

where K_{liq} – price liquidity ratio; P_{max} – maximum price; P_{min} – minimum price [13,14].

Data from the site Tabletki.ua as of October 2019 were used for analysis [2].

The results of the analysis are presented in *Table 2*.

As can be seen from the *Table 2*, the liquidity ratio for half of the diagnostic tests and the test system was within the value of 0.5. The highest value of K_{liq} in Citolab K (urine) № 50 (6.12), Cito test (4.34), Cito test HCV (3.32), HIV 1/2 strip for ketones detection № 25 (2.24), Test cassette for the simultaneous detection of 5 drugs (urine) (1.38), Test cassette for the simultaneous detection of drugs (urine) (1.27), Cito test *H. pylori* Ag (1.09). Non-price competition is typical for Test for determining the sex of the child (0.029), Cito Test pH (vaginal environment) (0.037) and Menopause Test (0.04).

It should be noted that one of the relative indicators of socio-economic accessibility of diagnostic tests and test systems was the solvency adequacy ratio, which was determined by the formula:

$$K_{a.s.} = \frac{P}{W_{a.w.}} \times 100 \%, \quad (3)$$

where $K_{a.s.}$ – solvency adequacy ratio; P – the average price of the drug for a certain period of time (October 2019); $W_{a.w.}$ – average salary for a certain period (according to the State Statistics Service of Ukraine).

As of October 2019, the average salary was UAH 10727 [13,15].

Calculated indicators of K_{liq} show that among the diagnostic tests and test systems more available to consumers were the Test for determination of urine pH № 50 (0.23), Test for determination of menopause (0.30), Test strip for ketones detection № 25 (0.33), Cito Test pH (vaginal environment) (0.50). The least available for consumers were the Test for measuring the level of cholesterol, uric acid in the blood (4.47), the Test for the determination of amniotic fluids (4.41), the Test cassette for the simultaneous detection of drugs (urine) (3.60). High values of K_{liq} may be due to the high cost of these products and originality in the pharmaceutical market of Ukraine.

Conclusions

The Ukrainian market of diagnostic tests and test systems was studied. It was established that the company structure consists of 90 manufacturers and 20 countries. The vast majority of products come from importing countries (85.5 %), where the leader was China (19.5 %).

Analysis of competitiveness showed that the greatest competition was observed among companies that produce tests to determine pregnancy, glucose, ketones, nitrites and protein in the blood and urine ($K_{vi} = 0.96$), and there was no test manufacturers for sperm testing ($K_{vi} = 0$).

The calculated price liquidity and adequacy of solvency ratios indicate high price competition and low availability for some groups of diagnostic tests and test systems.

Table 2. The results of the analysis of indicators of socio-economic accessibility of diagnostic tests and test systems of the retail pharmacy network

#	The name of the medical device	Manufacturer	Retail price, max, UAH	Retail price, min, UAH	Kliq	Average retail price, UAH	Ca.s.
1.	Cito Test Rota	Pharmasco Ltd	91.10	129.10	0.42	123.94	1.16
2.	Cito Test <i>H. pylori</i> Ag	Pharmasco Ltd	133.13	278.15	1.09	184.91	1.72
3.	Test strip for ketones detection № 25	TOV Norma	24.99	81.07	2.24	35.19	0.33
4.	Test cassette for the simultaneous detection of 5 drugs (urine)	Alfa Scientific Designs, Inc.	146.85	349.15	1.38	228.04	2.13
5.	CitoTest Giardia	Certest Biotec S.L.	195.5	173.47	0.12	182.6	1.70
6.	Cito Test HBsAg (blood)	Pharmasco Ltd	127.0	72.94	0.74	93.74	0.87
7.	Test cassette for the simultaneous detection of drugs (urine)	Alfa Scientific Designs, Inc.	256.80	583.10	1.27	385.84	3.60
8.	Cito Test HCV (blood)	Pharmasco Ltd	28.50	123.10	3.32	116.72	1.09
9.	Cito Test FOB (feces)	Pharmasco Ltd	95.34	121.35	0.27	110.11	1.03
10.	Cito Test for <i>H. pylori</i>	Pharmasco Ltd	192.53	226.50	0.18	226.50	2.11
11.	Cito Test Myoglobin (blood)	Pharmasco Ltd	264.50	233.29	0.13	147.40	1.37
12.	Cito Test Troponin 1 (blood)	Pharmasco Ltd	284.00	117.86	1.40	198.90	1.85
13.	Cito Lab G №50 (urine)	Pharmasco Ltd	149.00	130.71	0.13	139.85	1.30
14.	Cito Lab 3GK (urine) №100	Pharmasco Ltd	336.00	268.93	0.97	302.46	2.81
15.	Cito Lab 3GK (urine) №50	Pharmasco Ltd	149.00	125.06	0.19	137.30	1.27
16.	Тест для визначення статі дитини	Intelligender	350.00	340.00	0.03	345.00	3.21
17.	Cito Test pH (vaginal environment)	Pharmasco Ltd	55.00	53.00	0.04	54.00	0.50
18.	Test to detect antibodies to Mycobacterium tuberculosis	BioTech USA	100.00	89.03	0.12	94.5	0.88
19.	Cito test Influenza A+B (nasal smear)	Pharmasco Ltd	266.90	234.00	0.14	250.45	2.33
20.	Citolab K (urine) №50	Pharmasco Ltd	21.21	151.05	6.12	133.41	1.24
21.	Test to determine ovulation	Pharmasco Ltd	177.70	139.00	0.27	158.35	1.47
22.	Test for the determination of amniotic fluids	Oy Medix Biochemica Ab	484.50	462.68	0.04	473.59	4.41
23.	Cito Test HIV 1/2	Pharmasco Ltd	27.26	147.00	4.39	107.31	1.00
24.	Cito Test FOB-Transferrin (feces)	Pharmasco Ltd	123.98	173.35	0.40	151.76	1.41
25.	Cito lab pH (vaginal discharge)	Pharmasco Ltd	41.27	69.75	0.69	51.37	0.48
26.	Cito Test Rota-Adeno (feces)	Pharmasco Ltd	120.00	237.20	0.98	192.70	1.80
27.	CitoTest Syphilis (blood)	Pharmasco Ltd	95.00	81.24	0.16	88.12	0.82
28.	Test to determine menopause	AXIOM Gesel Ischaffur Diagnostica	170.00	163.00	0.04	166.30	1.55
29.	Test strips to determine protein in the urine	YD Diagnostics CORP.	110.00	105.00	0.05	107.50	1.00
30.	Cito Test Strep A	Pharmasco Ltd	162.50	131.87	0.23	150.25	1.40
31.	Test to determine menopause	Pharmasco Ltd	35.00	29.40	0.19	32.20	0.30
32.	Test to determine markers of the blood coagulation system	Response Biomedical Corp.	180.00	165.00	0.09	172.50	1.60
33.	Test to measure the level of cholesterol, uric acid in the blood	Wellion	600.00	389.00	0.54	479.66	4.47
34.	Test to determine the pH of urine № 50	TOV Norma	30.00	20.00	0.50	25.00	0.23
35.	Test to determine ovulation	Atlas Link Technology Co., Ltd	284.00	164.78	0.72	224.39	2.09
36.	Rab Test (RabiesAg)	Quicking Biotech Co., Ltd	254.00	240.00	0.06	247.00	2.30

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

Information about authors:

Brytanova T. S., PhD, Teaching Assistant of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1805-4552](https://orcid.org/0000-0003-1805-4552)

Samko A. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3182-5588](https://orcid.org/0000-0002-3182-5588)

Knysh Ye. H., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8002-6117](https://orcid.org/0000-0002-8002-6117)

Відомості про авторів:

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. управління і економіки фармацевції, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Самко А. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. управління і економіки фармацевції, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармацевції, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Британова Т. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Самко А. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Shirin, H., Bruck, R., Kenet, G., Krepel, Z., Wardi, J., Reif, S., Zaidel, L., Geva, D., Avni, Y., & Halpern, Z. (1999). Evaluation of a new immunochromatographic test for Helicobacter pylori IgG antibodies in elderly symptomatic patients. *Journal of gastroenterology*, 34(1), 7-10. <https://doi.org/10.1007/s005350050209>
- [2] *Tabletki.ua*. <https://tabletki.ua/uk/>
- [3] *Apteka nyzkykh tsin*. <https://www.aptekanizkihcen.ua/>
- [4] *Apteka „Narodna apteka“*. <https://www.apteki.zp.ua/>
- [5] *Apteka „Zhyva voda“*. <https://shop.av.zp.ua/>
- [6] *Apteka „Bazhaiemo zdorovia“*. <https://apteka.net.ua/>
- [7] *Apteka „Dobroho dnia“*. <https://www.add.ua/>
- [8] *Apteka „1 Sotsialna apteka“*. <https://1sa.com.ua/>
- [9] *Apteka „Med-Servys“*. <https://online-apteka.com.ua>
- [10] State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control. (n.d.). *Derzhavnyi reiestr medychnoi tekhniki ta vyrobiv medychnoho pryznachennia* [State Register of Medical Equipment and Medical Devices]. <https://www.dls.gov.ua/en/medical-products/state-register-of-medical-equipment-and-medical-devices/>
- [11] *Shchotyzhnevyyk Apteka* [Weekly Pharmacy]. <https://www.apteka.ua/>
- [12] Hromovyk, B. P. (2002). Kharakterystyka osnovnykh metodyk vyznachennia konkurentospromozhnosti likarskykh zasobiv [Characteristics of the main methods of determining the competitiveness of drugs]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (3), 7-11. [in Ukrainian].
- [13] State Statistics Service of Ukraine (2016). *Statystychnyi shchorichnyk Ukrainy* [Statistical Yearbook of Ukraine for 2015]. Kyiv: Tekhnika. [in Ukrainian].
- [14] Mnushko, Z. M., & Popova, Yu. V. (2007). *Metodyky otsinky rivnia konkurentospromozhnosti likarskykh preparativ: metodychni rekomendatsii* [Methods of assessing the level of competitiveness of medicinal products]. Kharkiv: NFaU. [in Ukrainian].
- [15] *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy* [State Statistics Service of Ukraine]. <http://www.ukrstat.gov.ua/>



Теорія систем як інструмент пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності

Н. О. Ткаченко ^{*1,A-F}, О. А. Рижов ^{1,A,C,E}, Б. П. Громовик ^{2,A,C,E}

¹Запорізький державний медичний університет, 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

Мета роботи – висвітлення базових засад теорії систем як інструмента пошуку нових наукових напрямів та обґрунтування невіршених актуальних питань соціальної відповідальності для подальшого використання молодими науковцями (магістрантами, аспірантами тощо) як підґрунтя розвитку свого наукового потенціалу, інтернами та слухачами системи підвищення кваліфікації в контексті безперервного професійного розвитку.

Матеріали та методи. Проаналізували публікації фундаментальних і прикладних досліджень вітчизняних і закордонних науковців із порушеного питання, науково-методичні публікації, нормативні та законодавчі документи. У роботі використали основні положення теорії систем та загальнонаукові методи пізнання: аналізу й синтезу, абстрагування, дедукції, моделювання, узагальнення.

Результати. У сучасній науковій царині є три базові поняття: теорія систем, системний аналіз, системний підхід. Саме теорія систем дає можливість досліджувати властивості будь-яких за природою та складністю систем, зокрема фармацевтичної. Системний підхід і системний аналіз дають змогу розробляти методи розв'язання проблем, що виникають у системі, враховуючи її цілі та функції, а також структуру, всі зовнішні та внутрішні зв'язки.

Фармацевтичний сектор галузі охорони здоров'я України через призму теорії систем можна представити як складну відкриту систему, що виконує низку основних і допоміжних функцій. За допомогою системного підходу та трьох методів дослідження систем (чорної, сірої та білої скрині) на прикладі дослідження соціальної відповідальності у фармації наведено міркування щодо виявлення проблемних аспектів та окреслені можливі перспективні напрями наукових досліджень.

Висновки. Дослідницька робота розпочинається з вибору проблеми або теми дослідження, враховуючи науковий напрям усього колективу дослідників, що спрямований на вивчення певних фундаментальних, теоретичних та експериментальних завдань. Висвітливши основні положення теорії систем, обґрунтували її використання для пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності молодими науковцями для розвитку свого наукового потенціалу, а також інтернами та слухачами системи підвищення кваліфікації в контексті безперервного професійного розвитку.

Ключові слова: фармація, теорія систем, соціальна відповідальність, наукові дослідження.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 394–400

System theory as a tool for searching for new scientific directions and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility

N. O. Tkachenko, O. A. Ryzhov, B. P. Hromovyk

The aim of the article is to highlight basic principles of systems theory (ST) as a tool for finding new scientific directions and substantiation of unsolved topical issues of social responsibility. That might be further used by young scientists (undergraduates, PhD students, etc.) as a basis for their scientific potential development or by interns or post-graduates in the context of continuous professional development.

Materials and methods. Fundamental and applied research by domestic and foreign scientists on the selected issue, scientific and methodological publications, normative and legislative documents are employed as materials for the study. The main provisions of the ST as well as scientific methods of cognition such as analysis, synthesis, abstraction, deduction, modeling, and generalization have been used.

Results. There are three basic concepts in modern science: ST, system analysis, and system approach. It is ST that allows investigating properties of systems of any nature and complexity, including the pharmaceutical system. The system approach and system analysis

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216220>

UDC 001.891.3:615.1]:005.35
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216220](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216220)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 394–400

Key words: pharmacy, systems theory, social responsibility, science, research.

*E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Received: 01.07.2020 // Revised: 11.08.2020 // Accepted: 17.08.2020

allow developing methods for solving problems that arise within the system, taking into account the aims and functions of the system under consideration, its structure, and all external and internal connections.

Through the prism of ST, the pharmaceutical sector of the Ukrainian healthcare system can be represented as a complex open system. It performs some basic and auxiliary functions. By means of systemic approach and three methods of system research (white, black and grey boxes), considering the case study of social responsibility in pharmacy, some ideas on identifying problematic aspects have been presented and directions for further research have need outlined.

Conclusion. Research work begins with the choice of a problem or research topic, taking into account the scientific direction of the whole team of researchers, whose aim is to study certain fundamental, theoretical, and experimental problems. By highlighting the main provisions of ST, we have justified its relevance for finding new research and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility of young scientists, in order to develop their academic potential, as well as that of interns and post-graduates in the context of continuous professional development.

Key words: pharmacy, systems theory, social responsibility, science, research.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 394–400

Теория систем как инструмент поиска новых научных направлений и проблемных аспектов фармации в контексте социальной ответственности

Н. А. Ткаченко, А. А. Рыжов, Б. П. Громовик

Цель работы – освещение базовых положений теории систем как инструмента поиска новых научных направлений и обоснование нерешенных актуальных вопросов социальной ответственности для дальнейшего использования молодыми учеными (магистрантами, аспирантами и т. д.) в качестве базиса развития своего научного потенциала, интернами и слушателями системы повышения квалификации в контексте непрерывного профессионального развития.

Материалы и методы. Проанализированы публикации фундаментальных и прикладных исследований отечественных и зарубежных ученых по выбранному вопросу, научно-методические публикации, нормативные и законодательные документы. В работе использованы основные положения теории систем и общенаучные методы познания: анализа и синтеза, абстрагирования, дедукции, моделирования, обобщения.

Результаты. В современной научной области существуют три базовых понятия: теория систем, системный анализ, системный подход. Именно теория систем позволяет исследовать свойства любых по природе и сложности систем, в том числе фармацевтическую. Системный подход и системный анализ дают возможность разрабатывать методы решения проблем, возникающих в системе, с учетом ее целей и функций, а также структуры, всех внешних и внутренних связей.

Фармацевтический сектор здравоохранения Украины через призму теории систем можно представить как сложную открытую систему, которая выполняет ряд основных и вспомогательных функций. С помощью системного подхода и трех методов исследования систем (черный, серый и белый ящики) на примере исследования социальной ответственности в фармации представлены размышления об установлении проблемных аспектов и намечены возможные перспективные направления научных исследований.

Выводы. Исследовательская работа начинается с выбора проблемы или темы исследования на основе научного направления всего коллектива исследователей, которые направлены на изучение определенных фундаментальных, теоретических и экспериментальных задач. Представив основные положения теории систем, обосновали их использование для поиска новых научных направлений и проблемных аспектов фармации в контексте социальной ответственности молодыми учеными для развития своего научного потенциала, а также интернами и слушателями системы повышения квалификации в контексте непрерывного профессионального развития.

Ключевые слова: фармация, теория систем, социальная ответственность, научные исследования.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 394–400

Сучасний етап розвитку поліфункціональності фармацевтичного фахівця (ФФ) ґрунтується на концепції «фармацевт десяти зірок», що виділяє такі основні його професійні ролі: фахівець, який надає допомогу, уповноважений ухвалювати рішення, контактна особа, менеджер, довічний учень, учитель-лідер, дослідник, підприємець та ініціатор позитивних змін [1]. Отже, сучасний ФФ повинен мати не тільки фахову підготовку, але й опанувати великий обсяг знань у галузі наукових досліджень за спеціальністю. Необхідна умова ефективної й успішної дослідницької діяльності та ініціювання позитивних змін – готовність ФФ до наукової роботи, його продуктивна дослідницька поведінка, стійке прагнення до творчого наукового пошуку та відповідальне

ставлення до усього процесу. Не останню роль при цьому відіграє комплекс індивідуально-психологічних, характерологічних особливостей ФФ, що в майбутньому забезпечить високу ефективність його професійного функціонування [2].

Для розвитку свого наукового потенціалу і початківцям, і ФФ, які вдосконалюють професіоналізм, потрібні орієнтири та теоретичний базис для якісної реалізації цього процесу.

Поряд із належною реалізацією поліфункціональності ФФ не менш важливою у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я (ФСОЗ) є соціальна відповідальність (СВ), тобто добровільне та свідоме виконання, використання, дотримання всіма суб'єктами ФСОЗ принципів і

соціальних норм, етичних кодексів, чинного законодавства та міжнародних стандартів професійної поведінки на принципах партнерських відносин, а у випадку їхнього порушення – застосування до порушника заходів впливу, що передбачені цими нормами [3,4].

Мета роботи

Висвітлення базових засад теорії систем як інструменту пошуку нових наукових напрямів та обґрунтування невіршених актуальних питань СВ для подальшого використання молодими науковцями (магістрантами, аспірантами тощо) як підґрунтя розвитку свого наукового потенціалу, інтернами та слухачами системи підвищення кваліфікації в контексті безперервного професійного розвитку.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували публікації фундаментальних і прикладних досліджень вітчизняних і закордонних науковців із порушеного питання, науково-методичні публікації, нормативні та законодавчі документи. Під час роботи використали основні положення ТС і загальнонаукові методи пізнання: аналізу й синтезу, абстрагування, дедукції, моделювання, узагальнення.

Результати

Нині різні аспекти СВ у фармації не втрачають актуальності, багато науковців продовжують їх вивчати. Так, проаналізовано регуляторну базу управління СВ фармацевтичного бізнесу, запропоновано методичні підходи до ідентифікації та оцінювання ризиків соціально відповідальної діяльності [5,6], здійснено концептуальний аналіз особистої СВ з інтегрування у фармацевтичну практику та досліджено стан і напрями соціальної активності суб'єктів фармацевтичного підприємництва [4,7], обґрунтовано запровадження соціальних нормативів в аптечних закладах і методику розрахунку соціального паспорта аптеки [8], досліджено інституційні засади саморегулювання фармацевтичної практики [9]. Попри чималий науковий внесок наукових розвідок у рамках

глобалізації інформаційно-економічного простору та реформування вітчизняної системи охорони здоров'я, зокрема фармацевтичного сектора, залишається доволі багато невіршених теоретико-прикладних і практичних аспектів у контексті СВ. Для пошуку й обґрунтування актуальних питань у царині СВ використаємо основні положення теорії систем (ТС).

У сучасній науковій площині є три базові поняття: ТС, системний аналіз, системний підхід [10,11]. ТС дає змогу досліджувати властивості будь-яких за природою та складністю систем (біологічних, соціальних, економічних тощо). Системний аналіз є прикладною науковою дисципліною, що розробляє методи розв'язання проблем, які виникають у складних системах, а системний підхід дає можливість розглядати систему, в котрій виникла проблема, враховуючи її цілі та функції, структуру, всі зовнішні та внутрішні зв'язки [10].

За даними, що наведені на *рис. 1*, ФСОЗ України через призму ТС можна представити як складну відкриту систему, що виконує основну (соціальну) та низку допоміжних функцій: науково-дослідну, забезпечувальну, виробничу, комерційну, інформаційно-просвітницьку (консультування та профілактика), контрольно-аналітичну, освітню (бази практики та стажування) [12].

Зважаючи на це, побудували ФСОЗ як фармацевтичну систему (ФС) (*рис. 2*), де головною системоутворювальною функцією є соціальна – забезпечення споживачів соціальним продуктом (лікарськими засобами – ЛЗ) і соціальною послугою (фармацевтична допомога). Для цього використали методологію SADT (Structured Analysis and Design Technique) та її складову частину IDEF0 (Integration Definition for Function Modeling), котру широко використовують для моделювання бізнес-процесів, програмних систем, а також технологічних і виробничих процесів [13].

Взаємодія між змодельованою ФС і зовнішнім середовищем здійснюється за допомогою входів і виходів. Вхід ФС – сукупність потоків, що створює та формує така система в результаті дії на неї зовнішнього середовища, тобто комплекс запитів зовнішнього середовища, на які повинна відреагувати ФС, і потоки, що необхідні на шляху досягнення її головної мети існування. Вихід ФС –

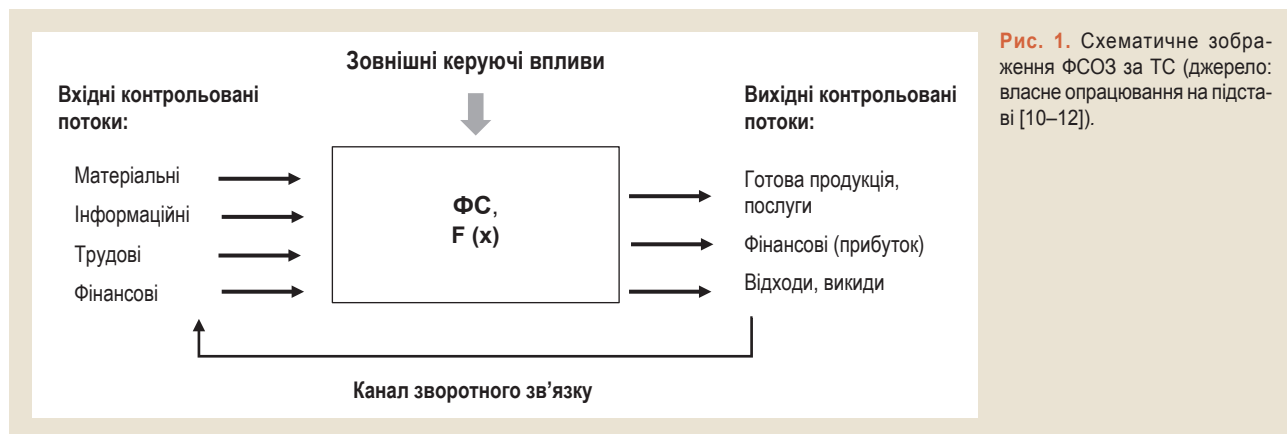


Рис. 1. Схематичне зображення ФСОЗ за ТС (джерело: власне опрацювання на підставі [10–12]).

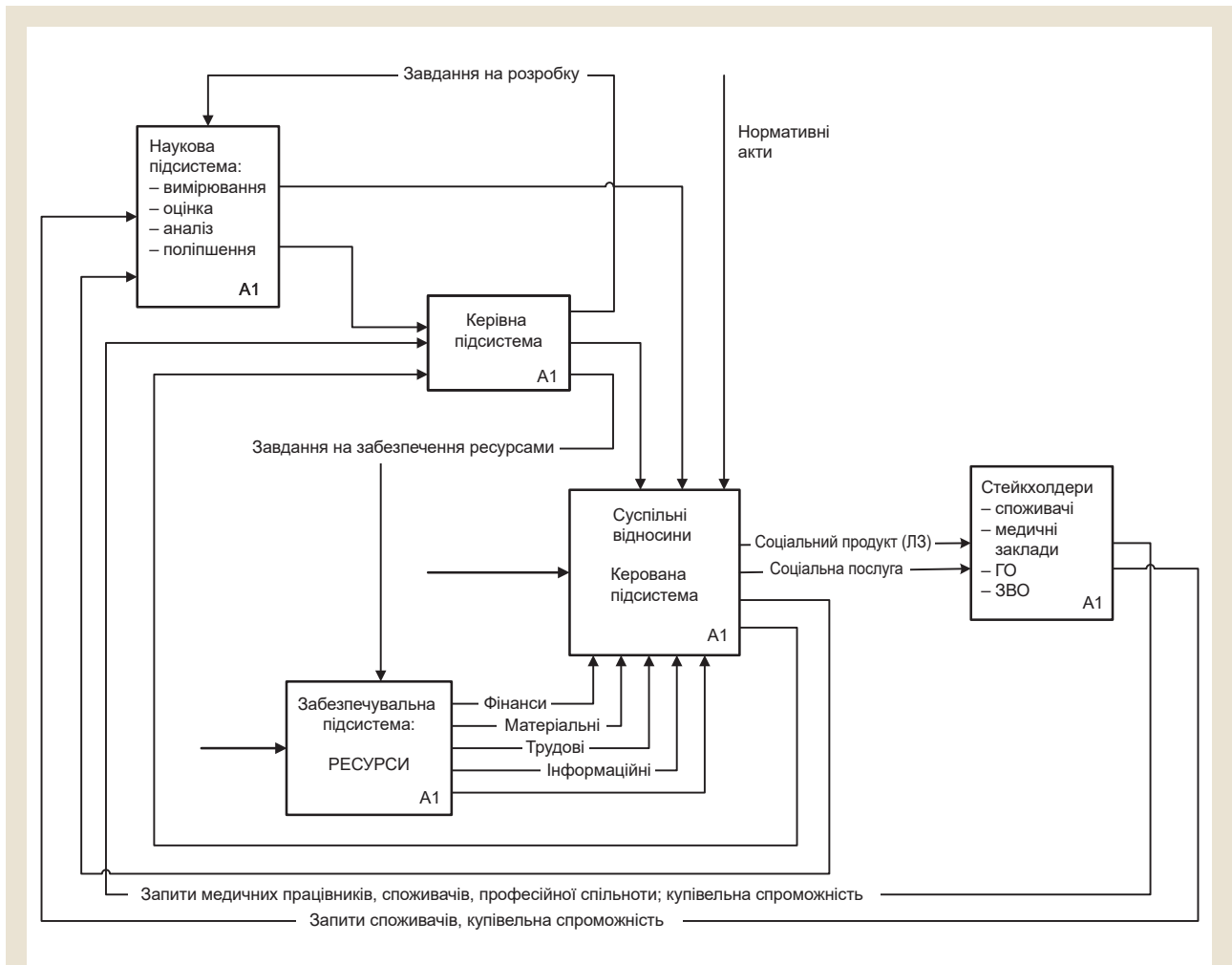


Рис. 2. Процес функціонування ФСОЗ як системи (джерело: власне опрацювання).

реакція на вплив зовнішнього середовища або результат її функціонування з досягнення певної (основної) мети. Загальна кількість взаємодій ФС із зовнішнім середовищем дуже велика, тому на практиці та у процесі наукового дослідження обмежувались аналізом найсуттєвіших зв'язків, вибір яких визначався конкретними умовами управління тим чи іншим об'єктом, а також основною системоутворювальною метою.

Враховуючи, що мета наукового дослідження – всебічне та вірогідне вивчення об'єкта, процесу, явища, їхньої структури, зв'язків для отримання та впровадження корисних результатів, доцільно розглядати ФСОЗ через призму ТС. Такий підхід дає можливість правильно обрати об'єкт і предмет дослідження за актуальним напрямом, наочно відтворити структурно-функціональну будову системи забезпечення різними ЛЗ і послугами суспільство, проаналізувати закономірності взаємодії елементів у середині ФС і поза нею, закономірність її розвитку, різні властивості та якості цієї системи, визначити особливості та умови процесу обігу усіх необхідних потоків для її функціонування в часі.

Обговорення

Актуальність досліджень із проблематики СВ у ФСОЗ зумовлена аналізом її стану й необхідністю розв'язання конкретних проблем і корисних завдань на практиці, що, своєю чергою, формує запит суспільства (зовнішнього середовища) – підвищення рівня СВ усіх суб'єктів фармації. ФС рефлексує на цей запит і створює рух необхідних потоків (трудових, матеріальних, інформаційних, фінансових) для виконання тієї чи іншої функції або напряму дослідження. Однак потрібно враховувати, що запит суспільства разом з інструментами дослідження – фактор обмеження масштабів дослідження, передусім переліку об'єктів і предметів дослідження.

Об'єктом дослідження (процес або явище, що породжує проблемну ситуацію та обраний для вивчення) у цьому випадку стає управління ФСОЗ із моделями взаємовідносин її суб'єктів, а предметом дослідження (явище або процес, що перебуває в межах об'єкта та розглядається як елемент, частина об'єкта дослідження) – теоретичні питання та практичні аспекти СВ у ФСОЗ, методологія формування та оцінювання соціально відповідальної по-

ведінки (СВП) суб'єктів керованої підсистеми, зворотний зв'язок у ФС між керованою та керівною підсистемами і зворотний зв'язок стейкхолдерів із ФС.

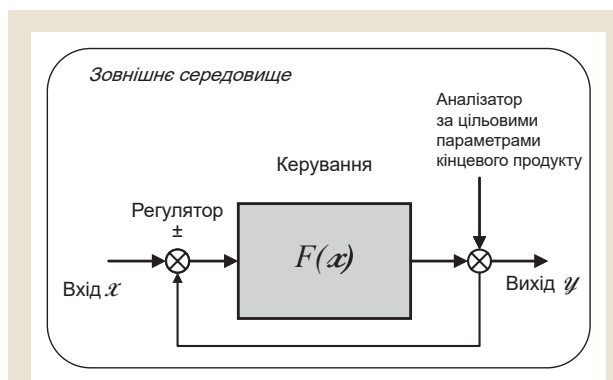
У теорії досліджень систем і на практиці можна мати тільки частину інформації про об'єкт, який досліджують, можна мати повну характеристику або зовсім не знати структури системи. Саме цей факт позначиться на виборі інструмента наукового дослідження – методів «чорної», «сірої» та «білої скрині» (рис. 3), а також вплине на визначення мети та завдань дослідження.

«Чорна скриня» – це система, про внутрішню організацію поведінки якої немає відомостей, але є змога впливати на її входи та сприймати результати її функціонування [14]. Суть методу полягає в тому, що ФС вивчають не як сукупність взаємопов'язаних елементів (структура процесу невідома), а як дещо ціле – $F(x)$, що взаємодіє з середовищем на своїх входах і через результати діяльності. Використовуючи цей метод, досліджують не внутрішню сутність ФС – вивчають взаємозв'язок між вхідними елементами, що надходять до неї, і результатом (рис. 3а).

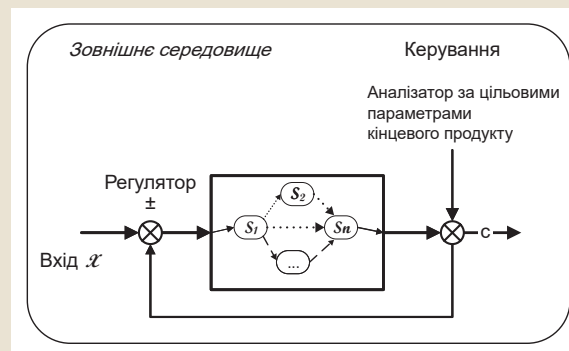
Перспективний напрям досліджень – вивчення ролі й місця споживача у формуванні попиту на певні групи ЛЗ (як соціально-комунікативного процесу), враховуючи особливості, що зумовлені сучасною концепцією холистичного маркетингу. У процесі вивчення «споживач і ФС (чорна скриня)» дослідники формують систему зі зворотним зв'язком, перші результати дослідження – множина пар станів входу та виходу, аналіз яких дає їм можливість встановити причинно-наслідковий зв'язок. Також актуальним питанням залишається дослідження впливу зовнішніх факторів, як-от мас-медіа, на СВП суб'єктів ФСОЗ.

Крім методу «чорної скрині», є метод «сірої скрині» (рис. 3б), застосовуючи який можна частково досліджувати внутрішню сутність системи. Для дослідження маємо структуру ФС, але не маємо точного опису функцій, що дає можливість вивчати функціональні складові підсистем, тобто відома структура об'єкта дослідження ($S_1 - S_n$), але не відомі кількісні значення параметрів. Перспективним напрямом досліджень із використанням методу «сірої скрині» є вивчення впливу процесу реформування фармацевтичної освіти на процес формування особистої СВ ФФ на базовому (додипломному) етапі й етапі пролонгації (безперервного професійного розвитку) з визначенням рівнів СВ. Також цікавим дослідженням може бути вивчення реструктуризації соціальних професійних ролей у фармації на тлі викликів сьогодення (пандемія, посилення ролі ФФ у збереженні здоров'я населення тощо).

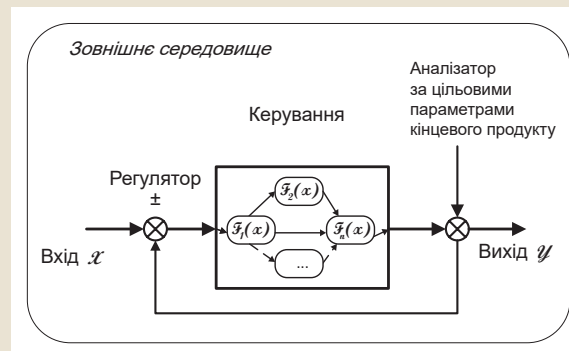
Метод «білої скрині» (рис. 3в) застосовують для вивчення конкретної функції. Він дає змогу повністю досліджувати властивості системи, тобто коефіцієнти зміни функціонального стану тієї чи іншої підсистем ($F_1(x) - F_n(x)$). Саме за допомогою цього інструмента дослідження логічно постає обґрунтування важливості та необхідності фармацевтичного саморегулювання у вітчизняному ФСОЗ. Адже фармацевтичний ринок працює за законом попиту та пропозиції, пов'язує виробників і



а) метод «чорна скриня»



б) метод «сіра скриня»



в) метод «біла скриня»

Рис. 3. Схеми методів «чорна скриня», «сіра скриня», «біла скриня» (джерело: власне опрацювання на підставі [13, 14]).

споживачів ліків, а держава регулює та контролює якість процесу обігу ЛЗ. Питання щодо професійних відносин (соціальних зв'язків) і відповідальності у ФС і за її межами повинна регулювати сама система.

Серед важливих творчих етапів розв'язання наукової проблеми є визначення мети та завдань дослідження. Чітке формулювання конкретної мети – одна з найважливіших методологічних вимог до програми наукового дослідження для розв'язання наукової проблеми шляхом удосконалення обраної сфери діяльності конкретного об'єкта. Завдання при цьому розглядають як основні етапи наукового дослідження, вони спрямовані на послідовне досягнення мети.

З позицій системного підходу, коли особливу увагу звертають на різноманіття внутрішніх і зовнішніх зв'язків ФС, на процес об'єднання основних понять в єдину теоретичну картину, що дає змогу виявити сутність її цілісності, розробляють методологію наукового дослідження з оформленням її як низки завдань, сукупності логічних прийомів, методичних правил і принципів дослідження. Системний підхід визначає також необхідність розчленування багатокомпонентних об'єктів на основі принципу найбільшої важливості зв'язків для системи при різноманітті їхніх типів у конкретній складовій системі [2]. Наприклад, завдання для вирішення – дослідити й розробити модель розвитку СВ ФФ під впливом глобалізації бізнесу, визначити правове поле, в якому відбувається формування СВФ ФФ.

Для розв'язання цього завдання застосовуємо системний аналіз і розглядаємо ФСОЗ як середовище, в якому формується, розвивається СВ на особистісному рівні: визначаємо джерела, засоби та кінцевий результат формування та розвитку СВ, враховуючи усі стадії професійного життєвого циклу, визначаємо нормативно-правові акти, що регулюють фармацевтичну діяльність і встановлюємо проблемні аспекти в роботі цієї системи.

Так, першочергове значення у роботі ФС як цілісного інструмента суспільної фармацевтичної допомоги має керуюча підсистема, що за допомогою забезпечувальної та наукової підсистем бере на себе й несе відповідальність за:

- формування нормативно-правового поля щодо здійснення фармацевтичної діяльності усіма елементами керованої підсистеми – фармацевтичні організації, зокрема за морально-етичну компоненту;

- організацію фармацевтичної діяльності, її удосконалення та контроль за її здійсненням;

- розподіл потоків, які необхідні для якісної роботи всього ФСОЗ.

Аналіз менеджменту названої системи дає змогу виявити проблемні аспекти для подальших наукових досліджень, що будуть спрямовані на удосконалення чи оптимізацію її роботи.

Інший проблемний аспект формується на рівні керованої підсистеми (виробників і постачальників ЛЗ чи фармацевтичних послуг), які, захищаючи свої бізнес-інтереси, не приділяють достатньої уваги або зовсім не враховують елементи соціальної політики, що негативно позначається на їхній СВП. Крім того, ФСОЗ слід розглядати з позиції залежної ланки, адже вони отримують певні ресурси «згори». Відсутність своєчасних і вірогідних інформаційних потоків у керуючій та керованій підсистемі щодо СВП призводить до дезорієнтації та створює умови для безвідповідальної поведінки. Визначення наслідків і відповідальної, і безвідповідальної поведінки може стати одним із завдань майбутнього наукового дослідження.

Один із можливих напрямів дослідження – аналіз процесу руху потоків, що необхідні для ефективного функціонування ФС на основі СВ усіх її структурних елементів. Особливої уваги заслуговують вхідні пото-

ки: трудові (висококваліфіковані та відповідальні ФФ), інформаційні (зокрема нормативні), фінансові (визначити частку фінансування державою та фармацевтичним бізнесом соціальних програм, заходів) тощо. Цікавим в аспекті дослідження є процес розподілу та використання потоків у самій ФС різними за функціями елементами. Зрозуміло, що відсутність будь-яких програм підтримки головних підсистем унеможливує активність процесу, а також викривляє зворотний зв'язок, що призводить до невідповідності попиту стейкхолдерів і пропозицій системи.

Висновки

1. Дослідницька робота починається з вибору проблеми або теми дослідження, враховуючи науковий напрям усього колективу дослідників, що спрямований на вивчення певних фундаментальних, теоретичних, експериментальних завдань.

2. Висвітлюючи основні положення ТС, обґрунтували використання цієї теорії для пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті СВ молодими науковцями для розвитку свого наукового потенціалу, а також інтернами та слухачами системи підвищення кваліфікації в контексті безперервного професійного розвитку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Рижов О. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3964-5984](https://orcid.org/0000-0003-3964-5984)

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6459-6021](https://orcid.org/0000-0002-6459-6021)

Information about authors:

Tkachenko N. O., Dr. hab., Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ryzhov O. A., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Medical and Pharmaceutical Information Science and Modern Technologies, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hromovyk B. P., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Ткаченко Н. А., д-р фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рыжов А. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. медицинской и фармацевтической информатики и новейших технологий, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Громовик Б. П., Кремінь Ю. І. Особливості реалізації професійних ролей фармацевтичних фахівців в українських реаліях. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 1. С. 42-49. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.9>
- [2] Важинський С. Е., Щербак Т. І. Методика та організація наукових досліджень : навч. посіб. Суми : СумДПУ імені А. С. Макаренка, 2016. 260 с.
- [3] Guidance on social responsibility. ISO 26000:2010. URL : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:26000:ed-1:v1:en>
- [4] Ткаченко Н. О., Громовик Б. П. Концептуальний аналіз соціальної відповідальності особистості та її інтегрування у фармацевтичну практику. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3. С. 342-348. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113624>
- [5] Посилкіна О. В., Братішко Ю. С. Аналіз регуляторної бази управління соціальною відповідальністю фармацевтичних підприємств. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 2018. № 1. С. 28-31. <https://doi.org/10.24959/uekj.18.8>
- [6] Братішко Ю. С., Посилкіна О. В. Методичні підходи до ідентифікації і оцінки ризиків соціально відповідальної діяльності фармацевтичних компаній. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3. С. 28-34. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.28>
- [7] Ткаченко Н. О. Дослідження стану та напрямів соціальної активності суб'єктів фармацевтичного підприємства. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3. С. 47-56. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.23>
- [8] Зарічкова М. В., Должнікова О. М., Музика Т. Ф. Justification for the system of social passport indicators in a pharmacy institution. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 1. С. 11-20. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.6>
- [9] Громовик Б. П., Панькевич О. Б. Інституційний вимір міжнародного фармацевтичного саморегулювання. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 45-53. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7530>
- [10] Чернышов В. Н., Чернышов А. В. Теория систем и системный анализ : учеб. пособие. Тамбов : Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2008. 96 с.
- [11] Теория систем в экологии : підручник / Ю. Г. Масікевич, О. В. Шестопапов, А. А. Негадайло та ін. Суми : Сумський державний університет, 2015. 330 с.
- [12] Фармацевтична діяльність. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/309/farmaceutichna-diyalnist>
- [13] Методології та стандарти функціонального моделювання предметної області. *Інформатика* / В. В. Трофімова. URL: https://stud.com.ua/97325/informatika/metodologiyi_standarti_funktsionalnogo_modelyuvannya_predmetnoyi_oblasti
- [14] Економічна кібернетика : навч. посіб. / О. Д. Шарпов, В. Д. Дербенцев, Д. Є. Семьонов. Київ : КНЕУ, 2004. 231 с.

References

- [1] Hromovik, B. P., & Kremin, Yu. I. (2020). Osoblyvosti realizatsii profesiynykh rolei farmatsevychnykh fakhivtsiv v ukrainskykh realiakh [Features of pharmacists professional roles realization in the Ukrainian realities]. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, (1), 42-49. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.9>

- [2] Vazhynskiy, S. E., & Shcherbak, T. I. (2016). Metodyka ta orhanizatsiia naukovykh doslidzhen [Methodology and organization of scientific research]. Sumy: Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko. [in Ukrainian].
- [3] Guidance on social responsibility. ISO 26000:2010. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:26000:ed-1:v1:en>
- [4] Tkachenko, N. O., & Hromovik, B. P. (2017). Kontseptualnyi analiz sotsialnoi vidpovidalnosti osobystosti ta yii intehruvannia u farmatsevychnu praktyku [Conceptual analysis of social responsibility of the individual and its integration into pharmaceutical practice]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 10(3), 342-348. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113624>
- [5] Posylkina, O. V., & Bratishko, Yu. S. (2018). Analiz rehuliatornoї bazy upravlinnia sotsialnoї vidpovidalnosti farmatsevychnykh pidpriemstv [Regulatory base analysis of managing the pharmaceutical companies social responsibility]. *Management, economics and quality assurance in pharmacy*, (1), 28-31. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/uekj.18.8>
- [6] Bratishko, Yu. S., & Posylkina O. V. (2020). Metodichni pidkhody do identyfikatsii i otsinky ryzykiv sotsialno vidpovidalnoi diialnosti farmatsevychnykh kompanii [Methodological approaches to identifying and assessing risks of socially responsible activities of pharmaceutical companies]. *Management, economics and quality assurance in pharmacy*, (3), 28-34. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.28>
- [7] Tkachenko, N. O. (2020). Doslidzhennia stanu ta napriamiv sotsialnoi aktyvnosti subiektiv farmatsevychnoho pidpriemnytstva [The study of the state and directions of the social activity of pharmaceutical entrepreneurship]. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, (3), 47-56. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.23>
- [8] Zarichkova, M. V., Dolzhnikova, O. M., & Muzyka, T. F. (2019). Justification for the system of social passport indicators in a pharmacy institution. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, (1), 11-20. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.6>
- [9] Hromovik, B. P., & Pankevych, O. B. (2017). Instytutsiyni vymir mizhnarodnoho farmatsevychnoho samorehuliuвання [Institutional dimension of international pharmaceutical self-regulation]. *Pharmaceutical Review*, (1), 45-53. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7530>
- [10] Chernyshov, V. N., & Chernyshov, A. V. (2008). *Teoriya sistem i sistemnyi analiz* [Systems theory and systems analysis]. Tambov: Publishing house of TSTU. [in Russian].
- [11] Masikevych, Yu. H., Shestopalov, O. V., Nehadailo, A. A., Pliatsuk, L. D., Hurets, L. L., & Vaskin, R. A. (2015). *Teoriia sistem v ekologii* [Theory of systems in ecology]. Sumy: Sumy State University. [in Ukrainian].
- [12] Pharmaceutical activity. *Pharmaceutical encyclopedia*. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/309/farmaceutichna-diyalnist> [in Ukrainian].
- [13] Trofimova, V. V. (2015). Metodologii ta standarty funktsionalnogo modelyuvannya predmetnoi oblasti [Methodologies and standards of functional modeling of the subject area]. In *Informatics*. https://stud.com.ua/97325/informatika/metodologiyi_standarti_funktsionalnogo_modelyuvannya_predmetnoyi_oblasti. [in Ukrainian].
- [14] Sharapov, O. D., Derbentsev, V. D., & Semonov, D. Ye. (2004). *Ekonomichna kibernetika* [Economic cybernetics]. Kiev: KNEU. [in Ukrainian].



Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень фармацевтичного ринку України та Франції

Л. І. Будняк^{ID}*A,C-F, Н. П. Дарзулі^{B-D}

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 – порівняльний аналіз асортименту зареєстрованих препаратів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) вітчизняного ринку з лікарськими засобами (ЛЗ) цього сегмента ринку Франції.

Матеріали та методи. Асортимент ЛЗ України вивчали за Державним реєстром ЛЗ України, довідником ЛЗ Компендіум онлайн, Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією, інтернет-ресурсом «Tabletki.ua», Франції – за «Base de données publique des médicaments». Протягом дослідження застосували методи: інформаційного пошуку, маркетингового аналізу, графічний, порівняльний і логічного узагальнення.

Результати. Здійснили порівняльний аналіз асортименту ЛЗ України та Франції для антибіотикотерапії ХОЗЛ.

Висновки. Проаналізували фармацевтичні ринки препаратів для антибіотикотерапії ХОЗЛ в Україні та Франції. Станом на січень 2020 р. в Україні зареєстровано 43 торгові назви (ТН) ЛЗ, що представлені 73 асортиментними позиціями, у Франції – 87 ТН ЛЗ, що представлені 150 асортиментними позиціями. Аналіз асортименту ЛЗ показав: в Україні та Франції переважають ЛЗ закордонного виробництва, їхня частка становить 84 % та 55 % відповідно. Лідерами за номенклатурою препаратів серед країн-імпортерів ЛЗ в Україні є Індія, ФРН, у Франції – Іспанія, Велика Британія, ФРН. Частка вітчизняних препаратів України та Франції є меншою – 16 % та 45 % відповідно. Лідерами серед вітчизняних підприємств-виробників в Україні є ТОВ «Юрія-Фарм» та ТОВ «Астрафарм», у Франції – Sanofi Winthrop Industrie, Mylan S.A.S., Delpharm Tours, Delpharm Lille S.A.S. і Panpharma. У двох країнах більшість препаратів для антибіотикотерапії ХОЗЛ – порошки для приготування розчинів для ін'єкцій і таблетки, їхня частка в Україні становить 41 % та 33 %, у Франції – 19 % і 59 % відповідно. В Україні та Франції переважають монокомпонентні ЛЗ. Оскільки на українському фармацевтичному ринку порівняно з французьким ринком ЛЗ домінують препарати закордонного виробництва, актуальним є розроблення нових вітчизняних препаратів, які б застосовували в терапії ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, антибіотикотерапія, маркетингові дослідження.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 401–406

Comparative analysis of medications for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine and France

L. I. Budniak, N. P. Darzuli

The aim of the work – comparative analysis of the assortment of registered medicines for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the domestic market and similar segment of the French market.

Materials and methods. The study of drug assortment in Ukraine was carried out according to the State Register of Medicines of Ukraine, employing the directory of medicines Compendium online, Anatomical Therapeutic Chemical Classification, web-resource Tabletki.UA. Database Base de données publique des médicaments was consulted while studying the pharmaceutical market in France. The following methods were used: information search, marketing analysis, graphical, comparative and logical methods.

Results. A comparative analysis of medicines employed in Ukraine and France for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was performed.

Conclusions. Pharmaceutical markets of drugs for antibiotic therapy of COPD in Ukraine and France are analyzed. As of January 2020, there are 43 brand names (BN) of medicines with 73 available range items registered in Ukraine, and 87 BN medicines with 150 available range items registered in France. The analysis of drugs assortment showed that foreign drugs predominate in Ukraine and France, their

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216223>

UDC 615.23:339.138:616.24-002-007.272(477+44)

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216223](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216223)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 401–406

Key words: chronic obstructive lung disease, antibiotic therapy, marketing.

*E-mail: stoyko_li@tdmu.edu.ua

Received: 07.08.2020 // Revised: 12.08.2020 // Accepted: 09.09.2020

share is 84 % and 55 %, respectively. Among the drug-importing countries, the leaders in Ukraine are India and Germany, and in France they are Spain, England and Germany. The share of domestic drugs in Ukraine and France is lower – 16 % and 45 %, respectively. The leaders among domestic manufacturers in Ukraine are Yuria-Pharm LLC and Astrapharm LLC, in France they are Sanofi Winthrop Industrie, Mylan S.A.S., Delpharm Tours, Delpharm Lille S.A.S. and Panpharma. In the two countries, the majority of drugs for COPD antibiotic therapy treatment is manufactured as powders for solutions and injections, and as tablets; their share in Ukraine is 41 % and 33 %, in France – 19 % and 59 %, respectively. Monocomponent drugs prevail in Ukraine and France. Since the Ukrainian pharmaceutical market, in comparison with the French drug market, is significantly dominated by foreign drugs, it is important to develop new domestic drugs that would be used in COPD treatment.

Key words: chronic obstructive lung disease, antibiotic therapy, marketing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 401–406

Сравнительный анализ ассортимента лекарственных средств для антибиотикотерапии хронической обструктивной болезни легких фармацевтического рынка Украины и Франции

Л. И. Будняк, Н. П. Дарзулі

Цель работы – сравнительный анализ ассортимента зарегистрированных препаратов для антибиотикотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отечественного рынка с лекарственными средствами (ЛС) этого сегмента рынка Франции.

Материалы и методы. Ассортимент ЛС Украины изучали согласно Государственному реестру ЛС Украины, справочнику ЛС Компендиум онлайн, Анатомо-терапевтическо-химической классификации, интернет-ресурса «Tabletki.ua», Франции – согласно «Base de données publique des médicaments». В ходе исследования применены такие методы: информационного поиска, маркетингового анализа, графический, сравнительный и логического обобщения.

Результаты. Провели сравнительный анализ ассортимента ЛС Украины и Франции для антибиотикотерапии ХОБЛ.

Выводы. Проанализированы фармацевтические рынки препаратов для антибиотикотерапии ХОБЛ в Украине и Франции. По состоянию на январь 2020 г. в Украине зарегистрированы 43 торговые названия (ТН) ЛС, представленные 73 ассортиментными позициями, во Франции – 87 ТН ЛС, представленные 150 ассортиментными позициями. Анализ ассортимента ЛС показал, что в Украине и Франции преобладают ЛС зарубежного производства, их доля составляет 84 % и 55 % соответственно. Лидеры по номенклатуре препаратов среди стран-импортеров ЛС в Украине – Индия и ФРГ, во Франции – Испания, Великобритания и ФРГ. Доля отечественных препаратов Украины и Франции меньше – 16 % и 45 % соответственно. Лидеры среди отечественных предприятий-производителей в Украине – ООО «Юрия-Фарм» и ООО «Астрафарм», во Франции – Sanofi Winthrop Industrie, Mylan S.A.S., Delpharm Tours, Delpharm Lille S.A.S. и Panpharma. В двух странах большинство препаратов для антибиотикотерапии ХОБЛ представлены порошками для приготовления растворов для инъекций и таблетками, их доля в Украине составляет 41 % и 33 %, во Франции – 19 % и 59 % соответственно. В Украине и Франции преобладают монокомпонентные ЛС. Поскольку на украинском фармацевтическом рынке по сравнению с французским рынком ЛС доминируют препараты зарубежного производства, актуальна разработка новых отечественных препаратов, которые использовали бы в терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антибиотикотерапия, маркетинговые исследования.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 401–406

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширене захворювання у світі. Відзначають швидке зростання захворюваності та смертності, часті звернення пацієнтів до лікарів у зв'язку з загостренням ХОЗЛ, невпинне погіршення екології, якості життя та високу вартість лікування для системи охорони здоров'я, суспільства загалом [1,2]. У Європейському Союзі витрати на ХОЗЛ утричі більші, ніж витрати на бронхіальну астму. ХОЗЛ посідає 2 місце після серцево-судинних захворювань і 4 місце серед причин смертності у світі [3–5]. Майже 3 млн жителів (7 %) України хворіють на ХОЗЛ [5]. Порівнюючи з розвиненими країнами Європи, нижчий рівень захворюваності та смертності від цього захворювання відзначають у Франції, де на ХОЗЛ хворіють майже 2,6 млн осіб, що становить 4 % населення.

Попередній аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для бронходилатаційної терапії ХОЗЛ (крок 1 в етапах лікування ХОЗЛ) показав наявність на фармацевтичному ринку України 36 торгових назв (ТН) препаратів. Серед них переважають імпортні ЛЗ (становлять 64 %). Лідер серед українських підприємств-виробників ЛЗ для брон-

ходилатаційної терапії ХОЗЛ – ТОВ «Мультіспрей». На вітчизняному фармацевтичному ринку частка монокомпонентних ЛЗ становить 80 %, двокомпонентних – 14 %, комбінованих – 6 %. Встановили, що частка імпортних ЛЗ для бронходилатаційної терапії ХОЗЛ у 2019 р. порівняно з 2014 р. у 2,2 раза більша, ніж вітчизняних (64 %). Частка вітчизняних препаратів у 2019 р. збільшилася в 3,25 раза порівняно з 2014 р. [6].

Відповідно до АТС-класифікаційної системи до головної терапевтичної групи J01 – Антибактеріальні засоби для системного застосування належать ЛЗ для симптоматичної терапії, а саме антибіотикотерапії при інфекційному загостренні (крок 5 в етапах лікування ХОЗЛ), що застосовують в Україні та Франції [7].

Мета роботи

Порівняльний аналіз асортименту зареєстрованих препаратів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень вітчизняного ринку з лікарськими засобами цього сегмента ринку Франції.

Матеріали і методи дослідження

В Європі за кількістю виготовленої фармацевтичної продукції Франція посідає 3 місце, має розвинений фармацевтичний сектор, що впливає на весь аптечний ринок на континенті. Франція є другою серед п'яти країн-лідерів європейського ринку (ФРН, Франція, Велика Британія, Італія, Іспанія), сукупний обсяг продажів яких становить понад 50 % ринку. Ця країна бореться з непомірними цінами на інноваційні препарати, не позбавляючи при цьому провідні фармацевтичні компанії (Pfizer, Sanofi і GlaxoSmithKline) фінансового стимулу для нових розробок. Протягом останніх років у країні знижено ціни на ЛЗ на 100 млн євро. Один із трендів фармації Франції – заміна інноваційних ліків на генерики, що пов'язано з потребою в доступних препаратах. У бюджеті охорони здоров'я Франції міститься положення, згідно з яким фармацевти в аптеках мають право замінювати призначені лікарем патентовані біопрепарати на біоаналоги. Такий захід дає можливість знизити ціни на ліки. Отже, у Франції вартість препаратів у половині випадків нижча за найнижчі європейські ціни [8]. Враховуючи прагнення до європейських стандартів, французький досвід для нашої країни є корисним.

Взявши до уваги всі наведені аргументи, доцільно дослідити та порівняти асортимент ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ, що застосовують в Україні та Франції у разі інфекційного загострення.

Об'єкт дослідження – інформація про ЛЗ, що зареєстровані на території України та Франції, розміщена на сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» та «Base de données publique des médicaments» [9,10]. Для повної інформації про препарати користувалися Державним реєстром ЛЗ України, довідником ЛЗ Компендіум онлайн, Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТС-класифікацією), інтернет-ресурсом «Tabletki.ua» [7,11,12]. Застосували такі методи: інформаційного пошуку, маркетингового аналізу, графічний, порівняльний та логічного узагальнення.

Результати

Проаналізувавши фармацевтичний ринок ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ України та Франції, встановили: станом на січень 2020 р. в Україні зареєстровані 43 ТН ЛЗ, що представлені 73 асортиментними позиціями; у Франції зареєстровані 87 ТН ЛЗ, що представлені 150 асортиментними позиціями. Ці препарати, враховуючи дози їхнього випуску, – і вітчизняного, й закордонного виробництва. Співвідношення вітчизняних та імпортних ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ фармацевтичного ринку України та Франції наведені на *рис. 1*.

Результати дослідження свідчать, що в Україні та Франції в цій асортиментній групі переважають ЛЗ закордонного виробництва, частка яких становить 84 % (36 ТН) і 55 % (48 ТН), частка вітчизняних препаратів менша – 16 % (7 ТН) і 45 % (39 ТН) відповідно.

Наступний етап дослідження – аналіз ринку препаратів України та Франції залежно від підприємства-виробника.

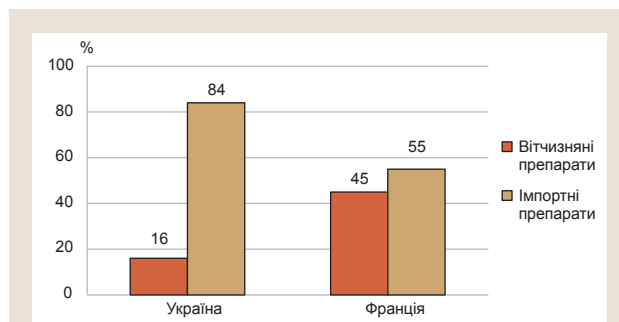


Рис. 1. Співвідношення вітчизняних та імпортних препаратів для антибіотикотерапії ХОЗЛ в Україні та Франції.

Асортимент вітчизняних препаратів України формують такі підприємства-виробники: ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ «Астрафарм», ПрАТ «Дарниця», ТОВ «ФЗ «Біофарма», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»; Франції – Sanofi Winthrop Industrie, Mylan S.A.S., Delpharm Lille S.A.S., Delpharm Tours, Panpharma, Flamel Technologies, Glaxo Wellcome Production, Sandoz, Laboratoires Biophelia, Martin Dow Pharmaceuticals, Laboratoires Gerda, Cenexi HSC, Carelide, Elaiapharm, Roche та Zydus France (*рис. 2*).

Як бачимо на *рис. 2*, ширший асортимент ЛЗ серед вітчизняних підприємств-виробників України пропонують ТОВ «Юрія-Фарм» і ТОВ «Астрафарм» (по 2 ТН), Франції – Sanofi Winthrop Industrie (6 ТН), Mylan S.A.S. (5 ТН), Delpharm Lille S.A.S. (4 ТН), Delpharm Tours (4 ТН), Panpharma (4 ТН).

Надалі здійснили поділ препаратів закордонного виробництва в Україні та Франції залежно від країни-виробника (*рис. 3*).

Проаналізувавши дані, що наведені на *рис. 3*, можна зробити висновок: найбільшу номенклатуру імпортних ЛЗ на українському фармацевтичному ринку репрезентують такі країни-виробники, як Індія – 39 % (14 ТН), ФРН – 19 % (7 ТН); на фармацевтичному ринку Франції: Іспанія – 21 % (10 ТН), Велика Британія – 21 % (10 ТН), ФРН – 19 % (9 ТН), Австрія 15 % (7 ТН). Частка ЛЗ інших країн-виробників є суттєво меншою та становить від 2 % до 8 %.

Результати аналізу препаратів за лікарською формою наведені на *рис. 4*.

Проаналізувавши дані, що отримали, підсумуємо: серед лікарських форм препаратів для антибіотикотерапії ХОЗЛ в Україні переважають порошки для розчину для ін'єкцій – 41 % (30 ТН) і таблетки – 33 % (24 ТН). У Франції також домінують таблетки та порошки для розчину для ін'єкцій, їхня частка становить 59 % (89 ТН) і 19 % (29 ТН) відповідно. Невеликою є кількість ЛЗ в інших лікарських формах.

Здійснили маркетинговий аналіз ЛЗ залежно від компонентного складу препаратів, що дослідили (*рис. 5*).

За компонентним складом ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ поділяють на монокомпонентні та двокомпонентні, що представлені в Україні 70 і 3 асортиментними позиці-

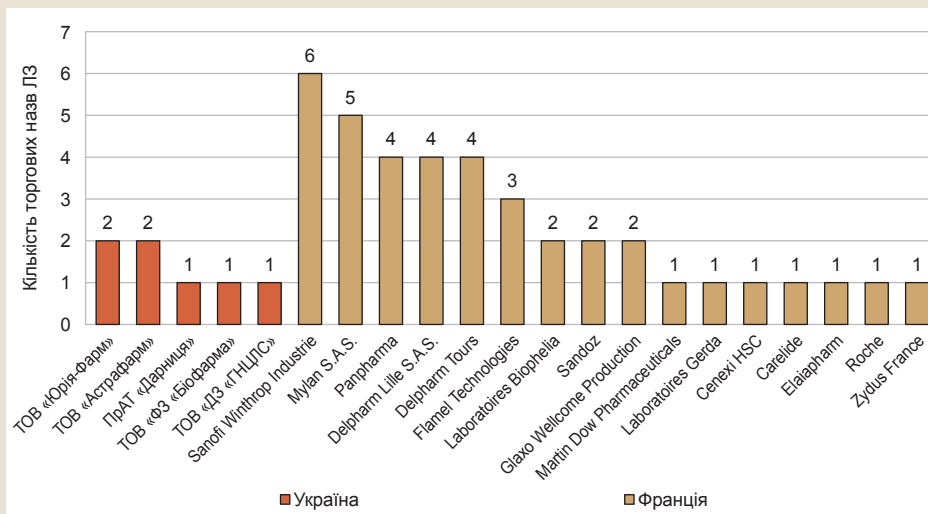


Рис. 2. Кількість ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ, що виготовлені підприємствами-виробниками України та Франції.

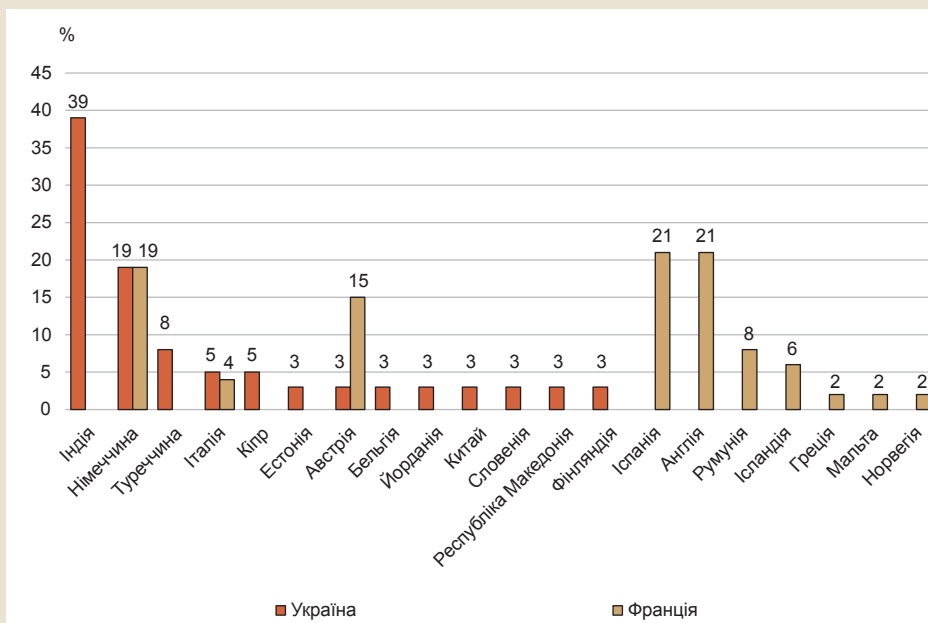


Рис. 3. Співвідношення іноземних країн-виробників лікарських засобів для антибіотикотерапії ХОЗЛ на фармацевтичному ринку України та Франції.

ями відповідно. У Франції кількість монокомпонентних ЛЗ у 7,3 раза більша, ніж двокомпонентних, становить 132 асортиментні позиції; двокомпонентні препарати представлені на фармацевтичному ринку Франції 18 позиціями.

Обговорення

Лікарські засоби для симптоматичної терапії ХОЗЛ (антибіотикотерапія ХОЗЛ при інфекційному загостренні), що застосовують в Україні та Франції, за АТС-класифікацією належать до головної терапевтичної групи – J01.

Порівнюючи фармацевтичний ринок двох країн за кількістю вітчизняних препаратів, можна зробити висновок: у Франції переважає кількість ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ, їхня частка становить 45 %, що у 2,8 раза більше, ніж в Україні (16 %). Асортимент вітчизняних препаратів України формують 5 підприємств-виробників, Франції –

16. За кількістю імпортованих ЛЗ у цій асортиментній групі склалась протилежна ситуація – їхня частка в Україні в 1,5 раза більша, ніж у Франції, та становить 84 %.

На відміну від фармацевтичного ринку ЛЗ України, на який найбільше препаратів експортують Індія та ФРН, на ринок Франції найбільше ЛЗ експортують країни, що є лідерами європейського ринку – Іспанія, Велика Британія, ФРН.

Порівнюючи асортимент ЛЗ за формою випуску, можна зробити висновок, що такі лікарські форми, як таблетки та порошки для приготування розчинів для ін'єкцій домінують у двох країнах. Кількість препаратів в інших лікарських формах невелика.

За компонентним складом ЛЗ для антибіотикотерапії ХОЗЛ на фармацевтичних ринках України та Франції більше монокомпонентних препаратів, ніж двокомпонентних. Кількість монокомпонентних ЛЗ у Франції в 1,9 раза більша, ніж в Україні, двокомпонентних – у 6 разів.

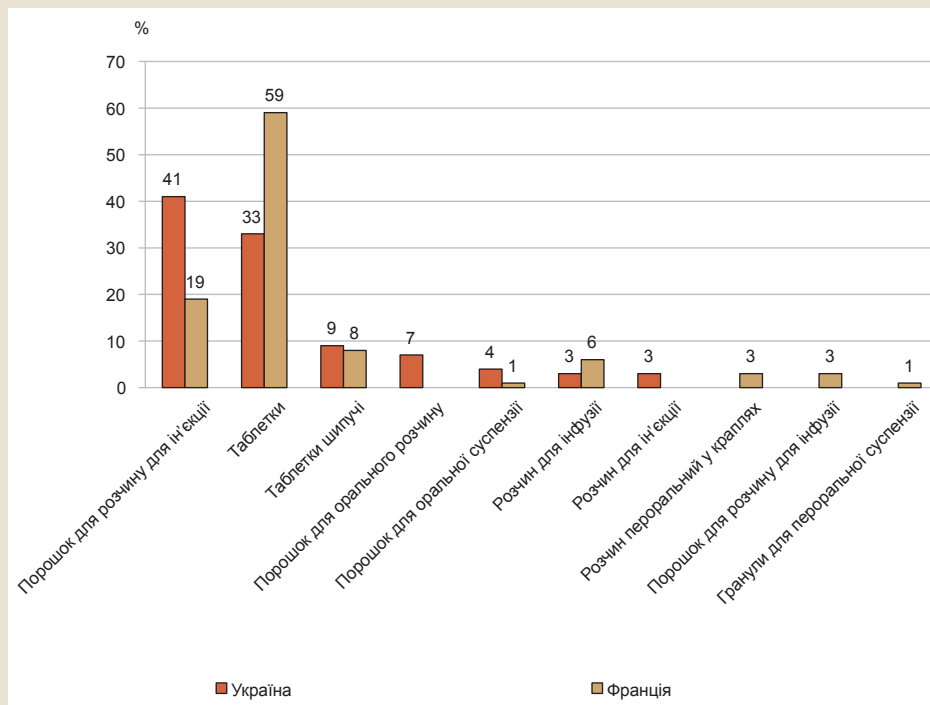


Рис. 4. Поділ лікарських засобів в Україні та Франції за лікарською формою.

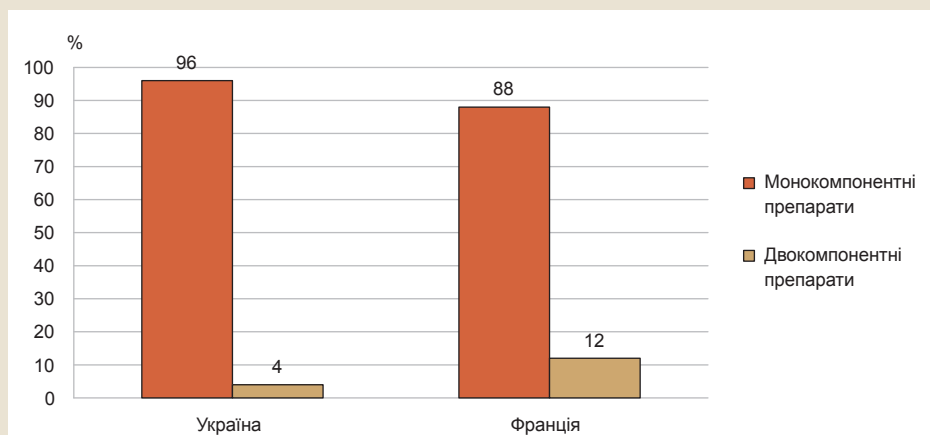


Рис. 5. Поділ лікарських засобів України та Франції для антибіотикотерапії ХОЗЛ за компонентним складом.

Висновки

1. Проаналізували фармацевтичні ринки препаратів для антибіотикотерапії ХОЗЛ в Україні та Франції. Станом на січень 2020 р. в Україні зареєстровано 43 ТН ЛЗ, що представлені 73 асортиментними позиціями, у Франції – 87 ТН ЛЗ, що представлені 150 асортиментними позиціями.

2. Аналіз асортименту ЛЗ показав, що в Україні та Франції переважають препарати закордонного виробництва, їхня частка становить 84 % та 55 % відповідно. Лідерами за номенклатурою ЛЗ серед країн-імпортерів в Україні є Індія та ФРН, у Франції – Іспанія, Велика Британія, ФРН. Частка вітчизняних препаратів України та Франції є меншою – 16 % та 45 % відповідно. Лідерами серед вітчизняних підприємств-виробників в Україні є ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ «Астрафарм», у Франції – Sanofi Winthrop Industrie, Mylan S.A.S., Delpharm Tours, Delpharm Lille S.A.S., Panpharma.

3. У двох країнах більшість препаратів для антибіотикотерапії ХОЗЛ – порошки для приготування розчинів для ін'єкцій і таблетки, їхня частка в Україні становить 41 % та 33 %, у Франції – 19 % та 59 %. У цих двох країнах переважають монокомпонентні ЛЗ.

4. Оскільки на українському фармацевтичному ринку порівняно з французьким ринком ЛЗ домінують препарати закордонного виробництва, актуальним є розроблення нових вітчизняних препаратів, котрі б застосовували в терапії ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження вказують на доцільність збільшення кількості ЛЗ для симптоматичної терапії ХОЗЛ (антибіотикотерапія при інфекційному загостренні) шляхом розроблення та впровадження вітчизняних препаратів на українському фармацевтичному ринку.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України: «Дослідження зі створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності» (номер держреєстрації – 0120U002194).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Будняк Л. І., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-4869-1344](https://orcid.org/0000-0002-4869-1344)

Дарзулі Н. П., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Budniak L. I., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

Darzuli N. P., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Будняк Л. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Дарзули Н. П., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список літератури

- [1] Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Єфімова Н. О. Показники функції ендотелію у чоловіків, що палять, із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Медичні перспективи*. 2010. Т. 15, № 3. С. 36-40.
- [2] Перцева Т. О. Хронічне обструктивне захворювання легень: можливості модифікації перебігу. *Астма та алергія*. 2015. № 4. С. 55-56.
- [3] Мостовий Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. *Український медичний часопис*. 2016. № 4. С. 63-65.
- [4] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *World Health Organization*. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
- [5] ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения // *Health-ua.com* : [спец. мед. портал]. URL : <http://health-ua.com/article/15486-hozl-v-ukraine-problemy-i-puti-resheniya>

- [6] Будняк Л. І., Диня Є. Ю. Дослідження асортименту препаратів для лікування хронічного обструктивного захворювання легень на фармацевтичному ринку України. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики*. 2020. Т. 13, № 1. С. 122-127. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198186>
- [7] Компендиум. Лекарственные препараты. URL : <http://compendium.com.ua>
- [8] Вешня С. Аптеки Франції // *Рецепти аптечних продажів*. URL : <https://www.rap.in.ua/apteky-francziyi/>
- [9] Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL : <http://mozdocs.kiev.ua/>
- [10] Base de données publique des médicaments. URL : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [11] Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.com.ua>
- [12] АТС-классификация // *Компендиум. Лекарственные препараты*. URL : <https://compendium.com.ua/atc/>

References

- [1] Pertseva, T. O., Hashynova, K. Yu., & Yefimova, N. O. (2010). Pokaznyky funktsii endoteliiu u cholovikiv shcho paliat iz khronichnym obstruktyvym zakhvoriuvanniam leheniv [Indicators of endothelial function in men who smoke with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medychni perspektivy*, 15(3), 36-40. [in Ukrainian].
- [2] Pertseva, T. O. (2015). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen mozlyvosti modyfikatsii perebihu [Chronic obstructive pulmonary disease: the possibility of modifying the course]. *Astma ta alerhiia*, 4, 55-56. [in Ukrainian].
- [3] Mostovyi, Yu. M. (2016). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen. Kliuchovi pytannia [Chronic obstructive pulmonary disease. Key issues]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 63-65. [in Ukrainian].
- [4] World Health Organization. (2017, December 1). *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
- [5] Feshchenko, Yu. I. (2015, March 27). HOZL v Ukraini: problemy i puti resheniya [COPD in Ukraine: problems and solutions]. *Health-ua.com*. <http://health-ua.com/article/15486-hozl-v-ukraine-problemy-i-puti-resheniya>
- [6] Budniak, L. I., & Dynia, Ye. Yu. (2020). Doslidzhennia asortymentu preparativ dlia likuvannia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy [Investigation of the assortment of medicines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(1), 122-127. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198186>
- [7] (2018). *Компендиум. Лекарственные препараты* [Compendium. Medicines]. [in Russian]. <http://compendium.com.ua>
- [8] Veshnyaya, S. (2020, February 1). *Retsepty aptechnykh prodazhiv. Apteky Frantsii* [Recipes for pharmacy sales. Pharmacies in France.]. [in Ukrainian]. <https://www.rap.in.ua/apteky-francziyi/>
- [9] *Normatyvno-Dyrektyvni Dokumenty MOZ Ukrainy* [Regulatory and legislative documents of the Ministry of Health of Ukraine]. [in Ukrainian]. <http://mozdocs.kiev.ua/>
- [10] Ministry of Solidarity and Health. (2020). *Base de données publique des médicaments* [Public drug database]. [in France]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (n.d.). *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State register of medicines of Ukraine]. [in Ukrainian]. <http://www.drz.kiev.ua>
- [12] *АТС-классификация* [ATC-classification]. *Компендиум. Лекарственные препараты*. [in Ukrainian]. <https://compendium.com.ua/atc/>



Моніторинг асортиментної структури та динаміки цінових показників гепатопротекторів на сучасному фармацевтичному ринку України

I. О. Пухальська¹, Адаба Мухамед^{2,3}, О. П. Гудзенко³, О. Л. Дроздов²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ³ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

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

Проблема чималої поширеності захворювань печінки – одна з основних для охорони здоров'я у світі. Для профілактики, лікування захворювань печінки нині використовують етіотропні засоби: вакцини, протівірусні препарати тощо. Крім того, в лікарській практиці часто використовують препарати, що призначені для додаткової терапії захворювань печінки – так звані гепатопротектори, різні і за хімічним складом, і за механізмом дії та спрямовані на підвищення стійкості печінки до несприятливих факторів.

Мета роботи – комплексний асортиментний аналіз фармацевтичного ринку України в рамках групи гепатопротекторів і визначення його цінового діапазону.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили за даними Державного реєстру лікарських засобів України, Міжнародної класифікації хвороб 11 видання (МКХ-11, ICD-11), що введено в дію 18 червня 2018 р., наказу МОЗ України від 18.04.2019 р. № 892 «Про затвердження одинадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів і забезпечення його доступності», Національного переліку основних лікарських засобів, що затверджений постановою КМУ № 333 від 25.03.2009 р. (станом на 07.05.2019 р.) й аналітичної системи фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії Моріон за 2019 р. і перше півріччя 2020 р. Під час дослідження використали системний, структурний, логічний, узагальнювальний методи.

Результати. Виявили, що вітчизняний ринок гепатопротекторів доволі насичений українськими та закордонними виробниками (переважно з Індії, ФРН, Франції, Італії, КНР, Швейцарії). Аналіз динаміки цін препаратів цієї групи показав: за 2017–2020 рр. відбулося суттєве підвищення цін на всі препарати представлених підгруп, що можна пов'язати з нестабільністю валютного ринку. За результатами структурного аналізу гепатопротекторів, підгрупа А05А Х10 – комбіновані препарати становлять більшість (57, 51, 67, 55 найменувань відповідно за роками, які взяли для дослідження). Найменша за кількістю – підгрупа А05В А06 Орнітин оксоглурат (у 2017 р. вітчизняні виробники не зареєстрували жодного найменування лікарського засобу). Частка українських препаратів у цьому сегменті становила 86,20 %, 84,12 %, 68,00 %, 56,79 % (I півріччя 2020 року) відповідно до року дослідження.

Висновки. Асортиментний аналіз за період 2017–2020 рр. (I півріччя) показав насиченість вітчизняного фармацевтичного ринку гепатотропними лікарськими засобами. На підставі структурного аналізу визначили, що найбільшу частку фармацевтичного ринку України становлять вітчизняні лікарські засоби – від 56,79 % до 86,20 % (відповідно до року дослідження). Аналіз динаміки цін свідчить про низьку доступність імпортованих препаратів для деяких підгруп: в А05А А02 Кислота урсодезоксихолева ціновий діапазон у 2019–2020 рр. становив 1207,57–2376,15 грн, у підгрупі А05В А06 Орнітин оксоглурат – 1397,99–2557,55 грн.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, гепатопротектори, ціновий діапазон.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 407–414

Monitoring of the assortment structure and price dynamics of hepatoprotectors in the modern Ukrainian pharmaceutical market

I. O. Pukhalska, Adaba Mukhamed, O. P. Hudzenko, O. L. Drozdov

High incidence of liver disease is one of the major problems for health care in the world. Today, etiotropics such as vaccines, antivirals, etc. are used to prevent and treat liver diseases. In addition, medicines for additional treatment of liver diseases, so-called hepatoprotectors, are often used in medical practice. Hepatoprotectors vary in both chemical composition and mechanism of action and target to increase liver resistance to adverse factors.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216227>

UDC 615.244:339.13.021(477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216227](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216227)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 407–414

Key words: pharmaceutical market, hepatoprotectors, price range.

*E-mail: wellirin@gmail.com

Received: 31.08.2020 // Revised: 16.09.2020 // Accepted: 21.09.2020

The aim of the study was to provide a comprehensive analysis of Ukrainian pharmaceutical market in the framework of the group of hepatoprotectors and its price range.

Materials and methods. The study was carried out grounding on the data provided by State Register of Medicines of Ukraine, International Classification of Diseases 11 issue (МКХ-11, ICD-11), entered into force on June 18, 2018 by the Order of Health Ministry of Ukraine № 892 dated 18.04.2019. "About Approval of the Eleventh Issue of the National Formulary of Medicines and Making It Available", National List of Essential Medicines, approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine № 333 dated 25.03.2009 (on 07.05.2019), and analytical system of the pharmaceutical market "Farmstandard" by Morion company for the period between 2019 and the first half of 2020. During investigation, systemic, structural, logical practices and method of summarization were used.

Results. The results of the research show that the domestic market for hepatoprotectors is saturated enough. It embraces both Ukrainian producers and foreign firms, mainly from India, Germany, France, Italy, China, Switzerland. The analysis of the changes in the prices for drugs of this group shows that during the period between 2017–2020 there was a significant increase in the prices of all drugs in the submitted sub-groups, which can be attributed to currency market instability. The structural analysis of the hepatoprotectors shows that the subgroup A05A X10, namely the combined drugs, constitutes the majority (57, 51, 67, 55 names according to studied year). The smallest subgroup is A05B A06 Ornithine oxyglurate (no names of medicine were registered by domestic producers in 2017).

The activity of domestic producers should be noted. The proportion of Ukrainian preparations in this segment is 86.20 %, 84.12 %, 68.00 %, 56.79 % (first half of 2020) (according to years under consideration).

Conclusions. The range analysis conducted for the period between 2017–2020 (first half-year) shows saturation of the domestic pharmaceutical market with hepatotropic drugs. Structural analysis conducted reveals that the pharmaceutical market in Ukraine is dominated by Ukrainian medicines, in particular from 56.79 % to 86.20 % (according to years under consideration). Price trend analysis shows low availability of imported products for some sub-groups: during 2019–2020, in sub-group A05A A02 Ursodeoxycholic acid price ranged from 1207.57 to 2376.15 UAH, and A05B A06 Ornithine oxyglurate it ranged from 1397.99 to 2557.55 UAH respectively.

Key words: pharmaceutical market, hepatoprotectors, price range.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 407–414

Мониторинг ассортиментной структуры и динамики ценовых показателей гепатопротекторов на современном фармацевтическом рынке Украины

І. О. Пухальська, Адаба Мухамед, А. П. Гудзенко, А. Л. Дроздов

Проблема высокой распространенности заболеваний печени – одна из основных для здравоохранения в мире. Для профилактики и лечения заболеваний печени сегодня используют этиотропные средства: вакцины, противовирусные препараты и др. Кроме того, во врачебной практике часто используют препараты, предназначенные для дополнительной терапии заболеваний печени – так называемые гепатопротекторы, разнообразные как по химическому составу, так и по механизму действия и нацеленные на повышение стойкости печени к неблагоприятным факторам.

Цель работы – комплексный ассортиментный анализ фармацевтического рынка Украины в рамках группы гепатопротекторов и определение его ценового диапазона.

Материалы и методы. Исследование провели по данным Государственного реестра лекарственных средств Украины, Международной классификации болезней 11 издание (МКБ-11, ICD-11), введенного в действие 18 июня 2018 г. приказом МЗ Украины от 18.04.2019 г. № 892 «Об утверждении одиннадцатого выпуска Государственного формуляра лекарственных средств и обеспечения его доступности», Национального перечня основных лекарственных средств, утвержденного постановлением КМУ № 333 от 25.03.2009 г. (по состоянию на 07.05.2019 г.) и аналитической системы фармацевтического рынка «Фармстандарт» компании Морион за 2019 г. и первое полугодие 2020 г. В ходе исследования использовали системный, структурный, логический методы, а также метод обобщения.

Результаты. Установили, что отечественный рынок гепатопротекторов достаточно насыщен. Его составляют как украинские производители, так и заграничные фирмы, преимущественно из Индии, ФРГ, Франции, Италии, КНР, Швейцарии. Анализ динамики цен препаратов данной группы показал: за 2017–2020 гг. произошло значительное увеличение цен на все препараты представленных подгрупп, что можно связать с нестабильностью валютного рынка. По результатам структурного анализа гепатопротекторов, подгруппа A05A X10 – комбинированные препараты составляют большинство (57, 51, 67, 55 наименований соответственно году исследования). Наименьшую по численности подгруппу составляет A05B A06 Орнитин оксоглурат (в 2017 г. отечественные производители не зарегистрировали ни одного наименования лекарственного средства). Часть украинских препаратов в данном сегменте достигала 86,20 %, 84,12 %, 68,00 %, 56,79 % (I полугодие 2020 года) соответственно по годам исследования.

Выводы. Ассортиментный анализ за период 2017–2020 гг. (I полугодие) показал насыщенность отечественного фармацевтического рынка гепатотропными лекарственными средствами. В результате структурного анализа установлено, что наибольшую долю фармацевтического рынка Украины занимают отечественные лекарственные средства – от 56,79 % к 86,20 % (соответственно году исследования). Анализ динамики цен свидетельствует о низкой доступности импортных препаратов некоторых подгрупп: в A05A A02 Кислота урсодезоксихолевая ценовой диапазон за 2019–2020 гг. составил 1207,57–2376,15 грн, в подгруппе A05B A06 Орнитин оксоглурат – 1397,99–2557,55 грн.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, гепатопротекторы, ценовой диапазон.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 407–414

Проблема чималої поширеності захворювань печінки – одна з основних для охорони здоров'я в усьому світі. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі у понад 2 млрд людей виявляють цю патологію, і це в 100 разів більше, ніж поширеність вірусу імунодефіциту людини. За даними ВООЗ, у світі тільки на вірусний гепатит В або С у хронічній формі хворіють 325 млн осіб. Смертність пацієнтів із такими захворюваннями за останні 20 років зростає вдвічі [1,2].

Для профілактики та лікування захворювань печінки використовують етіотропні засоби: вакцини, противірусні препарати тощо. Крім того, в лікарській практиці часто використовують препарати, призначені для додаткової терапії захворювань печінки – так звані гепатопротектори. Гепатопротектори різноманітні як за хімічним складом, так і за механізмом дії та спрямовані на підвищення стійкості печінки до несприятливих факторів [3,4].

Мета роботи

Комплексний асортиментний аналіз фармацевтичного ринку України в рамках групи гепатопротекторів та визначення його цінового діапазону.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали за даними Державного реєстру лікарських засобів України, Міжнародної класифікації хвороб 11 видання (МКХ-11, ICD-11), введеного в дію 18 червня 2018 р., наказу МОЗ України від 18.04.2019 р. № 892 «Про затвердження одинадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності», Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ № 333 від 25.03.2009 р. (станом на 07.05.2019 р.) та аналітичної системи фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії Моріон за 2019 р. і перше півріччя 2020 р.

Під час дослідження використали системний, структурний, логічний, узагальнювальний методи.

Результати

До захворювань печінки належать гепатити, неалкогольна жирова хвороба печінки, алкогольна хвороба печінки тощо. Швидкими темпами збільшується захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки (НЖХП), що пов'язано з високою частотою випадків цукрового діабету й ожиріння.

За МКХ-11, захворювання печінки належать до Розділу 13. Захворювання травної системи та класифікуються за основними ознаками: Хвороби печінки DE33 Фіброз і цироз печінки; DF33.1 Фіброз печінки; DE33.2 Інший фіброз або цироз печінки; DE33.3 Цироз печінки; DE33.Y Інші визначені фіброз або цироз печінки; DE33.Z Фіброз або цироз печінки, невизначений; DE34 Алкогольна хвороба печінки; DE34.1 Алкогольний стеатоз печінки; DE34.2 Алкогольний гепатит; DE34.21 Алкогольний гепатит з цирозом; DE34.Y інший визначений алкогольний гепа-

тит; DE34.Z Алкогольний гепатит, невизначений; DE34.3 Алкогольний фіброз печінки; DE34.4 Алкогольний цироз печінки без гепатиту; DE34.Y Інша невизначена алкогольна хвороба печінки; DE23.Z Алкогольна хвороба печінки, невизначена; DE35 Неалкогольна жирова хвороба печінки; DE35.1 Неалкогольна жирова хвороба печінки без неалкогольного стеатогепатиту; DE35.2 Неалкогольний стеатогепатит; DE35.3 Неалкогольний фіброз внаслідок неалкогольної хвороби печінки; DE35.Y Інша визначена неалкогольна жирова хвороба печінки; DE35.Z Неалкогольна жирова хвороба печінки, невизначена.

У комплексному лікуванні хронічних захворювань печінки поряд з етіотропною терапією, що впливає на причинні фактори (віруси, токсини), доцільно застосовувати патогенетичну терапію, що дає змогу відновити пошкоджені клітини печінки – гепатоцити. Препарати, здатні підвищувати стійкість гепатоцитів до зовнішніх ушкоджувальних впливів, активізувати їхню роботу і посилювати здатність відновлюватися після отриманих ушкоджень, називають гепатопротекторами [5]. До цієї групи належать дуже різні за хімічною структурою і механізмом дії лікарські засоби. У країнах СНД і зокрема в Україні найбільшу популярність серед гепатопротекторів мають фітопрепарати, що зумовлено їхнім широким спектром дії, ціною доступністю, добрим комплаєнсом, успішним багаторічним досвідом застосування більшості із них у народній медицині [6,7].

За наказом МОЗ України від 18.04.2019 № 892 «Про затвердження одинадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності», гепатопротектори поділяють на препарати жовчних кислот, препарати розторопші плямистої, препарати амінокислот, комбіновані лікарські засоби.

У таблиці 1 наведені найуживаніші препарати першої групи.

Найуживаніші препарати другої групи наведені в таблиці 2.

У таблиці 3 наведені препарати, що належать до третьої групи.

Фармакотерапевтичні засоби, що належать до четвертої групи, наведені у таблиці 4.

Наступні дослідження стосувалися вивчення сучасного асортименту на вітчизняному ринку за 2017–2020 рр. (січень–червень). Результати наведені в таблиці 5.

Обговорення

За результатами дослідження, що здійснили, на вітчизняному фармацевтичному ринку у 2017 р. асортиментний склад представлений 108 препаратами гепатопротекторної дії різних груп. У 2018–2020 рр. (січень–червень) їхня кількість становила 116, 136, 116 найменувань відповідно за роками. Вітчизняний ринок гепатопротекторів доволі насичений. Його складають як українські виробники, так і закордонні фірми, передусім з Індії, ФРН, Франції, Італії, КНР, Швейцарії. Асортимент багатий не тільки географією виробників, але включає багато лікарських форм: таблетки,

Таблиця 1. Група препаратів гепатопротекторної дії – препарати жовчних кислот

№	Торгівельна назва	Виробник/країна	Форма випуску	Дозування	Кількість в упакуванні	Ціна DDD, грн.	Ціна DDD, у.о.
I.	УКРЛІВ®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», м. Суми, Україна	табл. у бл.	250 мг	№ 10 × 10	12,30	
	УКРЛІВ®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», м. Суми, Україна	табл. у бл.	250 мг	№ 10 × 3	13,50	
	УКРЛІВ®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», м. Суми, Україна	сусп. орал., у фл. по 200 мл	250 мг / 5 мл	№ 1	15,30	
	УКРЛІВ®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», м. Суми, Україна	сусп. орал., у фл. по 30 мл	250 мг / 5 мл	№ 1	32,00	
	УРСОМАК С	ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 1	відсутня у реєстрі ОВЦ	
	УРСОМАКС	ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 10	12,13	
	УРСОМАКС	ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 5	13,50	
	УРСОХОЛ®	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна	капс. у конт. чар/уп.	250 мг	№ 10 × 10	11,88	
	УРСОХОЛ®	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна	капс. у конт. чар/уп.	250 мг	№ 10 × 5	12,60	
II.	ПМС-УРСОДІОЛ	Фармасайнс Інк., Канада	табл., в/о у фл.	250 мг, 500мг	№ 100	відсутня у реєстрі ОВЦ	
	ПМС-УРСОДІОЛ	Фармасайнс Інк., Канада	табл., в/о у фл.	250 мг	№ 50	11,50	0,98 \$
	ПМС-УРСОДІОЛ	Фармасайнс Інк., Канада	табл., в/о у фл.	500 мг	№ 50	10,86	0,92 \$
	УРСОДЕКС	Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд., Індія	табл., вкриті п/о	150 мг, 300 мг	№ 10, № 50	відсутня у реєстрі ОВЦ	
	УРСОЛАК®	ВАТ «АВВА РУС», Російська Федерація	капс. у бл.	250 мг	№ 10, № 30, № 50	відсутня у реєстрі ОВЦ	
	УРСОЛІВ	Мега Лайфсайенсіс Лтд, Таїланд	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 5	10,61	1,05 \$
	УРСОЛІЗИН	Mitim S.p.a., Італія	капс. у бл.	150 мг, 300 мг	№ 20, № 100	відсутня у реєстрі ОВЦ	
	УРСОЛІЗИН	Mitim S.p.a., Італія	капс. у бл.	300 мг	№ 10 × 10	9,72	0,60 €
	УРСОНОСТ	Франсія Фармасьютісі Індастрія Фармако Байолоджіка С.Р.Л., Італія	капс. у бл.	150 мг, 300 мг	№ 20	відсутня у реєстрі ОВЦ	
	УРСОСАН	ПРО. МЕД. ЦС Прага а.т., Чеська Республіка	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 1	12,64	1,11 \$
	УРСОСАН	ПРО. МЕД. ЦС Прага а.т., Чеська Республіка	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 10	12,64	1,11 \$
	УРСОСАН	ПРО. МЕД. ЦС Прага а.т., Чеська Республіка	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 5	13,52	1,19 \$
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Віфор АГ Цвайнідерлассунг Медіхеми Еттінген (виробник дозованої форми, первинне та вторинне пакування), ФРН/Швейцарія	сусп. д/перор. застос. по 250 мл у пл.	250 мг / 5 мл	№ 1	11,43	1,10 €
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Лозан Фарма ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування)/Клоке Фарма-Сервіс ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування, ФРН/ФРН/ФРН)	капс. у бл.	250 мг	№ 10 × 1	9,05	0,87 €
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Лозан Фарма ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування)/Клоке Фарма-Сервіс ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування, ФРН/ФРН/ФРН)	капс. у бл.	250 мг	№ 25 × 2	9,18	0,88 €

Продовження таблиці 1.

№	Торговельна назва	Виробник/країна	Форма випуску	Дозування	Кількість в упаковці	Ціна DDD, грн.	Ціна DDD, у.о.
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Лозан Фарма ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування)/Клоке Фарма-Сервіс ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування, ФРН/ФРН/ФРН)	капс. у бл.	250 мг	№ 25 × 4	9,18	0,88 €
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Лозан Фарма ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування), ФРН/ФРН	табл., вкриті п/о у бл.	500 мг	№ 25 × 4	7,80	0,75 €
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Лозан Фарма ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування), ФРН/ФРН	табл., вкриті п/о у бл.	500 мг	№ 25 × 1	8,88	0,88 €
	УРСОФАЛЬК	Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування)/Лозан Фарма ГмбХ (виробники дозованої форми, первинне та вторинне пакування), ФРН/ФРН	табл., вкриті п/о у бл.	500 мг	№ 25 × 2	9,18	0,88 €
	ХОЛУДЕКСАН	СІГМА Фармасьютикал Індастріз, Єгипет	капс.	300 мг	№ 20	9,49	1,19 \$

Таблиця 2. Група препаратів гепатопротекторної дії – препарати росторопші плямистої

№	Торговельна назва	Виробник/країна	Форма випуску	Дозування	Кількість в упаковці	Ціна DDD, грн.	Ціна DDD, у.о.
I.	ГЕПАРСИЛ	ТОВ «Стирлбіофарм», м. Горлівка, Донецька обл., Україна	капс. у бл.	70 мг	№ 12 × 5	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ГЕПАРСИЛ	ТОВ «Стирлбіофарм», м. Горлівка, Донецька обл., Україна	капс. у бл.	70 мг	№ 12 × 10	0,50	
	ДАРСІЛ	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна	табл., в/о у конт. чар/уп.	22,5 мг	№ 10 × 3	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ДАРСІЛ	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна	табл., в/о у конт. чар/уп.	22,5 мг	№ 10 × 5	1,45	
	ДАРСІЛ	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна	табл., в/о у конт. чар/уп.	22,5 мг	№ 10 × 10	1,53	
	СИЛІБОР 35	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків/ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна/Україна	табл., в/о у бл.	35 мг	№ 20, № 10 × 3, № 10 × 8	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	СИЛІБОР 35	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків/ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна/Україна	табл., в/о у бл.	35 мг	№ 25 × 1	0,80	
	СИЛІБОР МАКС	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків/ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна/Україна	капс. у бл.	140 мг	№ 10 × 4	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	СИЛІБОР МАКС	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків/ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна/Україна	капс. у бл.	140 мг	№ 10 × 2	2,98	
	СИЛІБОР ФОРТЕ	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків/ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна/Україна	капс. у бл.	70 мг	№ 10 × 4	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	СИЛІБОР ФОРТЕ	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків/ТОВ «Фармекс Груп», Київська обл., м. Бориспіль, Україна/Україна	капс. у бл.	70 мг	№ 10 × 2	0,81	

Продовження таблиці 2.

№	Торговельна назва	Виробник/країна	Форма випуску	Дозування	Кількість в упаковці	Ціна DDD, грн.	Ціна DDD, у.о.
II.	КАРСИЛ®	АТ «Софарма»/АТ «Болгарська роза – Севтополіс», Болгарія/Болгарія	табл., в/о	22,5 мг	№ 80	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	КАРСИЛ® ФОРТЕ	АТ «Софарма» (дозвіл на випуск серії)/ АТ «Болгарська роза — Севтополіс» (виробництво нерозфасованої продукції, первинна та вторинна упаковка), Болгарія/Болгарія	капс. тверді у бл.	90 м	№ 6 × 5	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ЛЕГАЛОН SIL	МАДАУС ГмбХ/БАГ Хеалс Кеа ГмбХ (виробник відповідальний за виробництво in bulk, наповнення та пакування), ФРН/ФРН	пор. д/р-ну д/інфуз. у фл. у кор.	350 мг	№ 4	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ЛЕГАЛОН® 140	МАДАУС ГмбХ, ФРН	капс. у бл.	140 мг	№ 10 × 6	1,15	0,11 €
	ЛЕГАЛОН® 140	МАДАУС ГмбХ, ФРН	капс. у бл.	140 мг	№ 10 × 3	1,26	0,12 €
	ЛЕГАЛОН® 140	МАДАУС ГмбХ, ФРН	капс. у бл.	140 мг	№ 10 × 2	1,38	0,13 €
	ЛЕГАЛОН® 70	МАДАУС ГмбХ, ФРН	капс. у бл.	70 мг	№ 10 × 6	1,61	0,16 €
	ЛЕГАЛОН® 70	МАДАУС ГмбХ, ФРН	капс. у бл.	70 мг	№ 10 × 3	1,80	0,17 €
	ЛЕГАЛОН® 70	МАДАУС ГмбХ, ФРН	капс. у бл.	70 мг	№ 10 × 2	1,94	0,19 €
	СИЛІМАРИН САНДОЗ®	Салютас Фарма ГмбХ, ФРН, підприємство компанії Сандоз/Клоке Верпакунгз-Сервіс ГмбХ, ФРН/ФРН	капс. тверді у бл.	172	№ 30, № 60	відсутня у реєстрі ОБЦ	
СИЛІМАРОЛ	Познанський завод лікарських трав «Гербаполь» А.Т., Польща	табл., в/о у бл.	70 мг	№ 30	відсутня у реєстрі ОБЦ		

Таблиця 3. Група препаратів гепатопротекторної дії – препарати амінокислот

№	Торговельна назва	Виробник/країна	Форма випуску	Дозування	Кількість в упаковці	Ціна DDD, грн.	Ціна DDD, у.о.
I.	ГЕПАТОКС	ТОВ «Ніко», м. Макіївка, Донецька обл., Україна	конц-т д/р-ну д/інфуз. по 10 мл	500 мг/мл	№ 10	490,00	
	ЛАРНАМІН	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна	конц-т д/р-ну д/інфуз. в ампл. по 10 мл	500 мг/мл	№ 5, № 5 × 1, 5 × 2	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ЛАРНАМІН	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна	конц-т д/р-ну д/інфуз. в ампл. по 10 мл у пач.	500 мг/мл	№ 10	450,00	
II.	ГЕПА-МЕРЦ	Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА, ФРН	конц-т д/р-ну д/інфуз. по 10 мл	5 г / 10 мл	№ 10	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ГЕПА-МЕРЦ	Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА, ФРН	гранулят, у пак. по 5 г у пак.	3 г / 5 г	№ 30, № 50, № 100	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ОРНІТОКС	Венус Ремедіс Лімітед, Індія	р-н д/ін'єк. в ампл. по 10 мл	5 г / 10 мл	№ 5	відсутня у реєстрі ОБЦ	
	ОРНІТОКС	ІксЕль Лабораторіес Пвт Лімітед/ЕфДіСі Лімітед/Віндлас Хелскере Пвт. Лтд, Індія/Індія/Індія	гран. д/пригот. р-ну д/перор. застос. у пак.	3 г / 5 г	№ 10	відсутня у реєстрі ОБЦ	

сіропи, ін'єкційні розчини, капсули, оральні порошки, краплі, суспензії тощо. Таблетовані форми є найбільш популярними і у вітчизняних, і в закордонних виробників.

Аналіз динаміки цін препаратів цієї групи показав: за 2017–2020 рр. відбулося суттєве збільшення цін на всі препарати представлених підгруп, що можна пов'язати з нестабільністю валютного ринку.

За результатами структурного аналізу гепатопротекторів, підгрупа А05А Х10 – комбіновані препарати станов-

лять більшість (57, 51, 67, 55 найменувань відповідно до року, який дослідили). Найменша за кількістю підгрупа А05В А06 Орнітин оксоглурат (у 2017 р. вітчизняні виробники не зареєстрували жодного найменування лікарського засобу).

Слід відзначити активність вітчизняних виробників. Частка українських препаратів у цьому сегменті становила 86,20 %, 84,12 %, 68,00 %, 56,79 % (І півріччя 2020 р.) відповідно за роками, які включені в дослідження.

Таблиця 4. Група препаратів гепатопротекторної дії – комбіновані препарати

№	Торговельна назва	Виробник/країна	Форма випуску	Дозування	Кількість в упаковці	Ціна DDD, грн.	Ціна DDD, у.о.
II.	ГЕПАБЕНЕ	Меркле ГмбХ, ФРН	капс. тверді у бл.	275,1 мг / 50 мг	№ 10 × 3	89,70	5,55 €

Таблиця 5. Асортимент гепатотропних лікарських засобів (ГЛЗ) на вітчизняному фармацевтичному ринку за 2017–2020 рр. (січень – червень)

№	МНН ГЛЗ	Час дослідження, рік	ТН, шт.	Виробники у співвідношенні вітч./зак.	Ціна за упаковку, грн. (мін–макс)
1	A05B A01 Аргінін глутамат	2017	11	11/0	14,94–187,17
		2018	16	16/0	16,55–203,61
		2019	18	18/0	19,72–274,77
		2020 (I півріччя)	18	18/0	21,91–338,59
2	A05A A02 Кислота урсодезокси- холева	2017	21	7/14	45,67–822,33
		2018	22	6/16	46,26–835,77
		2019	25	9/16	77,45–1207,57
		2020 (I півріччя)	23	11/12	105,58–2376,15
3	A05B A03 Сілімарин	2017	14	10/4	12,19–111,34
		2018	20	10/10	12,91–112,48
		2019	19	9/10	15,00–192,47
		2020 (I півріччя)	20	10/10	19,14–349,60
4	A05B A06 Орнітин оксоглурат	2017	5	0/5	199,39–1295,89
		2018	7	2/5	204,93–1370,50
		2019	7	2/5	218,39–1397,99
		2020 (I півріччя)	10	5/5	246,30–2557,55
5	A05A X10 Комбіновані препарати	2017	57	30/27	17,84–510,00
		2018	51	29/22	18,20–557,73
		2019	67	37/20	18,85–573,10
		2020 (I півріччя)	55	36/19	19,60–625,27
Загалом за період 2017–2020 рр. (I півріччя)		2017	108	58/50	12,19–1295,89
		2018	116	63/53	12,91–1370,50
		2019	136	75/51	15,00–1397,99
		2020 (I півріччя)	116	81/46	19,14–2557,55

Висновки

1. Асортиментний аналіз за 2017–2020 рр. (I півріччя) показав насиченість вітчизняного фармацевтичного ринку гепатотропними лікарськими засобами.

2. За результатами структурного аналізу, найбільшу частку фармацевтичного ринку України становлять вітчизняні лікарські засоби – від 56,79 % до 86,20 % (відповідно до року дослідження).

3. Аналіз динаміки цін свідчить про низьку доступність імпортованих препаратів для деяких підгруп: в A05A A02 Кислота урсодезоксихолева ціновий діапазон у 2019–2020 рр. становив 1207,57–2376,15 грн, у підгрупі A05B A06 Орнітин оксоглурат – 1397,99–2557,55 грн.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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)

Адаба Мухамед, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Гудзенко О. П., д-р фарм. наук, професор каф. технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7203-7476](https://orcid.org/0000-0001-7203-7476)

Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-6081-2295](https://orcid.org/0000-0001-6081-2295)

Information about authors:

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Technology of Medications, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Adaba Mukhamed, Graduate Student, Research Institute of Medical and Biological Problems, Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro.

Hudzenko O. P., PhD, DSc, Professor of the Department of Technology of Medications, Organizations and Economics of Pharmacy, Luhansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine.

Drozdv O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Research Fellow, Institute of Medical and Biological Problems, Dnipropetrovsk medical academy, Dnipro.

Сведения об авторах:

Пухальська І. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технології лікарств, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Адаба Мухамед, аспірант, НІІ медико-біологічних проблем, ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України», г. Дніпро.

Гудзенко А. П., д-р фарм. наук, професор каф. технології лікарств, організації та економіки фармації, ГУ «Луганський державний медичний університет», г. Рубіжне, Україна.

Дроздов А. Л., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, НІІ медико-біологічних проблем, ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України», г. Дніпро.

Список літератури

- [1] Nelson N. P., Easterbrook P. J., McMahon B. J. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clinics in liver disease*. 2016. Vol. 20, Iss. 4. P. 607-628. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.006>
- [2] The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region / M. Wong, J. Huang, J. George et al. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16, Iss. 1. P. 57-73. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0055-0>
- [3] Бусалаева Е. И., Тарасова Л. В., Матвеева Т. С. Гепатопротекторы в клинической практике. Алгоритм выбора. *Здравоохранение Чувашии*. 2015. № 2. С. 56-64.
- [4] Минущин О. Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016. № 14. С. 52-57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-52-57>
- [5] Редькин Р. Г., Николенко Е. Я. Гепатопротекторы: современные аспекты фармакологии. *Новости медицины и фармации*. 2015. № 7. С. 8-11.
- [6] Glushchenko A., Vladymyrova I., Georgiyants V. The substantiation of the selection of medicinal plants and their rational application in diseases of the hepatobiliary system. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 2. P. 9-16. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.129642>
- [7] Gahramanova M., Rudyk M., Skivka L. The use of herbal remedies in the treatment of hepatobiliary diseases: trends and prospects. *Biotechnologia Acta*. 2019. Vol. 12, Iss. 5. С. 42-62. <https://doi.org/10.15407/biotech12.05.042>

References

- [1] Nelson, N. P., Easterbrook, P. J., & McMahon, B. J. (2016). Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clinics in liver disease*, 20(4), 607-628. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.006>
- [2] Wong, M., Huang, J., George, J., Leung, C., Eslam, M., Chan, H., & Ng, S. C. (2019). The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(1), 57-73. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0055-0>
- [3] Busalaeva E. I., Tarasova L. V., & Matveeva T. S. (2015). Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike. Algoritm vybora [Hepatoprotectors in clinical practice. Selection algorithm]. *Zdravookhranenie Chuvashii*, (2), 56-64. [in Russian].
- [4] Minushkin O. N. (2016). Gepatoprotektory v lechenii nekotorykh zabolovaniy pecheni [Hepatoprotectors in the therapy of some hepatic diseases]. *Meditsinskii sovet*, (14), 52-57. [in Russian]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-52-57>
- [5] Red'kin R. G., & Nikolenko, E. Ya. (2015). Gepatoprotektory: sovremennye aspekty farmakologii [Hepatoprotectors: modern aspects of pharmacology]. *Novosti meditsiny i farmatsii*, (7), 8-11. [in Russian].
- [6] Glushchenko, A., Vladymyrova, I., & Georgiyants, V. (2018). The substantiation of the selection of medicinal plants and their rational application in diseases of the hepatobiliary system. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2), 9-16. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.129642>
- [7] Gahramanova, M., Rudyk, M., & Skivka, L. (2019). The use of herbal remedies in the treatment of hepatobiliary diseases: trends and prospects. *Biotechnologia Acta*, 12(5), 42-62. <https://doi.org/10.15407/biotech12.05.042>



The donor of carbon monoxide (CORM-2) affects the level of serum immunoglobulins and the state of the bone marrow during the immune response in mice

S. P. Beschasnyi ^{*A-F}, O. M. Hasiuk ^{B-E}

Kherson State 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

Toxic carbon monoxide in small concentrations has pro-apoptotic, anti-allergic, vasodilator effects, and stimulates angiogenesis. The problem with the therapeutic use of low doses of carbon monoxide is that it is difficult to dose. To control the amount and gradual release of carbon monoxide, non-toxic preparation is used – CO donor based on carbonyl compound of ruthenium (CORM-2).

The aim – is to identify the effect of CORM-2 on the level of immunoglobulins in the blood serum and bone marrow of mice under conditions of inducing an immune response.

Materials and methods. 3 groups of 15 white laboratory mice each were formed. Induction of the immune response was due to the intraperitoneal administration of xenogenic red blood cells. The first experimental group on the first day of immunization received CORM-2 (20 mg/kg), group No. 2 – on the 5th day after immunization (period of the productive phase). The control group consisted of immunized animals that did not receive CORM-2. The amount of IgA, IgM, and IgG in blood serum was determined by ELISA on the 2nd and 6th day after immunization. At the end of the experiment, bone marrow cell populations were counted.

Results. After the injection of CORM-2 during the induction phase of the immune response, it inhibits the production of immunoglobulins. In comparison with the control, the level of IgA and IgG is reduced, but the amount of IgM remains unchanged. In the bone marrow, the number of monocytes, erythroblasts, and normoblasts, as well as lymphoblasts and plasma cells, increased. At the same time, the number of myeloblasts, myelocytes, basophilic normoblasts, and megakaryocytes decreased. The use of CORM-2 during the productive phase caused a decrease in the level of IgM and IgG with a simultaneous increase in the level of IgA. The number of neutrophils, eosinophils, monocytes, polychromophilic and oxyphilic normoblasts, lymphocytes, and plasma cells in the bone marrow increased. However, the number of myeloblasts, promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes, basophilic normoblasts, and megakaryocytes decreased.

Conclusions. The impact of the CORM-2 on the inductive phase of the immune response leads to inhibition of the production of immunoglobulins. The injection of CORM-2 during the productive phase of the immune response decreased the level of IgM and IgG, but at the same time, an increase in the level of IgA was observed. After the injection of CORM-2, in the bone marrow, the number of monocytes, lymphocytes, and plasma cells increased. The results indicate that CORM-2 is able to modulate the immune response.

Key words: gas transmitter, carbon monoxide, CORM-2, humoral immune response.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 415–420

Донор монооксиду вуглецю (CORM-2) впливає на рівень імуноглобулінів сироватки крові та стан кісткового мозку в умовах імунної відповіді в мишей

С. П. Бесчасний, О. М. Гасюк

Токсичний монооксид вуглецю в незначних концентраціях характеризується проапоптичною, протиалергічною дією, має вазодилаторний вплив, стимулює ангіогенез. Проблема його терапевтичного застосування полягає у складності точного дозування. Для контролю кількості та поступового вивільнення монооксиду карбону застосовують нетоксичний препарат – донор СО на основі карбонільної сполуки рутенію (CORM-2).

Мета роботи – виявити вплив CORM-2 на рівень імуноглобулінів сироватки крові та кісткового мозку мишей в умовах індукції імунної відповіді.

Матеріали та методи. Сформували 3 групи по 15 білих лабораторних мишей: дві експериментальні й контрольна. Індукцію імунної відповіді спричиняли шляхом внутрішньоочеревинного уведення ксеногенних еритроцитів. Перша експе-

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216229>

UDC 591.111.1:546.262.3-31:57.08

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216229](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216229)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 415–420

Key words: gas transmitter, carbon monoxide, CORM-2, humoral immune response.

*E-mail: beschasnyis@gmail.com

Received: 14.07.2020 // Revised: 10.09.2020 // Accepted: 15.09.2020

риментальна група в перший день імунізації отримала CORM-2 (20 мг/кг), група № 2 – на 5 день після імунізації (період продуктивної фази). Контрольна група – імунізовані миші, які не отримували CORM-2. Визначали кількість IgA, IgM, IgG у сироватці крові методом ІФА аналізу на 2 і 6 дні після імунізації. Наприкінці експерименту підраховували популяції клітин кісткового мозку.

Результати. Введення CORM-2 в індукційну фазу імунної відповіді стримує продукцію імуноглобулінів. Порівнюючи з контролем, рівень IgA та IgG знижений, але кількість IgM незмінна. У кістковому мозку збільшилися кількість моноцитів, еритробластів і нормобластів, а також лімфобластів і плазматичних клітин. Одночасно знизилася кількість мієлобластів, мієлоцитів, базофільних нормобластів, мегакаріоцитів. Уведення CORM-2 в період продуктивної фази спричиняло зниження рівня IgM та IgG з одночасним підвищенням рівня IgA. Кількість нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, поліхромнофільних та оксифільних нормобластів, лімфоцитів і плазматичних клітин у кістковому мозку збільшилася. Кількість мієлобластів, промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, базофільних нормобластів і мегакаріоцитів зменшилася.

Висновки. CORM-2 в індукційну фазу імунної відповіді спричиняє пригнічення продукції імуноглобулінів. Уведення CORM-2 в період продуктивної фази імунної відповіді знижує рівень IgM та IgG, але одночасно спостерігали підвищення рівня IgA. Після застосування CORM-2 у кістковому мозку збільшується кількість моноцитів, лімфоцитів, плазматичних клітин. Результати, що отримали, вказують: CORM-2 здатен модулювати імунну відповідь.

Ключові слова: газотрансмітер, монооксид вуглецю, CORM-2, імунна відповідь.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 415–420

Донор монооксида углерода (CORM-2) влияет на уровень сывороточных иммуноглобулинов и состояние костного мозга при иммунном ответе у мышей

С. П. Бесчасный, Е. Н. Гасюк

Токсический монооксид углерода в незначительных количествах обладает проапоптотическим, противоаллергическим действием, имеет вазодилаторное влияние, стимулирует ангиогенез. Проблема его терапевтического использования заключается в сложности точной дозировки. Для контроля количества и постепенного высвобождения монооксида углерода используют нетоксический препарат – донор СО на основе карбонильного соединения рутения (CORM-2).

Цель работы – установить влияние CORM-2 на уровень иммуноглобулинов сыворотки крови и костного мозга мышей в условиях индукции иммунного ответа.

Материалы и методы. Сформированы 3 группы по 15 белых лабораторных мышей. Индукция иммунного ответа получена путем внутрибрюшинного введения ксеногенных эритроцитов. Первая экспериментальная группа в первый день иммунизации получила CORM-2 (20 мг/кг), группа № 2 – на 5 день после иммунизации (период продуктивной фазы). Контрольная группа – иммунизированные мыши, которые не получали CORM-2. Определяли количество IgA, IgM и IgG в сыворотке крови методом ИФА анализа на 2 и 6 дни после иммунизации. В конце эксперимента подсчитывали популяции клеток костного мозга.

Результаты. Введение CORM-2 в индукционную фазу иммунного ответа сдерживает продукцию иммуноглобулинов. В сравнении с контролем, уровень IgA и IgG снижен, но количество IgM неизменно. В костном мозге увеличилось количество моноцитов, эритробластов и нормобластов, а также лимфобластов и плазматических клеток. Одновременно снизилось количество миєлобластов, миєлоцитов, базофільних нормобластов и мегакариоцитів. Введение CORM-2 в период продуктивной фазы обуславливал снижение уровня IgM и IgG с одновременным повышением уровня IgA. Количество нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, полихроматофильных и оксифильных нормобластов, лимфоцитов и плазматических клеток в костном мозге увеличилось. Количество миєлобластов, промиєлоцитов, миєлоцитов, метамиєлоцитов, базофільних нормобластов и мегакариоцитів уменьшилось.

Выводы. Введение CORM-2 в период продуктивной фазы иммунного ответа снизило уровень IgM и IgG, но одновременно обуславливает повышение уровня IgA. После введения CORM-2 в костном мозге увеличивалось количество моноцитов, лимфоцитов и плазматических клеток. Полученные результаты указывают, что CORM-2 способен модулировать иммунный ответ.

Ключевые слова: газотрансмітер, монооксид углерода, CORM-2, імунний відповідь.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 415–420

Among pharmacological drugs, there is a lot that has immunomodulatory properties [1]. These drugs can be divided into 2 groups: immunostimulants and immunosuppressants. The latter is widely used for the treatment of autoimmune diseases after an organ transplant procedure. Some antibiotics also belong to immunosuppressants, cytostatics, and hormonal drugs [1]. All of them cause adverse reactions, which increase with increasing dose. That is why search for drugs that can gently suppress the activity of the immune system and not cause catastrophic changes in other organs and systems of the body

remains relevant. One of these applicants is a representative of the gas transmitter group – carbon monoxide (CO) [2,3].

CO is known as poison gas, however, in 1968, Tenhunen et al. reported that this gas is formed in the body during the breakdown of heme. After that, the period of studying the physiological effects of CO began [4,5]. Today, it is known that CO in a picomolar amount is able to suppress cell apoptosis [6], stimulates Ca²⁺ dependent K-channels [7], blocks T-cell proliferation [8], and is able to affect mitochondrial activity [9].

The only problem with using CO was that the dosage of this gas is difficult to carry out, poisoning is possible. In this regard, further studies of the therapeutic effects of CO are inhibited. This problem was solved by creating compounds – donors of CO [10]. After the introduction of such a compound into the body, a slow release of CO occurs in insignificant, controlled amounts. One of the representatives of these compounds is CORM-2 (tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer), which is based on the carbonyl compound of ruthenium. Among several different CORMs synthesized, CORM-2 has been used extensively *in vivo* studies. CORM-2 rapidly liberates CO in physiological buffers (half-life of about 1 min at 37 °C, pH 7.4). Due to the fact that this compound is not toxic, it is therefore used in experimental studies. Its advantage is that this drug does not affect changes in carboxyhemoglobin levels. CORM-2 serves an important role in CO-mediated pharmacology.

It has been proven that CORM-2 has antioxidant activity in plasma [11], accelerates the healing of gastric ulcers [12], regulates the permeability of the mitochondrial membrane [13], and affects the duration of the cell cycle [14,15]. The above confirms the relevance of the study of the CO donor and the effect of this compound on bone marrow and the production of immunoglobulins under conditions of antigenic stimulation.

Aim

To reveal the effect of CORM-2 on the level of immunoglobulins in the blood serum and bone marrow of mice under conditions of inducing an immune response.

Materials and research methods

The study was conducted on white outbred laboratory mice weighing 22 ± 3 g. 2 experimental groups of 15 males each were formed. Sheep red blood cells were intraperitoneally injected into all animals to induce an immune response ("Pharm-standard Biolek", Ukraine) at a dose of 100 cells per 1 kg of body weight. In the first experimental group, during the inductive phase (1st day of immunization), CORM-2 (20 mg/kg) dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) and physiological saline was administered. The animals of the experimental group No. 2 were injected with the same solution but during the period of the productive phase (5th day after immunization). The control group consisted of 15 male white mice that were also immunized but did not receive CORM-2. The study was conducted on white outbred laboratory mice weighing 22 ± 3 g. Two experimental groups of 15 males each were formed. Sheep red blood cells were intraperitoneally administered to all animals to induce an immune response.

To determine the amount of IgA, IgM, and IgG immunoglobulins, an enzyme-linked immunosorbent assay kit ("Granum", Ukraine) was used. Detection of the results of the study was performed using an ELISA analyzer Immunohem-21100, HTI (USA) on the 2nd and 6th day after immunization.

At the end of the experiment (6th day), euthanasia was performed by an overdose of isoflurane. Femur bones were

isolated and bone marrow imprints were obtained. The obtained imprints were stained with Romanovsky–Giemsa paint and bone marrow cell populations were counted using a microscope.

All procedures with laboratory animals were carried out in compliance with the Council of Europe directives of the EU in 2010/63/EU and were approved by the bioethical commission of Kherson State University. Statistical processing was performed using the Mann–Whitney and Wilcoxon criteria. In this case, the result was considered reliable at $P \leq 0.05$. The degree of correlation of indicators was calculated using the Pearson correlation coefficient.

Results

Comparison of serum immunoglobulin levels under conditions of induction an immune response showed differences. In the control group, the level of IgA increased by 81.0 ± 4.0 %, IgM – by 35.3 ± 1.8 %, and IgG – by 47.0 ± 1.9 % (Fig. 1).

The result of the level of immunoglobulins in the serum of animals that were injected with CORM-2 on the first day of the immune response turned out to be interesting. In this group, the content of IgA increased by 100 ± 5 %, IgM remained at the same level, IgG increased only by 6.8 ± 0.3 % (Fig. 2).

But, after comparing this group with the control group, it was found that the level of IgA on the next day (after CORM-2 injection) was reduced by 22.0 ± 1.1 % (1.09 g/L versus 1.41 g/L of the control group). On the 6th day, it was reduced by 15.0 ± 0.75 % (2.18 g/L versus 2.56 g/L of the control group).

The IgM level (on the 2nd day) after comparison with the control group was reduced by 12.0 ± 0.6 % (1.49 g/L versus 1.7 g/L of the control). On the 6th day, it was reduced by 35.0 ± 1.75 % (1.49 g/L versus 2.3 g/L of the control group). Similar results were obtained after comparing the IgG values. Its level was reduced on the 2nd day by 10.5 ± 0.5 % (9.32 g/L versus 10.42 g/L of the control). On the 6th day, the level was also reduced, but already by 35.0 ± 1.75 % (9.95 g/L versus 15.32 g/L of the control group).

The level of immunoglobulins in the serum of the group of mice that were injected with CORM-2 in the productive period of the immune response was radically different from the other two (Fig. 3). The amount of IgA in serum increased by 67.0 ± 3.3 %, while IgM decreased by 48.7 ± 2.4 %, IgG decreased by 17.0 ± 0.8 %.

A study of bone marrow changes showed that the injection of CORM-2 influenced the proliferation of individual cell types after stimulation of the immune response (Fig. 4).

Compared with the control, in the group of animals to which CORM-2 was injected on the first day of the induction of the immune response (group No. 1), the number of myeloblasts decreased by 34.0 ± 1.7 %, myelocytes by 42.5 ± 1.7 %, basophilic normoblasts by 73.0 ± 3.6 %, megakaryocytes – by 76.0 ± 3.8 %. At the same time, there was an increase in the content of the following bone

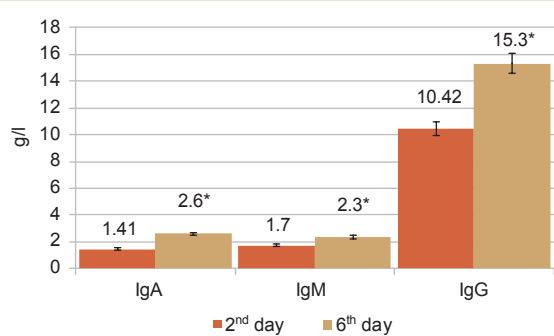


Fig. 1. Level of immunoglobulins in the serum of control group during inductive (2nd day) and productive (6th day) phases of the immune response.

*: differences from the indicator that were obtained on the 2nd day, $P \leq 0.5$.

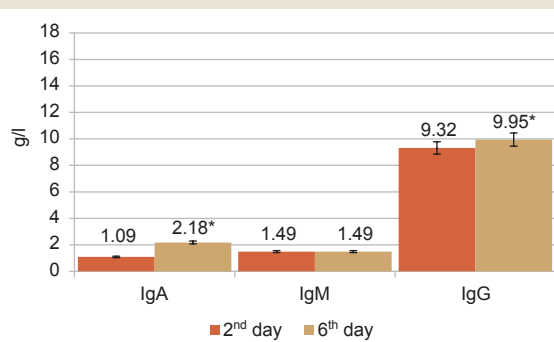


Fig. 2. Level of immunoglobulins in the serum of mice injected with the CORM-2 on the first day.

*: differences from the indicator that were obtained on the 2nd day, $P \leq 0.05$.

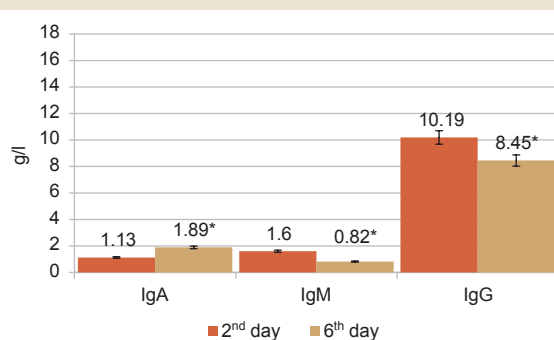


Fig. 3. Level of immunoglobulins in the serum of mice injected with the CORM-2 on the 5th day.

*: differences from the indicator that were obtained on the 2nd day, $P \leq 0.05$.

marrow cells: monocytes by 56.0 ± 2.8 %, erythroblasts by 57.0 ± 2.8 %, polychrome normoblasts by 171.0 ± 8.5 %, lymphocytes/lymphoblasts by 56.0 ± 2.8 %, plasma cells by 70.0 ± 3.5 %. Against this background, the content of promyelocytes, metamyelocytes, oxyphilic normoblasts, eosinophils, and basophils did not change.

In the bone marrow of mice that were injected with CORM-2 during the productive period of the immune response (group No. 2), a decrease in myeloblast levels by 25.0 ± 1.0 %, promyelocytes by 52.0 ± 2.6 %, myelocytes by 51.0 ± 2.4 %, and metamyelocytes by 58.0 ± 3.5 %, basophilic normoblasts by 83.0 ± 4.2 %, megakaryocytes – by 99.0 ± 4.9 % was observed. Moreover, the content of the following cells was increased: neutrophils by 42.0 ± 2.1 %, eosinophils by 178.0 ± 8.9 %, monocytes by 22.0 ± 1.1 %, polychromophilic normoblasts by 146.0 ± 7.3 %, oxyphilic normoblasts by 65.0 ± 3.2 %, lymphocytes/lymphoblasts by 73.0 ± 3.6 %, plasma cells by 35.0 ± 1.7 %. At the same time, the level of basophils and erythroblasts did not change (compared with the control group).

A correlation analysis revealed a direct, close relationship between immunoglobulin counts and a decrease in the population level of certain bone marrow cells. In group No. 1, a close correlation was observed between the level of serum immunoglobulins and the content of polychromic and oxyphilic normoblasts, lymphocytes/lymphoblasts, plasma cells, megakaryocytes.

In group No. 2, the level of immunoglobulins correlates with the levels of myeloblasts, basophilic normoblasts, polychrome, and oxyphilic normoblasts, lymphocytes, and plasma cells.

Discussion

The results indicate that intraperitoneal injection of CORM-2 directly affects the course of the immune response. CORM-2 inhibits the production of immunoglobulins during the induction phase of the immune response. In comparison with the control, the level of IgA and IgG was reduced, but the amount of IgM did not change. It is known that an increase in serum IgM is characteristic of the primary immune response stage. This indicates that CORM-2 is a promising anti-inflammatory agent. This property of CORM-2 indicates the possibility of its use in autoimmune diseases or to prevent the development of chronic inflammation.

The injection of CORM-2 during the productive phase of the immune response decreased the level of IgM and IgG, however, an increase in the level of IgA was observed at the same time (it is known that IgA is “responsible” for the so-called local immunity). This property of CORM-2 is promising to use in cases of immunodeficiency, reactions after transfusion measures, or medications that cause selective IgA deficiency.

Injection of CORM-2 during the inductive period of the immune response stimulated (or led to a delay in the bone marrow) separation of monocytes, erythroblasts and normoblasts, as well as lymphoblasts, and plasma cells. This was observed against a background of a decrease in the number of myeloblasts, myelocytes, basophilic normoblasts, and megakaryocytes. Injection of CORM-2 during the productive period also showed a decrease in the number of myeloblasts, promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes, basophilic

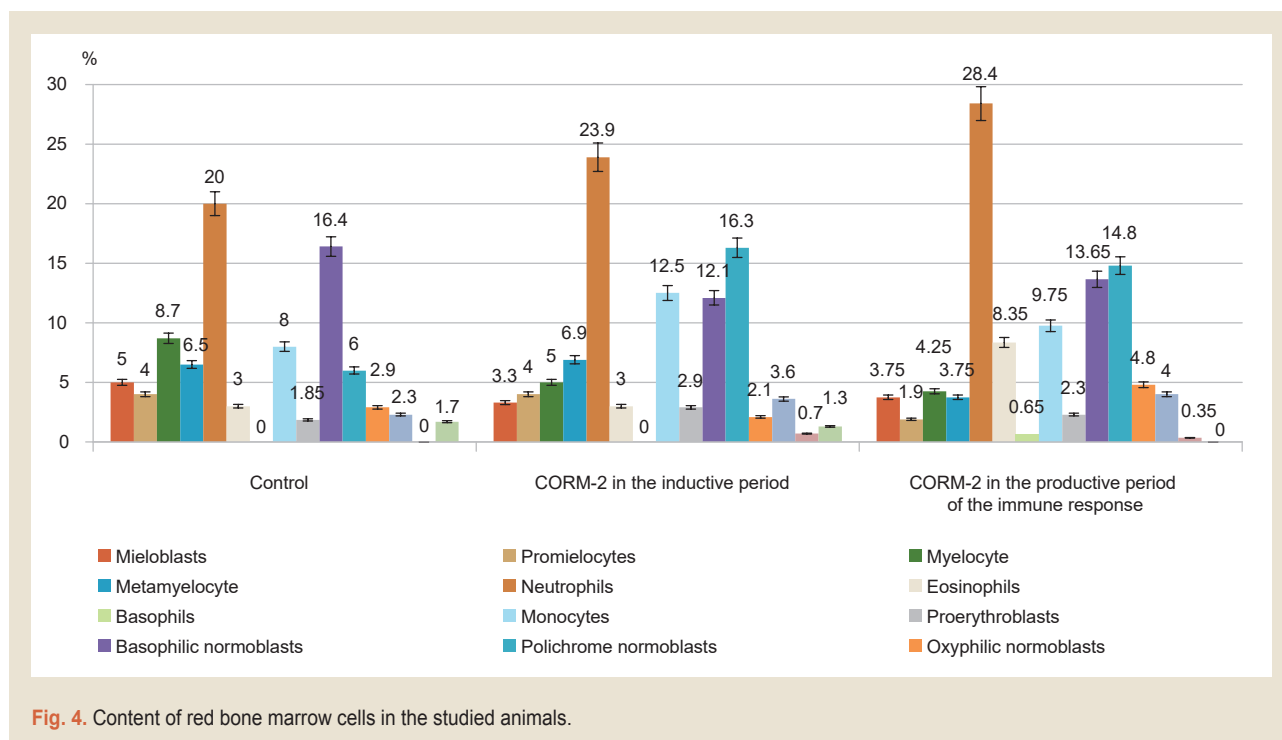


Fig. 4. Content of red bone marrow cells in the studied animals.

normoblasts, and megakaryocytes. At the same time, the level of neutrophils, eosinophils, monocytes, polychromophilic and oxyphilic normoblasts, lymphocytes and plasma cells increased. Thus, it was found that CORM-2 stimulates an increase in the number of monocytes, lymphocytes, and plasma cells, regardless of the stage of the immune response.

After the action of CO, which is released from CORM-2, inducible heme oxygenase (HO-1) is activated. It should be noted that inhalation of CO does not increase the activity of HO-1 [14]. Its activity is enhanced only by CORM-2, which once again confirms that CORMs are suitable for these purposes.

Thus, the release of CO leads to the activation of the HMOX1 gene. Activation of this gene increases HO-1 activity. HO-1 is known to be a metabolite to fight inflammation. The anti-inflammatory ability of HO-1 is realized by increasing the expression of interleukin 10 (IL-10) and an antagonist of the pro-inflammatory interleukin 1 receptor (IL-1RA) [9].

After we stimulated the immune response and introduced anti-inflammatory CORM-2, HO-1, likely, affects the cells of the immune system, bone marrow stem cells. This mechanism may explain the findings of the study.

Conclusions

1. The injection of CORM-2 during the induction phase of the immune response enhances the production of IgA and IgG. The amount of IgM remained at the same level. An increase in the number of monocytes, erythroblasts, and normoblasts, as well as lymphoblasts and plasma cells, was observed in the bone marrow. At the same time, there was a decrease in the number of myeloblasts, myelocytes, basophilic normoblasts, and megakaryocytes.

2. During the productive phase of the immune response, CORM-2 lowered the level of IgM and IgG with a simultaneous increase in IgA level. The number of neutrophils, eosinophils, monocytes, polychromophilic and oxyphilic normoblasts, lymphocytes, and plasma cells in the bone marrow increased. However, there was a decrease in the number of myeloblasts, promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes, basophilic normoblasts, and megakaryocytes.

Prospects for further research. In the future, a study of the properties of CORM-2 regarding the processes of tissue regeneration and healing will be conducted *in vivo*.

Funding

The research was performed within the research work of Kherson State University "Effects of certain vasoactive substances on central and peripheral lymphatic organs of white mice" state registration number 0117U001764.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Beschasnyi S. P., PhD, Associate Professor of the Department of Human Biology and Immunology, Kherson State University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7423-4112](https://orcid.org/0000-0002-7423-4112)

Hasiuk O. M., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Human Biology and Immunology, Kherson State University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1055-2848](https://orcid.org/0000-0003-1055-2848)

Відомості про авторів:

Бесчасний С. П., канд. біол. наук, доцент каф. біології людини та імунології, Херсонський державний університет, Україна.
Гасюк О. М., канд. біол. наук, доцент, зав. каф. біології людини та імунології, Херсонський державний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бесчасный С. П., канд. биол. наук, доцент каф. биологии человека и иммунологии, Херсонский государственный университет, Украина.
Гасюк Е. Н., канд. биол. наук, доцент, зав. каф. биологии человека и иммунологии, Херсонский государственный университет, Украина.

References

- [1] Gladka, I. V., & Shkuropat, A. V. (2016). Efektyvnist khimichnykh ta biolohichnykh metodiv prevntsii rozvytku bakterioziv plodiv Capsicum anuum [Effectiveness of chemical and biological methods of prevention of bacteriosis Capsicum anuum]. *Pryrodnychiy almanakh. Seria: Biolohichni nauky*, (23), 13-19. [in Ukrainian]. <http://na.kspu.edu/index.php/na/article/view/462>
- [2] Fayad-Kobeissi, S., Ratvonantenaina, J., Dabiré, H., Wilson, J. L., Rodriguez, A. M., Berdeaux, A., Dubois-Randé, J., Mann, B., Motterlini, R., & Foresti, R. (2016). Vascular and angiogenic activities of CORM-401, an oxidant-sensitive CO-releasing molecule. *Biochemical Pharmacology*, 102, 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.12.014>
- [3] Ji, X., Damera, K., Zheng, Y., Yu, B., Otterbein, L. E., & Wang, B. (2016). Toward Carbon Monoxide-Based Therapeutics: Critical Drug Delivery and Developability Issues. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(2), 406-416. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.018>
- [4] Kolupaev, Yu. E., Karpets, Yu. V., Beschasnyi, S. P., & Dmitriev, A. P. (2019). Gasotransmitters and their role in adaptive reactions of plant cells. *Cytology and Genetics*. 53, 392-406. <https://doi.org/10.3103/S0095452719050098>
- [5] Rose, J. J., Wang, L., Xu, Q., McTiernan, C. F., Shiva, S., Tejero, J., & Gladwin, M. T. (2017). Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 596-606. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1275C1>
- [6] Olas, B. (2014). Carbon monoxide is not always a poison gas for human organism: Physiological and pharmacological features of CO. *Chemico-biological interactions*, 222, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.08.005>
- [7] Beschasnyi, S., & Hasiuk, O. (2020). CO-Releasing Molecule (CORM-2) in the Regulation of Ca²⁺-Dependent K⁺-Permeability of Erythrocyte. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 5(2), 166-171. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.02.166>
- [8] Park, J., Joe, Y., Ryter, S. W., Surh, Y. J., & Chung, H. T. (2019). Similarities and Distinctions in the Effects of Metformin and Carbon Monoxide in Immunometabolism. *Molecules and cells*, 42(4), 292-300. <https://doi.org/10.14348/molcells.2019.0016>
- [9] Motterlini, R., & Foresti, R. (2017). Biological signaling by carbon monoxide and carbon monoxide-releasing molecules. *American journal of physiology. Cell physiology*, 312(3), C302-C313. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00360.2016>
- [10] Ryter, S. W., & Choi, A. M. (2016). Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 167(1), 7-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.011>
- [11] Adach, W., & Olas, B. (2017). The role of CORM-2 as a modulator of oxidative stress and hemostatic parameters of human plasma in vitro. *PLoS one*, 12(9), e0184787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184787>
- [12] Magierowski, M., Magierowska, K., Hubalewska-Mazgaj, M., Sliwowski, Z., Ginter, G., Pajdo, R., Chmura, A., Kwiecien, S., & Brzozowski, T. (2017). Carbon monoxide released from its pharmacological donor, tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer, accelerates the healing of pre-existing gastric ulcers. *British journal of pharmacology*, 174(20), 3654-3668. <https://doi.org/10.1111/bph.13968>
- [13] Tashireva, L. A., Starikova, E. G., Novickij, V. V., & Rjazanceva, N. V. (2012). Vnutrikletchnye misleni proapoptoticheskogo vlijanija gazovyh transmittirov [Intracellular targets of proapoptotic influence of gaseous transmitters]. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 67(10), 77-81. [in Russian]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i10.420>
- [14] Starikova, Ye. G. (2012). Antiproliferativnyi potentsial monooksida ugleroda [Antiproliferative potential of carbon monoxide]. *Bulletin of Siberian Medicine*, 11(4), 68-71. [in Russian]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-4-68-71>
- [15] Mahan V. L. (2020). Cardiac function dependence on carbon monoxide. *Medical gas research*, 10(1), 37-46. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.279982>



Вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів перед операцією та фізичною терапією

В. В. Вітомський^{1,2}, Х. М. Аль-Хавамдех¹

¹Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ, ²ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

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

Мета роботи – дослідити вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів на початку стаціонарної програми фізичної терапії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 106 осіб, яких госпіталізували для здійснення кардіохірургічного втручання. Пацієнтів поділили на дві групи залежно від індексу Тіффно. Дослідження функції зовнішнього дихання виконали за допомогою спірографа Spirodoc MIR і програмного забезпечення Winspiro PRO. Якість життя оцінювали, використовуючи міжнародний стандартизований опитувальник Health Status Survey (SF-36).

Результати. Дослідження функції зовнішнього дихання в кардіохірургічних пацієнтів показало: у 18 % обстежених показники індексу Тіффно були меншими за 70 %. Ці пацієнти характеризувалися вірогідно нижчими показниками життєвої ємності легенів, форсованої життєвої ємності легенів (експіраторної та інспіраторної), пікової швидкості форсованого видиху, середньою швидкістю форсованого видиху на рівні 25–75 % від форсованої життєвої ємності легенів. Порівняння показників якості життя не показало статистичні відмінності в жодному домені між групами пацієнтів, котрі сформовані відповідно до рівня індексу Тіффно. Ці результати підтверджують першочерговість впливу стану серцево-судинної системи на показники якості життя кардіохірургічних пацієнтів. Функціональний клас NYHA мав низку кореляційних зв'язків із показниками якості життя майже всіх доменів. Показники функції зовнішнього дихання мали слабші зв'язки з доменами якості життя. З-поміж усіх доменів якості життя статистичні показники домену Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності були найнижчими в обох групах пацієнтів. Найкращі показники отримані в домені Соціальне функціонування.

Висновки. Зниження показників функції зовнішнього дихання не впливає на якість життя кардіохірургічних пацієнтів. Можливим поясненням цього може бути те, що зниження індексу Тіффно не було достатньо великим чи критичним у групі пацієнтів зі зниженими показниками цього індексу, а також наявність суттєвішого впливу кардіологічних показників на якість життя.

Ключові слова: серцева хірургія, реабілітація, терапевтичні вправи, дихальна система.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 421–426

Influence of obstructive disorders of external respiration function on the life quality of cardiac surgery patients before surgery and physical therapy

V. V. Vitomskiy, K. M. Al-Hawamdeh

Aim. To investigate the impact of obstructive disorders of external respiratory function on the life quality of cardiac surgery patients at the beginning of an inpatient physical therapy program.

Materials and methods. The study involved 106 patients who were hospitalized for cardiac surgery. Patients were divided into two groups according to the values of the Tiffno index. The study of external respiratory function was performed using a Spirodoc MIR spirometer and Winspiro PRO software. Quality of life was assessed using the International Standardized Health Status Survey (SF-36).

Results. A study of external respiration function among cardiac surgery patients found that 18 % of those surveyed had a Tiffno index of less than 70 %. This proportion of patients was characterized by significantly lower rates of vital capacity, forced vital capacity (expiratory and inspiratory), peak expiratory flow, and forced expiratory flow at 25–75 % of forced vital capacity. However, the comparison of quality of life indicators did not establish statistical differences in any domain between the groups of patients who were formed according to the level of the Tiffno index. These results confirm the priority of the impact of the cardiovascular system on the quality of life of cardiac sur-

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216231>

UDC 616.12-039-089.8:615.825

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216231](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216231)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 421–426

Key words: cardiac surgery, rehabilitation, exercise therapy, respiratory system.

*E-mail: vitomskiyvova@gmail.com

Received: 05.08.2020 // Revised: 04.09.2020 // Accepted: 08.09.2020

gery patients. The NYHA functional class had a number of correlations with the quality of life of almost all domains. External respiratory function was less closely related to the quality of life domains. Among all domains of quality of life, the statistical indicators of the domain “the role of physical problems in the limitation of life” were the lowest in both groups of patients. The best indicators were obtained in the domain “social functioning”.

Conclusions. Decreased respiratory function did not affect the quality of life of cardiac surgery patients. A possible explanation for this may be that the decrease in the Tiffno index was not large enough or critical in groups of patients with low levels of this index, as well as the presence of a more significant impact of cardiac indicators on quality of life.

Key words: cardiac surgery, rehabilitation, exercise therapy, respiratory system.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 421–426

Влияние функции внешнего дыхания на качество жизни кардиохирургических пациентов перед операцией и физической терапией

В. В. Витомский, Х. М. Аль-Хавамдех

Цель работы – исследовать влияние функции внешнего дыхания на качество жизни кардиохирургических пациентов в начале стационарной программы физической терапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 106 пациентов, которых госпитализировали для проведения кардиохирургического вмешательства. Пациентов поделили на две группы в соответствии со значениями индекса Тиффно. Исследование функции внешнего дыхания выполнено с помощью спирографа Spirodosc MIR и программного обеспечения Winspiro PRO. Оценка качества жизни проведена с использованием международного стандартизированного опросника Health Status Survey (SF-36).

Результаты. В ходе исследования функции внешнего дыхания у кардиохирургических пациентов установлено: у 18 % обследованных показатели индекса Тиффно были меньше 70 %. Эти пациенты характеризовались достоверно более низкими показателями жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких (экспираторной и инспираторной), пиковой скорости форсированного выдоха, средней скоростью форсированного выдоха на уровне 25–75 % от форсированной жизненной емкости легких. Сравнение показателей качества жизни показало отсутствие статистических различий между группами пациентов, которые сформированы в соответствии с уровнем индекса Тиффно, во всех доменах качества жизни. Эти результаты подтверждают первоочередность влияния состояния сердечно-сосудистой системы на показатели качества жизни кардиохирургических пациентов. Функциональный класс NYHA имел ряд корреляционных связей с показателями качества жизни почти всех доменов. Показатели функции внешнего дыхания имели слабые связи с доменами качества жизни. Среди всех доменов качества жизни статистические показатели домена Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности были самыми низкими в обеих группах пациентов. Лучшие показатели получены в домене Социальное функционирование.

Выводы. Снижение показателей функции внешнего дыхания не влияет на качество жизни кардиохирургических пациентов. Возможным объяснением этого может быть то, что снижение индекса Тиффно не было достаточно большим или критическим в группе пациентов со сниженными показателями этого индекса, а также наличие более существенного влияния кардиологических показателей на качество жизни.

Ключевые слова: сердечная хирургия, реабилитация, терапевтические упражнения, дыхательная система.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 421–426

Серцево-судинні захворювання – одна з найсерйозніших проблем [1]. Ці патології впливають на зниження якості життя та зменшення його тривалості, що може сильніше проявлятися на тлі факторів ризику та супутньої патології [2]. З цих причин кардіохірургія є однією галузей медицини, котрі найдинамічніше розвиваються. З іншого боку, є відомості про істотні порушення параметрів зовнішнього дихання та поширеність патології системи дихання в чималій кількості кардіохірургічних пацієнтів перед операцією [3,4]. Збільшення частки кардіохірургічних пацієнтів із бронхо-легеневою патологією спостерігають під час планової спірографії в межах обстеження пацієнта до операції [3]. У зв'язку з цим постає завдання передопераційного оцінювання функції зовнішнього дихання та якості життя пацієнтів, яких госпіталізують для кардіохірургічного втручання, а також дослідження взаємозв'язку цих показників.

У доступній фаховій літературі не вдалося відшукати досліджень, що присвячені оцінюванню впливу функції

зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів. Визначення такого зв'язку може допомогти комплексно оцінити динаміку впродовж проходження програми фізичної терапії та у віддаленому періоді, оскільки проблема зниження функції системи дихання [5–7], легневих ускладнень [8] та особливості змін якості життя [9–11] після кардіохірургічних операцій є актуальними під час встановлення ефективності фізичної терапії та віддалених результатів серцевої хірургії. Недостатньо дослідженим є також вплив післяопераційного зниження параметрів зовнішнього дихання та особливостей його відновлення на якість життя пацієнтів після операцій на серці. Відновлення системи дихання може тривати кілька місяців [12,13], що може вплинути на якість життя.

Отже, актуальним є дослідження особливостей системи дихання та якості життя кардіохірургічних пацієнтів до та після операцій, а також їхнього взаємозв'язку.

Мета роботи

Дослідити вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів на початку стаціонарної програми фізичної терапії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 106 осіб, яких госпіталізували для виконання кардіохірургічного втручання. Усі учасники погодились взяти участь у дослідженні та підписали інформовану згоду. Пацієнтів поділили на 2 групи відповідно до значень індексу Тіффно: 87 пацієнтів потрапили в Г1 із показником >70 %; інші 19 пацієнтів – у Г2.

Дослідження функції зовнішнього дихання виконали за допомогою спірографа Spirodoc MIR і програмного забезпечення Winspiro PRO. Виконали щонайменше 3 спроби. Індивідуальні норми розраховували автоматично відповідно до Knudson/ERS. Оцінювали показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ); форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ); об'єм форсованого вдиху (ОФВ₁); індекс Тіффно (ОФВ₁/ЖЄЛ); пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вид}); середня об'ємна швидкість видиху на рівні видиху 25–75 % ФЖЄЛ (СОШ_{25–75}); форсована інспіраторна життєва ємність легень (ФЖЄЛ_{інспіраторна}); об'єм форсованого вдиху за першу секунду (ОФВдих₁); пікова об'ємна швидкість вдиху (ПОШ_{вдиху}).

Якість життя оцінювали, використовуючи міжнародний стандартизований опитувальник Health Status Survey (SF-36). Під час аналізу результатів розглядали домени якості життя: Фізичне функціонування (Physical Functioning); Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (Role Physical Functioning); Біль (Body Pain); Життєздатність (Vitality); Загальне здоров'я (General Health – GH); Соціальне функціонування (Social Functioning); Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (Role Emotional); Психічне здоров'я (Mental Health). Крім того, розраховували два загальні показники: фізичний статус і психічний статус [14, 15].

Критерії виключення: пацієнти з нестабільною стенокардією, наявність застійної декомпенсованої серцевої недостатності, відсутність інтелектуального потенціалу, неконтрольований високий артеріальний тиск, порушення мозкового кровообігу.

Дослідження виконали, дотримуючись основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 р.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Результати опрацювали методами математичної статистики. Використовували програми Statistica 7.0. та IBM SPSS Statistics 21. Оскільки показники не відповідали закону нормального розподілу, розраховували медіану (Me), верхній і нижній квартилі (25 %; 75 %). Для оці-

нювання значущості різниці використовували U-критерій Манна–Уїтні (для незалежних груп) та критерій χ^2 . Ранговий критерій кореляції Спірмена використовували для дослідження взаємозв'язку показників функції зовнішнього дихання та якості життя.

Результати

У Г1 включили 57 чоловіків і 30 жінок, у Г2 – 15 і 4 відповідно. За статтю пацієнтів не встановили вірогідні відмінності між групами ($p = 0,256$). Статистичний аналіз показав відсутність різниці між вибірками за антропометричними показниками, а також фракціями викиду лівого шлуночка, ступенями гіпертонічної хвороби та функціонального класу NYHA (табл. 1).

Показники функціонування клапанів також не відрізнялись у групах пацієнтів. Визначення частоти та функціонального класу стенокардії напруження показало відсутність статистичних відмінностей між вибірками ($p = 0,968$). Так, III функціональний клас стенокардії напруження встановлений у 26 осіб із Г1 та 7 осіб із Г2; II функціональний клас – у 9 та 1 осіб відповідно.

Більшість показників функції зовнішнього дихання вірогідно відрізнялися у групах пацієнтів (табл. 1). Тільки показники ОФВдих₁ та ПОШ_{вдиху} були статистично однаковими в Г1 і Г2. Відзначимо, що показники ЖЄЛ в обох групах пацієнтів мали доволі гарні результати,

Таблиця 1. Загальна характеристика вибірок і показники тесту функції зовнішнього дихання

Показники, одиниці вимірювання	Г1 (n = 87)	Г2 (n = 19)	p
Вік, роки	63 (53; 70)	65 (59; 71)	0,240
Маса тіла, кг	85 (73; 98)	89 (64; 96)	0,934
Довжина тіла, см	169 (163; 176)	174 (162; 178)	0,556
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,94 (26,72; 33,20)	28,44 (26; 30,39)	0,339
Фракція викиду лівого шлуночка, %	54 (48; 60)	55 (49; 57)	0,827
Гіпертонічна хвороба, ступінь	2 (2; 3)	3 (1; 3)	0,345
Функціональний клас NYHA	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,326
ЖЄЛ, % норми	102 (91; 113)	97 (84; 104)	0,021
ФЖЄЛ, % норми	101 (90; 110)	90 (78; 102)	0,009
ОФВ ₁ , % норми	103 (94; 114)	80 (62; 88)	0,000
ОФВ ₁ /ЖЄЛ, %	80,60 (75,30; 84,50)	64,30 (61; 68)	0,000
ПОШ _{вид} , % норми	99 (87; 114)	84 (73; 90)	0,000
СОШ _{25–75} , % норми	99 (80; 122)	49 (35; 60)	0,000
ФЖЄЛ _{інспіраторна} , % норми	95 (82; 107)	89 (65; 95)	0,025
ОФВдих ₁ , % норми	109 (96; 128)	107 (78; 120)	0,221
ПОШ _{вдиху} , % predicted	67 (54; 82)	54 (42; 77)	0,161

Таблиця 2. Показники якості життя

Показники, бали	G1 (n = 87)	G2 (n = 19)	p
Фізичне функціонування	55 (30; 75)	40 (15; 85)	0,478
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	0 (0; 50)	0 (0; 75)	0,814
Біль	52 (41; 74)	52 (32; 74)	0,852
Загальне здоров'я	45 (40; 67)	45 (30; 65)	0,487
Життєздатність	50 (35; 70)	45 (40; 65)	0,846
Соціальне функціонування	62,50 (50; 87,50)	62,50 (50; 75)	0,614
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	33,33 (0; 100)	33,33 (0; 100)	0,566
Психічне здоров'я	60 (44; 72)	60 (40; 75)	0,967
Фізичний статус	36,45 (29,88; 46,74)	34,77 (28,38; 46,45)	0,680
Психічний статус	44,25 (36,54; 50,60)	43,95 (32,14; 52,98)	0,941

а показники медіан і кватилів були в межах норми та умовної норми. Виразенішу відмінність між групами спостерігали за ФЖСЛ; це логічно, враховуючи критерій розподілу вибірки на групи. Найбільша відмінність під час порівняння груп встановлена за показником СОШ₂₅₋₇₅. Можна передбачити, що такі відмінності мають впливати на якість життя, але статистичний аналіз не показав відмінності між групами за сферами якості життя та сумарними показниками (табл. 2).

Серед усіх доменів якості життя статистичні показники домену Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності були найнижчими в обох групах пацієнтів. Найкращі показники отримали в домені Соціальне функціонування.

Обговорення

Незважаючи на статистичні відмінності між G1 та G2 за низкою показників функції зовнішнього дихання, статистичний аналіз не підтвердив вплив зниження індексу Тіффно на якість життя кардіохірургічних пацієнтів під час обстеження перед кардіохірургічним втручанням і протягом програми фізичної терапії. Найбільші відмінності між вибірками спостерігали за сферами якості життя Фізичне функціонування та Загальне здоров'я, проте статистичний аналіз не підтвердив їхню вірогідність. Можливою причиною відсутності впливу зниження індексу Тіффно на якість життя пацієнтів G1 може бути те, що зниження не було достатньо великим чи критичним у всіх пацієнтів чи наявність істотнішого впливу кардіологічних показників.

Ці результати підтверджують першочерговість впливу стану серцево-судинної системи (зокрема толерантності до фізичних навантажень) на показники якості життя кардіохірургічних пацієнтів. Так, функціональний клас

NYHA вірогідно корелював із рівнем балів у майже всіх сферах якості життя. Так, із доменом Фізичне функціонування коефіцієнт кореляції Спірмена становив $\rho = -0,51$ ($p = 0,000$); Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – $\rho = -0,40$ ($p = 0,000$); Біль – $\rho = -0,46$ ($p = 0,000$); Загальне здоров'я – $\rho = -0,20$ ($p = 0,046$); Життєздатність – $\rho = -0,31$ ($p = 0,001$); Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності – $\rho = -0,25$ ($p = 0,009$); Психічне здоров'я – $\rho = 0,073$ ($p = 0,042$); Фізичний статус – $\rho = -0,53$ ($p = 0,000$).

Показники функції зовнішнього дихання мали слабші зв'язки з доменами якості життя. Так, найсильніший зв'язок виявили між FVC і доменами Фізичне функціонування ($\rho = 0,33$; $p = 0,001$), Загальне здоров'я ($\rho = 0,34$; $p = 0,00$).

Комплексне оцінювання показників підтверджує суттєве погіршення якості життя обстежених пацієнтів. Тому планове кардіохірургічне втручання та фізичну терапію треба спрямовувати на поліпшення цих показників. Так, стаціонарна програма післяопераційної фізичної терапії повинна максимально якісно та безпечно повернути пацієнта до його звичайного рівня активності повсякденного життя, враховуючи післяопераційні обмеження, а амбулаторна фізична терапія чи постгоспітальні програми фізичної терапії мають максимально скористатися результатом хірургічної корекції та підвищити якість життя, толерантність до фізичних навантажень у віддаленому післяопераційному періоді вище, ніж передопераційні результати.

Висновки

1. Дослідження функції зовнішнього дихання в кардіохірургічних пацієнтів показало: у 18 % обстежених показники індексу Тіффно були меншими за 70 %. Ці пацієнти мали вірогідно нижчі показники життєвої ємності легенів, форсовану життєву ємність легенів (експіраторну та інспіраторну), пікову швидкість форсованого видиху, середню швидкість форсованого видиху на рівні 25–75 % від форсованої життєвої ємності легенів.

2. Порівняння показників якості життя не показало статистичні відмінності за жодним із доменів між групами пацієнтів, котрі сформовані відповідно до рівня індексу Тіффно. Ці результати підтверджують першочерговість впливу стану серцево-судинної системи на показники якості життя кардіохірургічних пацієнтів. Функціональний клас NYHA мав низку кореляційних зв'язків із показниками якості життя майже всіх доменів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи відсутність впливу стану системи дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів перед операцією, необхідне дослідження впливу рівня післяопераційного зниження показників зовнішнього дихання на тривалість госпіталізації, задоволеність пацієнта стаціонарною програмою фізичної терапії та якість життя у віддаленому післяопераційному періоді.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного університету фізичного виховання і спорту України за темою: «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних і вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Вітомський В. В., канд. наук із фізичного виховання та спорту, викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України; фахівець із фізичної реабілітації, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4582-6004](https://orcid.org/0000-0002-4582-6004)

Аль-Хавамдех Х. М., аспірант каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8692-7349](https://orcid.org/0000-0001-8692-7349)

Information about authors:

Vitomskyi V. V., PhD, Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport; Physical Therapist, SI "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv.

K. M. Al-Hawamdeh, Postgraduate Student of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv.

Сведения об авторах:

Витомский В. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины; специалист по физической реабилитации, ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев.

Аль-Хавамдех Х. М., аспирант каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] Джигалюк О. В., Степанюк Г. І., Лисенко Д. А. Гемодинаміка при експериментальній гострій ішемії міокарда на тлі застосування субстанції PK-66 у порівнянні з кордароном. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2. С. 210-214. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133510>
- [2] Бойцов С. А. Структура факторів серцево-сосудистого ризику і якість мер их профілактики в первичному звені здорового харчування в Росії і в Європейських країнах (по результатам дослідження EURIKA). *Кардиоваскулярна терапія і профілактика*. 2012. Т. 11, № 1. С. 11-16. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-1-11-16>
- [3] Баздырев Е. Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. № 2. С. 65-78. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-65-78>
- [4] Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial / E. H. Hulzebos, P. J. Helder, N. J. Favié et al. *JAMA*. 2006. Vol. 296, Iss. 15. P. 1851-1857. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1851>
- [5] Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass / E. Apostolakis, K. S. Filios, E. Koletsis, D. Dougenis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2010. Vol. 25, Iss. 1. P. 47-55. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00823>
- [6] Stephens R. S., Shah A. S., Whitman, G. J. Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013. Vol. 95, Iss. 3. P. 1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.10.024>

- [7] Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М. Роль респираторної фізичної терапії у відновному лікуванні пацієнтів після кардіохірургічних втручань. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 4. С. 17-25. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.017>
- [8] Vitomskyi V. The impact of mobilization and other factors on pleural effusion in patients undergoing cardiac surgical procedures. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020. Vol. 20, Suppl. 3. P. 2167-2173. <https://doi.org/10.7752/jpes.2020.s3291>
- [9] Reachability of Improved Quality of Life after Cardiac Surgery as an Important Marker of Decision Making in Young and Elderly Patients / D. Androne, U. Puvogel, S. Rohrbach et al. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2020. Vol. 68, Suppl. 01. P. S1-S72. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705462>
- [10] Measuring what matters to the patient: health related quality of life after aortic valve and thoracic aortic surgery / F. de Heer, A. L. Gökalp, J. Kluijn, J. J. Takkenberg. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2019. Vol. 67, Iss. 1. P. 37-43. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0830-9>
- [11] Benefits of cardiac surgery in octogenarians—a postoperative quality of life assessment / C. H. Huber, V. Goerber, P. Berdat et al. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2007. Vol. 31, Iss. 6. P. 1099-1105. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.055>
- [12] Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery / A. F. Van Belle, G. J. Wesseling, O. C. Penn, E. F. Wouters. *Respiratory medicine*. 1992. Vol. 86, Iss. 3. P. 195-199. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(06\)80054-5](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(06)80054-5)
- [13] The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions / Z. Shenkman, Y. Shir, Y. G. Weiss et al. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997. Vol. 41, Iss. 9. P. 1193-1199. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04865.x>
- [14] Фещенко Ю. І., Мостовой Ю. М., Бабійчук Ю. В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOSSF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Український пульмонологічний журнал*. 2002. № 3. С. 9-11.
- [15] Якість життя у пацієнтів із вродженими вадами серця : практичний посібник / І. Г. Лебідь, Н. М. Руденко, А. Ю. Сидоренко та ін. Київ : Вид. НПМЦДКК, 2016. 49 с.

References

- [1] Dzhigalyuk, O. V., Stepaniuk, G. I., & Lysenko, D. A. (2018). Hemodynamics pry eksperymentalniy hostriy ishemii miokarda na tli zastosuvannya substansii PK-66 u porivnianni z kordaronom [Hemodynamics in experimental acute myocardial ischemia against the background of the use of substance PK-66 in comparison with the cordarone]. *Aktualni pytannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(2), 210-214. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133510>
- [2] Boytsov, S. A. (2012). Struktura faktorov serdechno-sosudistogo riska i kachestvo mer ikh profilaktiki v pervichnom zvene zdavoookhraneniya v Rossii i v Evropeiskikh stranakh (po rezul'tatam issledovaniya EURIKA) [Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 11(1), 11-16. [in Russian]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-1-11-16>
- [3] Bazdyrev, E. D. (2017). Disfunktsiya respiratornoi sistemy u patientsov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa posle planovogo provedeniya koronarnogo shuntirovaniya [Dysfunction of respiratory system in patients with coronary artery disease after planned coronary artery bypass grafting]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy – Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, (2), 65-78. [in Russian]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-65-78>
- [4] Hulzebos, E. H., Helder, P. J., Favié, N. J., De Bie, R. A., de la Riviere, A. B., & Van Meeteren, N. L. (2006). Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*, 296(15), 1851-1857. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1851>
- [5] Apostolakis, E., Filios, K. S., Koletsis, E., & Dougenis, D. (2010). Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiac surgery*, 25(1), 47-55. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x>
- [6] Stephens, R. S., Shah, A. S., & Whitman, G. J. (2013). Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 95(3), 1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.10.024>

- [7] Vitomskiy, V. V., & Al-Hawamdeh, K. M. (2020). Rol respiratornoi fizychnoi terapii u vidnovnomu likuvanni patsientiv pislia kardiokhirurhichnykh vtruchan [The Role of Respiratory Physical Therapy in the Rehabilitation of Patients after Cardiac Surgery]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 5(4), 17-25. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.017>
- [8] Vitomskiy, V. (2020). The impact of mobilization and other factors on pleural effusion in patients undergoing cardiac surgical procedures. *Journal of Physical Education and Sport*, 20(3), 2167-2173. <https://doi.org/10.7752/jpes.2020.s3291>
- [9] Androne, D., Puvogel, U., Rohrbach, S., Simm, A., Böning, A., & Niemann, B. (2020). Reachability of Improved Quality of Life after Cardiac Surgery as an Important Marker of Decision Making in Young and Elderly Patients. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 68(S01), S1-S72. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705462>
- [10] de Heer, F., Gökalp, A. L., Kluin, J., & Takkenberg, J. J. (2019). Measuring what matters to the patient: health related quality of life after aortic valve and thoracic aortic surgery. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 67(1), 37-43. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0830-9>
- [11] Huber, C. H., Goeber, V., Berdat, P., Carrel, T., & Eckstein, F. (2007). Benefits of cardiac surgery in octogenarians—a postoperative quality of life assessment. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 31(6), 1099-1105. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.055>
- [12] Van Belle, A. F., Wesseling, G. J., Penn, O. C., & Wouters, E. F. (1992). Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery. *Respiratory medicine*, 86(3), 195-199. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80054-5](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80054-5)
- [13] Shenkman, Z., Shir, Y., Weiss, Y. G., Bleiberg, B., & Gross, D. (1997). The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41(9), 1193-1199. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04865.x>
- [14] Feshchenko, Y. I., Mostovoy, Y. M., & Babichuk, Y. V. (2002). Protsedura adaptatsii mizhnarodnoho opytuvalnyka otsinky yakosti zhyttia MOSSF-36 v Ukraini. Dosvid zastosuvannya u khvorykh bronkhialnoiu astmoiu [Adaptation procedure of the international MOS SF-36 quality of life questionnaire in Ukraine. Experience in the use of patients with bronchial asthma]. *Ukrainian Pulmonary Journal*, (3), 9-11.
- [15] Lebid, I. H., Rudenko, N. M., Sydorenko, A. Y., Khanenova, V. A., Liebied, Ye. I., & Stohova, O. V. (2016). *Yakist zhyttia u patsientiv iz vrodzhenymy vadamy sertsia* [Quality of life in patients with congenital heart disease: a practice]. Kyiv: Center for pediatric cardiology and cardiac surgery.



Оцінювання ефективності комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля

Е. Ю. Дорошенко^{*1,D,E,F}, О. К. Ніканоров^{2,B,C,F}, І. М. Ляхова^{1,A,E}, О. Є. Черненко^{1,A,E}, А. М. Гурєєва^{1,A,E},
В. І. Глухих^{1,A,E}, С. Г. Польський^{1,A,E}, І. О. Сазанова^{1,A,E}, М. М. Сиром'ятников^{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 комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після відновлення ахіллового сухожилля хірургічними методами.

Матеріали та методи. Контингент дослідження – 58 пацієнтів віком 34–57 років: 39 (67,24 %) – чоловіки, 19 (32,76 %) – жінки. Обстеженим необхідне відновлення ахіллового сухожилля за допомогою оперативного хірургічного втручання. З пацієнтів сформували дві групи: основну (ОГ, n = 29) і контрольну (КГ, n = 29).

Методи дослідження: аналіз фахової літератури та наукових видань, що представлені в мережі Internet; експериментальні дослідження констатувальної та формувальної спрямованості, педагогічне спостереження; гоніометрія, плантодинамометрія, модифікований тест Ромберга; методи математичної статистики.

Результати. Кут плантарної флексії після оперативного втручання кращий ($p < 0,01$) в пацієнтів ОГ порівняно з показниками пацієнтів КГ (4 тижень): $29,1 \pm 1,19^\circ$, $28,1 \pm 1,13^\circ$ відповідно. Але статистично вірогідні розбіжності між пацієнтами ОГ і КГ під час подальших вимірювань не встановили ($p > 0,05$). Відсоткові значення розподілу навантаження на оперовану кінцівку покращилися до часу підсумкового вимірювання (16 тижнів), що вплинуло на зниження різниці за розподілом навантаження на кінцівку до $9,20 \pm 3,09$ % в пацієнтів ОГ, до $14,60 \pm 2,98$ % в пацієнтів КГ (Me (25 %; 75 %) – 8 (6; 12) % і 16 (12; 18) % відповідно). Показники підсумкового виконання тесту Ромберга вірогідно кращі в пацієнтів ОГ і становили $11,4 \pm 2,13$ с, що на 2,5 с краще, ніж у пацієнтів КГ ($p < 0,01$).

Висновки. Для відновлення динамічних характеристик плантарної флексії використали вправи адаптивного фізичного виховання та коригувальної гімнастики, різновиди ходи, вправи з м'ячами, заняття на велотренажері, степ-платформах; застосували гідротерапевтичні вправи, фізіотерапевтичні методи і масаж, хворі користувалися ортопедичним взуттям. Комплексна програма, яку запропонували, ефективна, її можна використовувати у процесі фізичної терапії хворих із діагнозом розрив ахіллового сухожилля після хірургічного втручання.

Ключові слова: оцінювання, ефективність, програма, фізична терапія, хірургічне лікування, ахіллове сухожилля, пацієнт.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 427–436

Evaluation of the effectiveness of a physical therapy complex program in patients after surgical treatment of ruptured Achilles tendon

E. Yu. Doroshenko, O. K. Nikanorov, I. M. Liakhova, O. Ye. Chernenko, A. M. Hurieieva, V. I. Hlukhykh, S. H. Polyskiy, I. O. Sazanova, M. M. Syromiatnykov

The aim of the work is to evaluate the effectiveness of a comprehensive program of physical therapy in patients after surgical reconstruction of the Achilles tendon.

Materials and methods. Subjects population comprises 58 patients (aged 34–57 years), including 39 (67.24 %) males and 19 (32.76 %) females, who were up to the surgical restoration of the Achilles tendon. All patients were divided into two groups: the main group (MG, n = 29) and the control one (CG, n = 29). Research methods embraced a review of scientific literature presented on the Internet; experimental research of ascertaining and formative orientation; pedagogical observation; goniometry, plantodynamometry, modified Romberg test; methods of mathematical statistics.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216233>

UDC 616.748.54-018.38-001.4-89-085.83.036.8

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216233](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216233)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 427–436

Key words: outcome assessment, program, physical therapy, surgical treatment, Achilles tendon, patients.

*E-mail: doroe@ukr.net

Received: 04.08.2020 // Revised: 28.08.2020 // Accepted: 04.09.2020

Results. After surgery, the angle of plantar flexion was better ($P < 0.01$) in MG patients compared with CG patients (4 weeks): $29.1 \pm 1.19^\circ$ and $28.1 \pm 1.13^\circ$. However, statistically significant differences between MG and CG patients in subsequent measurements were not found ($P > 0.05$). The percentage values of the load distribution on the operated extremity had improved by the final measurement date (16 weeks), which reduced the difference in the load distribution on the extremities to $9.20 \pm 3.09\%$ in MG patients and up to $14.60 \pm 2.98\%$ in CG patients (Me (25 %; 75 %) – 8 (6; 12) % and 16 (12; 18) %). The indicators of the final performance of Romberg test were significantly better in MG patients, making 11.4 ± 2.13 s, which is 2.5 seconds better than in CG patients ($P < 0.01$).

Conclusions. Dynamic characteristics of plantar flexion were restored by the following means: adaptive physical exercises and corrective gymnastics, different walking exercises, exercises with fitball, exercises on an exercise bike and step platforms, hydrotherapeutic exercises, orthopedic shoes, physiotherapeutic methods, and massage. The proposed comprehensive program is effective and can be used for post-surgical physical therapy in patients diagnosed with Achilles tendon rupture.

Key words: outcome assessment, program, physical therapy, surgical treatment, Achilles tendon, patients.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 427–436

Оценка эффективности комплексной программы физической терапии у пациентов после хирургического лечения разрыва ахиллова сухожилия

Э. Ю. Дорошенко, А. К. Никаноров, И. Н. Ляхова, Е. Е. Черненко, А. М. Гуреева, В. И. Глухих, С. Г. Польской, И. А. Сазанова, М. Н. Сыром'ятников

Цель работы – оценить эффективность комплексной программы физической терапии у пациентов после восстановления ахиллова сухожилия хирургическими методами.

Материалы и методы. Контингент исследования – 58 пациентов в возрасте 34–57 лет: 39 (67,24 %) мужчин, 19 (32,76 %) женщин. Обследованным показано восстановление ахиллова сухожилия с помощью оперативного хирургического вмешательства. Из пациентов сформированы две группы: основная (ОГ, $n = 29$) и контрольная (КГ, $n = 29$). Методы исследования: анализ научной литературы и научных изданий, представленных в сети Internet; экспериментальные исследования констатирующей и формирующей направленности, педагогическое наблюдение; гониометрия, плантодинамометрия, модифицированный тест Ромберга; методы математической статистики.

Результаты. Угол плантарной флексии на после оперативного вмешательства был лучшим ($p < 0,01$) у пациентов ОГ по сравнению с показателями пациентов КГ (4 неделя): $29,1 \pm 1,19^\circ$ и $28,1 \pm 1,13^\circ$ соответственно. Статистически достоверные различия между пациентами ОГ и КГ при последующих измерениях не установлены ($p > 0,05$). Процентные значения распределения нагрузки на оперированную конечность улучшились до срока итогового измерения (16 недель), что повлияло на снижение разницы в распределении нагрузки на конечности до $9,20 \pm 3,09\%$ у пациентов ОГ, до $14,6 \pm 2,98\%$ у пациентов КГ (Me (25 %; 75 %) – 8 (6; 12) % и 16 (12; 18) %). Показатели итогового выполнения теста Ромберга достоверно лучше у пациентов ОГ и составили $11,4 \pm 2,13$ с, что на 2,5 с лучше, чем у пациентов КГ ($p < 0,01$).

Выводы. Для восстановления динамических характеристик плантарной флексии использованы упражнения адаптивного физического воспитания и корректирующей гимнастики, разновидности ходьбы, упражнения с фитболом, занятия на велотренажере, степ-платформах, применены гидротерапевтические упражнения, физиотерапевтические методы и массаж, больные использовали ортопедическую обувь. Предложенная комплексная программа эффективна и может быть использована в процессе физической терапии больных с диагнозом разрыв ахиллова сухожилия после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: оценка, эффективность, программа, физическая терапия, хирургическое лечение, ахиллово сухожилие, пациент.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 427–436

Актуальність проблеми застосування програм фізичної терапії в системі реабілітаційних заходів для пацієнтів із травмами опорно-рухового апарату з патологіями, патоморфозами та різними нозологічними формами хвороб у сучасних умовах має тенденцію до зростання [4].

Процес фізичної терапії порушень опорно-рухового апарату, який здійснюється під наглядом профільних спеціалістів, спрямований на відновлення елементарних рухових локомоцій і побутової діяльності як компонентів фізичного здоров'я людини [1].

Прискорений темп життя та праці, екологічний рівень докільця, наявність хронічних захворювань впливають не тільки на кісткову тканину, суглобові хрящі, але й на опорно-руховий апарат людини (м'язи, зв'язки, сухожилля). Серед захворювань опорно-рухового апарату поширеними є травми ахиллового сухожилля та їхні наслідки. За результатами експериментальних досліджень Пере G. et al.,

серед 3588 випадків уражень опорно-рухового апарату з локалізацією в нижніх кінцівках найбільшу частку становлять випадки травматизації ахиллового сухожилля [22].

Характеристика патологічних чинників і патоморфозних явищ у процесі відновного лікування ахиллового сухожилля має суперечливі взаємозв'язки, що ґрунтуються на медико-біологічних, анатомо-морфологічних і біомеханічних засадах. Варіативність умов, які здебільшого детермінують запальні процеси в ахилловому сухожиллі та дегенеративно-дистрофічні зміни у локалізованих сполучних тканинах, диференціюють, використовуючи клінічні та гістологічні методи [23].

Вибір оптимальної тактики лікування розриву або травматичних ушкоджень ахиллового сухожилля остаточно не визначено. Можливе застосування хірургічних або консервативних методів лікування, враховуючи фізичний

стан пацієнта, особливості травматизації та наявність супутніх ускладнень стану здоров'я або хронічних захворювань різної етіології [21].

Незалежно від тактики лікування (оперативної чи консервативної), наявні істотні недоліки рухової функції травмованої кінцівки в лонгітудинальні терміни після оперативного хірургічного лікування, що викликають адаптивні реакції в пацієнтів. Стан ахіллового сухожилля істотно детермінує показники фізичного здоров'я, якості життя та рівень функціонування нижніх кінцівок. Значущі відмінності фізичного стану пацієнта вказують, що вибір методів і засобів лікування має ґрунтуватися на розширеному анамнезі в поєднанні з індивідуальними особливостями стану здоров'я пацієнта [19].

У дослідженні [5] показано важливість застосування методу оперативного лікування у разі спонтанного розриву ахіллового сухожилля. Також важливими, на думку авторів [6], є визначення раціональної тактики лікування хворих із розривами ахіллового сухожилля, що є застарілими, а також відтерміновані результати транспозиції *m. peroneus brevis* під час лікування розривів ахіллового сухожилля такого типу [8].

У процесі анатомічного дослідження та наступного обґрунтування м'язово-сухожильних транспозицій протягом лікування ушкоджень ахіллового сухожилля автори [9] визначили показники екскурсії ахіллового сухожилля під час виконання тесту Томпсона за даними УЗД [10]. Ці дослідження дали можливість деталізувати характеристики пошкоджень ахіллового сухожилля та оптимізувати добір раціональних і найефективніших засобів фізичної терапії.

Науковці Національного університету фізичного виховання і спорту України (м. Київ), ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», клініки спортивної травми НУФВСУ показали: вивчення структурно-функціональних особливостей п'яткового (ахіллового) сухожилля дає змогу оптимізувати тактику відновного лікування напружено-деформованих станів ахіллового сухожилля при переломі п'яткової кістки зі зміщенням її периферичного фрагмента [11, 12]. Це сприяє відновленню функцій ходи у хворих із розривами та травматичними пошкодженнями ахіллового сухожилля та істотному скороченню термінів відновного лікування [7].

Автори досліджень [15–18] акцентують увагу на проблемних питаннях фізичної терапії пацієнтів щодо відновлення цілісності ахіллового сухожилля хірургічними методами. Зокрема, наголошено на важливості вивчення процесу відновлення функціональних характеристик рухової функції нижньої кінцівки і, відповідно, якісних змін життєдіяльності після оперативних втручань для ліквідації запальних процесів ахіллового сухожилля. Показано, що методичні засади формування комплексної програми фізичної терапії щодо відновлення стану ахіллового сухожилля після розривів – провідний чинник організації реабілітаційних процесів і відновного лікування пацієнтів.

Крім цього, відновна терапія є провідним механізмом щодо досягнення оптимальних характеристик гомілковостопного суглоба та відновлення рухової функції кінцівки загалом. Треба враховувати антагоністичні критерії: з одного боку – використання захисних механізмів і фізичних навантажень низької та середньої інтенсивності для оперованого ахіллового сухожилля, з іншого – необхідне зменшення абіологічного впливу іммобілізації травмованої кінцівки на стан опорно-рухового апарату загалом і наявні пропріорецептивні характеристики зокрема [13].

Отже, аналіз теоретичних розробок і поширеність цієї патології детермінують необхідність обґрунтування, формування та використання комплексних програм фізичної терапії, що спрямовані на оптимізацію рухової діяльності та підвищення якісних характеристик життєдіяльності пацієнтів [2,3,14].

Ґрунтовний і детальний аналіз проблемних питань, що є предметом дослідження, залишає остаточно невирішеними низку концептуальних напрямів, які істотно детермінують ефективність комплексних програм щодо застосування засобів фізичної терапії в пацієнтів після відновлення ахіллового сухожилля хірургічними методами. На нашу думку, найактуальнішими і своєчасними є методичні питання щодо підбору найбільш ефективних засобів фізичної терапії та особливостей їхнього застосування в пацієнтів після відновлення ахіллового сухожилля хірургічними методами для повного відновлення функцій гомілковостопного суглоба та мінімізації хронологічних меж процесу відновного лікування.

Мета роботи

Оцінити ефективність комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після відновлення ахіллового сухожилля хірургічними методами.

Матеріали і методи дослідження

Контингент дослідження – 58 пацієнтів віком 34–57 років: 39 (67,24 %) чоловіків і 19 (32,76 %) жінок, які потребували відновлення ахіллового сухожилля за допомогою оперативного хірургічного втручання (діагноз – розрив ахіллового сухожилля). Пацієнти сформували дві групи: основну (ОГ, $n = 29$) і контрольну (КГ, $n = 29$). Хворим КГ призначали заходи відновного лікування, що передбачали виконання стандартизованої системи лікування, яка загальноприйнята в медичних закладах реабілітаційного профілю. Пацієнти ОГ займалися за комплексною програмою фізичної терапії, котра пройшла попередню апробацію та експериментальні дослідження констатувальної спрямованості. Програма передбачає комплекс реабілітаційних заходів і засобів фізичної терапії, які спрямовані на відновлення рухової діяльності травмованої нижньої кінцівки та підвищення якісних показників життєдіяльності пацієнтів.

Методи дослідження: експериментальні дослідження констатувальної та формувальної спрямованості, педагогічні спостереження. Визначення ефективності



Рис. 1. Платформа електротензодинамометрична.

розробленої комплексної програми фізичної терапії здійснили за допомогою експериментальних досліджень констатувальної та формувальної спрямованості.

Для визначення ефективності розробленої комплексної програми фізичної терапії та підвищення можливостей реабілітаційних заходів використали педагогічні спостереження.

Гоніометрія – визначення показників рухливості гомілковостопних суглобів та їхньої зміни. Дослідили показники амплітуди руху гомілковостопного суглоба при плантарному (plantar flexion) та дорсальному рухах (dorsi flexion) на обох кінцівках. Обстеження здійснили під час госпіталізації в приймальне відділення; після завершення періоду іммобілізації – 4 тиждень; на початку – 8 тиждень, наприкінці періоду відновлення – 16 тиждень.

Розраховували показники дефіциту дорсального та плантарного рухів порівняно з аналогічними даними здорової кінцівки, а також відсоток дефіциту загальної амплітуди рухової діяльності гомілковостопного суглоба порівняно з аналогічними даними здорової кінцівки.

Впродовж досліджень використали гоніометр із розміром шкали 1° , дослідження виконали за стандартизованими вимогами (показники розгинання в колінному суглобі (положення – лежачи на спині); показники руху гомілковостопного суглоба (положення – сидючи зі згинанням кінцівок у колінному суглобі до кута 90°). За 0° у колінному суглобі прийняте положення розгинання, у гомілковостопному – середньо фізіологічне, яке дорівнює 90° у перетині осевих ліній (стопа, гомілка).

Плантодинамометрія – спосіб оцінювання розподілу навантаження плантарною поверхнею в положенні стоячи з опорою на дві кінцівки. Ґрунтується на визначенні кількісних даних, що детермінують властивості стоп у разі впливу на тензодинамометричну платформу під вагою тіла пацієнтів.

Спосіб визначення плантодинамометричних характеристик ґрунтується на використанні тензодинамометричних платформ і комп'ютерної програми «Planto» (рис. 1).

Результати вивчення показників дають змогу об'єктивізувати оцінювання рівня навантаження та його розподілу плантарною поверхнею стоп, а отже можна схарактеризувати їхні властивості при опорі. Діапазон показників ваги тіла становить 0–150 кг (помилка ± 3 кг). Показники симетричності – $50,0 \pm 1,6$ %. Хронологічні показники

вимірювання – 30 с. Оцінювання із використанням способу, що описали, здійснили на початку (через 8 тижнів після початку процесу фізичної терапії) та наприкінці (через 16 тижнів) відновного періоду.

Модифікована проба Ромберга. Враховуючи значущість показників відновлення стопи та гомілковостопного суглоба (характеристики пропріорецептивних імпульсів, силових здібностей і міжм'язової координації) для підтримання статичної рівноваги тіла людини, використали пробу Ромберга – тест для оцінювання рівня статичної координації та спритності. Метод розроблений зважаючи на те, що для збереження рівноваги необхідно комплексно використовувати імпульсацію пропріорецепторів, вестибулярний апарат і зоровий аналізатор. Застосували модифіковані варіанти тестів, які виконували в ускладненій позі «стопа на лінії» через 8 тижнів після операції та «стійка на оперованій кінцівці, стопа іншої кінцівки утримується на коліні» наприкінці курсу відновного лікування. Зареєстрували часові показники підтримання пози (с).

Методи математичної статистики. Більшість експериментальних показників не відповідала нормальному розподілу даних за критерієм Шапіро–Уїлка. Для аналізу та інтерпретації цих показників визначили медіану (Me), верхній і нижній квартилі (25 %; 75 %). Також розраховували середнє арифметичне значення (\bar{x}), середньоквадратичне відхилення (S) і відсоткове значення (%).

Результати

Експериментальні дослідження, що мали констатувальну спрямованість, дали можливість виявити, що у групі пацієнтів із діагнозом розрив ахіллового сухожилля 67,24 % – чоловіки, 32,76 % – жінки.

Аналіз та інтерпретація даних показує, що середній вік пацієнтів – $44,1 \pm 7,33$ року. Це значення відповідає віковому діапазону, який характеризується найпоширенішими значеннями щодо розривів ахіллового сухожилля.

В обстежених виявили домінування розриву ахіллового сухожилля на лівій кінцівці – 57,22 %. Статистичний аналіз та інтерпретація результатів не показали наявності кореляції між характеристиками пошкодження (ліва або права кінцівка) та статтю пацієнтів. У пацієнтів чоловічої статі (51,28 %) і жіночої статі (63,16 %) більше випадків пошкоджень припадало на ліву кінцівку.

Більшість пацієнтів (67,24 %) мали пошкодження (розриви) в середній частині ахіллового сухожилля.

Результати аналізу та інтерпретації показників гоніометрії здорової кінцівки (гомілковостопний суглоб) дали можливість встановити їхню відповідність діапазнам нормативних значень. У процесі обстеження здорової кінцівки отримали середній показник вимірювання кута плантарної флексії – $40,50 \pm 4,54^\circ$. Аналогічний показник для здорової кінцівки під час вимірювання кута дорсальної флексії зафіксували на рівні $15,10 \pm 3,01^\circ$. Показник загальної амплітуди руху – на рівні $55,60 \pm 7,36^\circ$.

Таблиця 1. Динаміка показників амплітуди рухової діяльності гомілковостопного суглоба в пацієнтів ОГ (n = 29) і КГ (n = 29)

Показники, одиниці вимірювання	Групи	Результат здорової кінцівки	Хронологічні характеристики відновлення		
			4 тижні	8 тижнів	16 тижнів
			Me (25 %; 75 %)		
Дефіцит плантарної флексії, °	ОГ	41 (39; 45)	29 (29; 30)	37 (35; 38)	40 (37; 43)
	КГ	41 (39; 43)	28 (27; 29)	36 (35; 38)	40 (26; 41)
	p	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
Дефіцит дорсальної флексії, °	ОГ	15 (13; 18)	-15 (-17; -15)	6 (5; 7)	12 (10; 13)
	КГ	14 (13; 18)	-15 (-16; -15)	4 (3; 5)	9 (7; 10)
	p	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
Дефіцит загальної амплітуди рухової діяльності, %	ОГ	56 (52; 64)	14 (12; 15)	43 (40; 44)	43 (48; 56)
	КГ	55 (52; 60)	12 (11; 13)	41 (38; 43)	49 (43; 52)
	p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Аналіз попередніх результатів для хворих після оперативного втручання для відновлення розриву ахіллового сухожилля хірургічними методами виявив істотні недоліки рухової діяльності у процесі функціонування кінцівки з травматичним ушкодженням. Результатами досліджень показано необхідність обґрунтування, розробки та використання надалі комплексної програми фізичної терапії, що спрямована насамперед на повноцінне відновлення хворих та їхнє повернення до повноцінної життєдіяльності, побутової та професійної активності з максимально ефективним відновленням кінезіологічних особливостей опорно-рухового апарату (гомілковостопний суглоб і триголовий м'яз гомілки) після оперативного ремодельовання ахіллового сухожилля.

У комплексній програмі фізичної терапії використали індивідуальні заняття з профільним спеціалістом і самостійні заняття. Комплексна програма фізичної терапії протягом курсу реабілітації передбачала загально-розвивальні вправи, статичні та динамічні дихальні вправи, спеціалізовані вправи активного характеру для відновлення рухової функції, вправи ізометричного та ідеомоторного характеру для корекції показників плантарної флексії (зі збільшенням навантаження), корекційні вправи, різні варіанти лікувальної ходи, вправи з м'ячами, заняття на велотренажерах, степ-платформах, гідротерапевтичні вправи, використання ортопедичного взуття, фізіотерапевтичних методів, масажу та допоміжних засобів пересування.

У процесі експериментальних досліджень формувальної спрямованості хворі з діагнозом розрив ахіллового сухожилля диференційовані на основну (ОГ – 29 пацієнтів) і контрольну (КГ – 29 пацієнтів) групи.

Аналіз та інтерпретація даних у пацієнтів ОГ і КГ показують, що ці показники не мали статистично вірогідних розбіжностей залежно від статевих, вікових та антропометричних особливостей і результатів гоніометричного дослідження гомілковостопного суглоба здорової кінцівки ($p > 0,05$).

Аналіз та інтерпретація даних гоніометричних досліджень дали змогу встановити їхні динамічні особливості та вірогідні розбіжності в пацієнтів обох груп. За результатами вимірювання значень плантарної флексії (4 тижні після операції) зафіксували вірогідно значущі ($p < 0,01$) розбіжності в пацієнтів ОГ і КГ (табл. 1). Середньостатистичні значення, що зафіксовані в пацієнтів ОГ, становили $29,10 \pm 1,19^\circ$, КГ – $28,10 \pm 1,13^\circ$. Наступні дослідження (8 і 16 тижнів після операції) не показали вірогідні ($p > 0,05$) розбіжності за значеннями показників плантарної флексії (табл. 1). Усереднені показники в пацієнтів ОГ становили $36,50 \pm 2,61^\circ$ у термін 8 тижнів і $39,60 \pm 4,27^\circ$ у термін 16 тижнів після операції, в пацієнтів КГ – $35,80 \pm 3,08^\circ$ та $39,10 \pm 4,12^\circ$ відповідно.

Отже, динамічні характеристики нестачі амплітуди плантарної флексії в пацієнтів ОГ такі: 4 тижні – $11,50 \pm 3,64^\circ$; 8 тижнів – $4,20 \pm 2,58^\circ$; 16 тижнів – $1,00 \pm 1,00^\circ$. У пацієнтів КГ нестача амплітуди плантарної флексії мала значення: 4 тижні – $12,3 \pm 3,9^\circ$; 8 тижнів – $4,50 \pm 2,06^\circ$; 16 тижнів – $1,20 \pm 1,03^\circ$. Статистично значуща вірогідність розбіжностей і діапазонні значення Me (25 %; 75 %) наведені в таблиці 2.

Аналіз та інтерпретація значень кута дорсальної флексії дає можливість констатувати, що не було статистично вірогідних розбіжностей ($p > 0,05$) між показниками пацієнтів ОГ і КГ у термін 4 тижні після операції, а показник середнього значення в пацієнтів ОГ становив $15,70 \pm 1,16^\circ$, КГ – $15,50 \pm 1,05^\circ$. Аналіз та інтерпретація значень кута дорсальної флексії в термін 8 тижнів після операції показав статистично вірогідні розбіжності в пацієнтів ОГ і КГ ($p < 0,01$). У цей період середні значення в пацієнтів ОГ і КГ зафіксовані на рівні $6,00 \pm 1,10^\circ$ та $4,10 \pm 1,34^\circ$ відповідно. Достовірність розбіжностей між показниками пацієнтів ОГ і КГ збережена і під час підсумкового дослідження ($p < 0,01$), середні значення: $11,90 \pm 2,15^\circ$ – у пацієнтів ОГ, $8,40 \pm 1,97^\circ$ – у пацієнтів КГ.

Таблиця 2. Динамічні показники нестачі амплітудних значень плантарної та дорсальної флексії травмованої кінцівки в пацієнтів ОГ (n = 29) і КГ (n = 29)

Показники, одиниці вимірювання	Групи	Хронологічні характеристики відновлення		
		4 тиждень	8 тиждень	16 тиждень
		Me (25 %; 75 %)		
Дефіцит плантарної флексії, °	ОГ	12 (10; 16)	4 (2; 6)	1 (0; 2)
	КГ	14 (11; 14)	4 (3; 6)	1 (0; 2)
	p	>0,05	>0,05	>0,05
Дефіцит дорсальної флексії, °	ОГ	32 (28; 33)	8,5 (7; 11)	3 (2; 5)
	КГ	31 (29; 33)	11 (9; 13)	7 (5; 8)
	p	>0,05	<0,05	<0,01
Дефіцит загальної амплітуди рухової діяльності гомілковостопного суглоба, %	ОГ	76 (74; 78)	22,5 (17; 28)	6,5 (3; 11)
	КГ	78 (75; 78)	27 (25; 31)	14 (11,9; 16)
	p	<0,05	<0,01	<0,01

Таблиця 3. Динаміка показників плантодинамометрії та проби Ромберга в пацієнтів ОГ (n = 29) і КГ (n = 29)

Показники, одиниці вимірювання	Групи	Хронологічні характеристики відновлення	
		8 тижнів	16 тижнів
		Me (25 %; 75 %)	
Здорова кінцівка, %	ОГ	59 (58; 60)	54 (53; 56)
	КГ	62 (61; 63)	58 (56; 59)
	p	<0,01	<0,01
Оперована кінцівка, %	ОГ	41 (40; 42)	46 (44; 47)
	КГ	38 (37; 39)	42 (41; 44)
	p	<0,01	<0,01
Різниця, %	ОГ	18 (16; 20)	8 (6; 12)
	КГ	24 (22; 26)	16 (12; 18)
	p	<0,01	<0,01
Модифікований тест Ромберга, с	ОГ	17,5 (16; 19)	12 (10; 13)
	КГ	16 (14; 17)	9 (8; 9)
	p	<0,01	<0,01

Отже, динамічні характеристики недостатності амплітудних значень дорсальної флексії в пацієнтів ОГ зафіксовані на рівні: 4 тижні – $30,80 \pm 2,64^\circ$; 8 тижнів – $9,20 \pm 2,65^\circ$; 16 тижнів – $3,20 \pm 1,85^\circ$. У пацієнтів ОГ недостатність амплітудних значень плантарної флексії в 4 тижні – $30,7 \pm 2,8^\circ$; 8 тижнів – $11,00 \pm 2,81^\circ$; 16 тижнів – $6,80 \pm 2,06^\circ$ (табл. 2).

Визначаючи амплітудні значення загальної рухової діяльності оперованої кінцівки протягом трьох обстежень, зафіксували вірогідні розбіжності ($p < 0,05$). У пацієнтів ОГ у термін 4 тижнів амплітудні значення рухової діяльності зафіксовані на рівні $13,47 \pm 1,98^\circ$, у 8 тижнів – $42,50 \pm 3,12^\circ$, у 16 – $51,60 \pm 5,98^\circ$. У пацієнтів КГ відповідні показники становили $12,50 \pm 1,62^\circ$, $39,9 \pm 3,7^\circ$, $47,40 \pm 5,46^\circ$ відповідно.

Відсоткові значення щодо зменшення амплітудних показників рухової діяльності гомілковостопного суглоба мали статистично вірогідні розбіжності в пацієнтів обох груп протягом обстеження (табл. 2). На 4 тиждень після хірургічного лікування в пацієнтів ОГ недостатність амплітудних значень зафіксована на рівні $75,40 \pm 2,55\%$, в пацієнтів КГ – на рівні $76,90 \pm 2,39\%$. Через 8 тижнів після хірургічного лікування в пацієнтів ОГ і КГ цей показник збільшився та становив $22,70 \pm 6,03\%$ і $27,10 \pm 4,49\%$ відповідно. У завершальному періоді процент зменшення амплітудних значень рухової функції в пацієнтів ОГ становив $6,80 \pm 4,28\%$, в пацієнтів КГ – $13,70 \pm 3,64\%$. Відзначимо, що повне відновлення гомілковостопного суглоба з виведенням до 0° у пацієнтів ОГ відбулося в термін $11,70 \pm 1,12$ дня після

завершення іммобілізації (при Ме (25 %; 75 %) – 12 (11; 13) днів); у пацієнтів КГ – через $13,20 \pm 1,62$ дня (при Ме (25 %; 75 %) – 13 (12; 14)). Розбіжність між показниками статистично вірогідна ($p < 0,01$).

Аналіз та інтерпретація діапазонів Ме (25 %; 75 %) за показниками плантодинамометричних досліджень (табл. 3) в термін 8 тижнів після оперативного хірургічного втручання виявили вірогідні відмінності в пацієнтів ОГ і КГ. Цю різницю фіксували і під час завершального обстеження – в термін 16 тижнів після початку відновного лікування ($p < 0,01$).

Показники модифікованої проби Ромберга (8 тижнів після хірургічного лікування, варіант «стопа на одній лінії») вищі, результати пацієнтів ОГ – $17,5 \pm 2,08$ с, хворих КГ – $15,80 \pm 2,16$ с ($p < 0,01$). Діапазони показників пацієнтів ОГ зафіксовані на рівні 21 с і 14 с, а в пацієнтів КГ – 20 с і 12 с.

Наприкінці курсу відновного лікування модифікований тест Ромберга виконували з ускладненням у «стійці на оперованій кінцівці, стопа іншої – на коліні опорної». Середнє значення в пацієнтів ОГ наприкінці курсу відновного лікування зафіксували на рівні $11,40 \pm 2,13$ с, у хворих КГ – $8,90 \pm 1,56$ с ($p < 0,01$). Межові значення діапазонів у пацієнтів становили ОГ – 15 с і 8 с, у пацієнтів КГ – 13 с і 7 с.

Показники, що отримані у процесі модифікованого тесту Ромберга (здорова кінцівка) наприкінці виконання комплексної програми фізичної терапії, не мали статистично вірогідних розбіжностей ($p > 0,05$): у пацієнтів ОГ – $13,70 \pm 1,74$ с (Ме (25 %; 75 %) – 14 (12; 15) с), у пацієнтів КГ – $13,2 \pm 1,5$ с (Ме (25 %; 75 %) – 13 (12; 14) с). Відзначимо, що при завершенні курсу відновного лікування результати проби Ромберга в пацієнтів ОГ і КГ мали статистично вірогідні розбіжності між показниками здорової та оперованої кінцівки ($p < 0,01$).

Обговорення

Інформативними для обговорення результатів дослідження є дані експериментальних обстежень щодо тривалого (11,0 \pm 0,9 року) застосування різноманітних способів відновного лікування пацієнтів безпосередньо після оперативного хірургічного втручання. У дослідженні I. Lantto et al. [20] показано: середня бальна оцінка (за Leppilahti) становила $92,9 \pm 5,6$, у групі з ранньою мобілізацією та застосуванням брейсу, у групі іммобілізації – $93,6 \pm 7,2$ бала, розбіжності статистично не достовірні. Також не виявили статистично вірогідні розбіжності між пацієнтами обох груп за показниками недостатності максимального крутного моменту та роботи у плантарній флексії. Ізокінетичні силові характеристики диференціювалися в термін 1–11 років після хірургічного лікування, усереднений показник недостатності максимального крутного моменту (5 %) і недостатність роботи (8 %) все ще були наявні впродовж 11 років.

У дослідженні K. Willits et al. [24] оцінювання ефективності заходів фізичної терапії (за Leppilahti) за 2 роки

після пошкодження ахіллового сухожилля становила 82 бали (хворі після відновного лікування, яким виконували хірургічне втручання), а у пацієнтів із групи нехірургічної терапії – 83 бали. Також є відомості про динамічні показники оцінювання (за Leppilahti та AOFAS) у хворих із діагнозом розрив ахіллового сухожилля, яким виконали операцію за Achillon з наступною іммобілізацією та залученням до виконання комплексної програми фізичної терапії.

Calder J. D. F., Saxby T. S. [19] показали, що в термін 1 рік після оперативного хірургічного лікування не зафіксували рецидивні ушкодження ахіллового сухожилля. Пацієнти повернулися до повноцінного життя в піврічний термін після оперативного хірургічного втручання. Усереднені показники за AOFAS у тримісячний термін досягли значення 95,8 (діапазон 85–100), у шестимісячний термін – 98,4 (діапазон 95–100) бала. Середні показники за Leppilahti у тримісячний термін – 86 (діапазон 60–90) балів, у шестимісячний термін – 96 (діапазон 95–100) балів. Зафіксували також, що в шестимісячний термін після хірургічного лікування, показник «відмінно» за Leppilahti встановили у 42 пацієнтів, «добре» – у 4 осіб.

Підсумовуючи експериментальний матеріал і результати наукових досліджень, констатуємо: динаміка гоніометричних показників виявила, що кут плантарної флексії після завершення терміну іммобілізації мав вірогідно кращі значення в пацієнтів ОГ. Втім протягом наступних досліджень розбіжності у хворих з обох груп не зафіксували. Кутові значення показників дорсальної флексії після завершення терміну іммобілізації статистично вірогідно не відрізнялися в пацієнтів обох груп, а під час обстежень у 8 і 16 тижнів після оперативного втручання мали статистично вірогідну різницю: ОГ – $6,0 \pm 1,1^\circ$, КГ – $4,10 \pm 1,34^\circ$ – у 8 тижнів; $11,90 \pm 2,15^\circ$ і $8,40 \pm 1,97^\circ$ – у 16 тижнів.

У процесі застосування методу плантодинамометрії навантаження на оперовану кінцівку в термін 16 тижнів після хірургічного втручання зросло: в пацієнтів ОГ середнє значення зафіксовано на рівні $45,40 \pm 1,55$ %, у пацієнтів КГ – $42,70 \pm 1,49$ %. Вищі показники зафіксували за модифікованим тестом Ромберга.

Висновки

1. Розробка комплексної програми фізичної терапії для пацієнтів із діагнозом розрив ахіллового сухожилля та його відновлення хірургічними методами, формування мети і визначення спрямованості відновної терапії ґрунтувалися на засадах медичної реабілітації, особливостях відбору спеціальних вправ та індивідуальних характеристик хворих, анатомічних і кінезіологічних характеристиках нижніх кінцівок.

2. Під час формування комплексної програми фізичної терапії, визначення тривалості її періодів, виконання хворими спеціалізованих фізичних вправ наголошено на особливостях хірургічного втручання та відновної терапії ахіллового сухожилля. Комплексна програма

має періоди: передопераційний, іммобілізації (1–4 тижні після хірургічного втручання), часткової іммобілізації (5–8 тижні), відновлення фізичної працездатності та зміцнення м'язів і сухожилів гомілковостопного суглоба (9–16 тижні). Враховуючи індивідуальні характеристики та активність життєдіяльності, для хворих сформували модифікований комплекс, який передбачав оптимізацію термінів відновного лікування, засвоєння відповідних рухових умінь. Комплекс спеціальних фізичних вправ протягом терміну відновної терапії включав загально-розвивальні, статичні та динамічні вправи дихальної гімнастики, терапевтичні вправи ізометричної та ідеомоторної спрямованості для травмованої кінцівки, технічні засоби пересування, високоспеціалізовані вправи активного характеру для відновлення повноцінної рухової діяльності в гомілковостопному суглобі. Також для відновлення динамічних характеристик плантарної флексії використали вправи адаптивного фізичного виховання та коригувальної гімнастики, різновиди ходьби, вправи з фідболом, заняття на велотренажері, степ-платформах, застосовували гідротерапевтичні вправи, фізіотерапевтичні методи і масаж, хворі користувалися ортопедичним взуттям.

3. У результаті експериментальних досліджень динамічних характеристик гоніометричних показників гомілковостопного суглоба оперованої кінцівки зафіксували: кут плантарної флексії після оперативного втручання був кращим ($p < 0,01$) у пацієнтів ОГ порівняно з показниками пацієнтів КГ (4 тижень): $29,1 \pm 1,19^\circ$ і $28,1 \pm 1,13^\circ$ відповідно. Статистично вірогідні розбіжності між пацієнтами ОГ і КГ під час наступних досліджень не встановили ($p > 0,05$).

4. Результати плантодинамометрії показали нерівномірний розподіл ваги тіла на кінцівки, виявили більше навантаження на здорову кінцівку, а також вірогідно кращі ($p < 0,01$) показники розподілу ваги тіла на кінцівки в пацієнтів ОГ. У термін 8 тижнів після хірургічного лікування частка ваги, що припадала на оперовану нижню кінцівку, становила $40,80 \pm 1,79\%$ у пацієнтів ОГ і $38,00 \pm 1,65\%$ у пацієнтів КГ (Ме (25%; 75%) – 41 (40; 42) % і 38 (37; 39) %). Отже, різниця за розподілом ваги тіла на кінцівки становила $18,40 \pm 3,58\%$ від показників загальної ваги тіла у пацієнтів ОГ, а в пацієнтів КГ – $24,00 \pm 3,32\%$. Відсоткові значення розподілу навантаження на оперовану кінцівку покращилися до терміну підсумкового вимірювання (16 тижнів), що вплинуло на зниження різниці за розподілом навантаження на кінцівки до $9,20 \pm 3,09\%$ в пацієнтів ОГ і до $14,60 \pm 2,98\%$ у пацієнтів КГ (Ме (25%; 75%) – 8 (6; 12) % і 16 (12; 18) %). Показники підсумкового виконання тесту Ромберга вірогідно кращі в пацієнтів ОГ і становили $11,40 \pm 2,13$ с, що на 2,5 с краще, ніж у пацієнтів КГ ($p < 0,01$).

5. Отже, констатуємо: запропонована комплексна програма ефективна, її можна використовувати у процесі фізичної терапії для хворих із діагнозом розрив ахіллового сухожилля після хірургічного втручання.

Перспективи подальших досліджень ґрунтуються на необхідності розроблення алгоритму створення індивідуалізованих програм фізичної терапії для хворих із діагнозом розрив ахіллового сухожилля після хірургічного втручання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Дорошенко Е. Ю., д-р наук з 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 з фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Ляхова І. М., д-р педагогічних наук, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черненко О. Є., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гурєєва А. М., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Глухих В. І., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Польський С. Г., старший викладач 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.

Сиром'ятников М. М., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Doroshenko E. Yu., Dr.hab. in Physical Education and Sports, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nikanorov O. K., Dr.hab. in Physical Education and Sports, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Liakhova I. M., Dr.hab. in Pedagogy, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chernenko O. Ye., PhD in Physical Education and Sports, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hurieieva A. M., PhD in Physical Education and Sports, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hlukhykh V. I., Senior Lecturer of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polskyi S. H., Senior Lecturer 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.

Syromiatnykov M. M., 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, профессор каф. физической реабилитации, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Ляхова И. Н., д-р пед. наук, профессор 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.

Глухих В. И., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Польской С. Г., старший преподаватель 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.

Сыромятников М. Н., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Герцик А., Тиравська О. Пацієнт як підсистема фізичної реабілітації при порушеннях діяльності опорно-рухового апарату. *Спортивна наука України*. 2016. № 3. С. 32-41.
- [2] Гершбург М. И., Попов С. Н., Ахмида А. М. Физическая реабилитация после оперативного лечения разрыва ахиллова сухожилия у спортсменов. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2012. № 7. С. 28-34.
- [3] Головаха М. Л., Горелов А. М., Титарчук Р. В. Ранняя функциональная нагрузка после восстановления поврежденных Ахиллова сухожилия. *Літопис травматології та ортопедії*. 2011. № 1-2. С. 275.
- [4] Корж О. О., Хохол М. І., Бур'янов О. А. Методологічні та організаційні проблеми реабілітації при ураженні опорно-рухової системи. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009. № 1. С. 5-9.
- [5] Метод оперативного лікування спонтанного розриву ахіллового сухожилля / О. О. Коструб, В. Б. Заєць, І. А. Засаднюк, Р. І. Блонський. *Спортивна медицина*. 2013. № 1. С. 81-86.
- [6] Коструб О. О., Заєць В. Б., Засаднюк І. А. Тактика лікування хворих із застарілими розривами ахіллового сухожилля. *Проблеми травматології та остеосинтезу*. 2015. № 1. С. 56-57.
- [7] Кравчук Л. Д., Зінченко В. В., Коваль О. А., Ходирев Д. Є. Відновлення функції ходи у хворих з розривами ахіллового сухожилля. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова. Серія 15: Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)*. 2019. № 1. С. 40-43.
- [8] Кулева О. В., Лябах А. П., Турчин О. А. Віддалені результати транспозиції т. *regoneus brevis* при лікуванні застарілих розривів ахіллового сухожилка. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2014. № 4. С. 28-31.
- [9] Кулева О. В., Снісаревський П. П., Лябах А. П. Обґрунтування м'язово-сухожильних транспозицій при лікуванні ушкоджень ахіллового сухожилка (анатомічне дослідження). *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2016. № 2. С. 35-39.

- [10] Кулева О. В., Осадча Л. Є., Лябах А. П. Експерсія ахіллового сухожилка при виконанні тесту Томпсона за даними ультразвукового дослідження. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2016. № 4. С. 42-46.
- [11] Напружено-деформований стан ахіллового сухожилля при переломі п'яtkової кістки зі зміщенням периферичного фрагмента / А. І. Лазарев, О. А. Радомський, П. В. Рябоконт, М. В. Скибан. *Травма*. 2015. Т. 16, № 3. С. 21-27.
- [12] Ніканоров О. К., Заєць В. Б. Структурно-функціональні особливості п'яtkового (ахіллового) сухожилка, етіологія, патогенез пошкодження. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2020. № 1. С. 61-63. <https://doi.org/10.32652/spmed.2020.1.61-63>
- [13] Пінчук Є. І., Покропівний О. М. Фізична реабілітація при ушкодженні ахіллового сухожилля. *Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини*. 2018. Т. 2, № 1. С. 55-59.
- [14] Пустовойт Б. А. Фізична терапія при переломах кісток гомілко-востопного суглоба. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2019. № 1. С. 4-13.
- [15] Відновлення функціональних показників нижньої кінцівки та якості життя після оперативного лікування розриву ахіллового сухожилка / А. Ра'ад, В. В. Вітомський, Т. М. Джафар, О. К. Ніканоров. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2017. № 1. С. 79-87.
- [16] Фізична реабілітація після розривів ахіллового сухожилля: огляд сучасних підходів / А. Ра'ад, В. Вітомський, О. Лазарева, М. Вітомська. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2017. № 2. С. 78-86. <https://doi.org/10.15391/snsv.2017-2.014>
- [17] Методичні основи побудови програми фізичної реабілітації пацієнтів після хірургічного лікування розривів ахіллового сухожилля / А. Ра'ад, В. Вітомський, О. Лазарева та ін. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2017. № 2. С. 226-233.
- [18] Ра'ад А. Х. Фізична реабілітація після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля : автореф. дис. ... канд. наук з фіз. виховання та спорту спец. 24.00.03. Київ : НУФВСУ, 2019. 26 с.
- [19] Calder J. D., Saxby T. S. Early, active rehabilitation following mini-open repair of Achilles tendon rupture: a prospective study. *British journal of sports medicine*. 2005. Vol. 39, Iss. 11. 857-859. <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.017509>
- [20] Early functional treatment versus cast immobilization in tension after achilles rupture repair: results of a prospective randomized trial with 10 or more years of follow-up / I. Lantto, J. Heikkinen, T. Flinkkila et al. *The American journal of sports medicine*. 2015. Vol. 43, Iss. 9. P. 2302-2309. <https://doi.org/10.1177/0363546515591267>
- [21] Olsson N. Acute Achilles Tendon Rupture. Outcome, Prediction and Optimized Treatment. Gothenburg: University of Gothenburg, 2013. 101 p. URL: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/32386/1/gupea_2077_32386_1.pdf
- [22] Lesions of the soft tissues of the legs. Statistical review of 3588 cases / G. Pepe, L. Ingegneros, F. Pepe et al. *Minerva chirurgica*, 1987. Vol. 42, Iss. 10. P. 879-881.
- [23] Everything Achilles: Knowledge Update and Current Concepts in Management: AAOS Exhibit Selection / C. A. Aquillas, M. S. Guss, D. J. Ryan et al. *The Journal of bone and joint surgery*. 2015. Vol. 97, Iss. 14. P. 1187-1195. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00002>
- [24] Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a multicenter randomized trial using accelerated functional rehabilitation / K. Willits, A. Amendola, D. Bryant et al. *The Journal of bone and joint surgery*. 2010. Vol. 92, Iss. 17. P. 2767-2775. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01401>

References

- [1] Hertsyk, A., & Tyravska, O. (2016). Patsient yak pidsystema fizychnoi reabilitatsii pry porushenniakh dialnosti oporno-rukhovoho aparatu [The patient as a subsystem of the physical rehabilitation in the musculoskeletal disorders]. *Sports science of Ukraine*, (3), 32-41. [in Ukrainian].
- [2] Gershburg, M. I., Popov, S. N., & Ahmida, A. M. (2012). Fizicheskaya reabilitatsiya posle operativnogo lecheniya razryva akhillova sukhozhiilya u sportsmenov [Physical rehabilitation after the surgical treatment of rupture of achilles tendon in athletes]. *Lechebnaya fizkultura i sportivnaya meditsina*, (7), 28-34. [in Russian].
- [3] Golovakha, M. L., Gorelov, A. M., & Titarchuk, R. V. (2011). Rannaya funktsionalnaya nagruzka posle vosstanovleniya povrezhdenii Akhillova sukhozhiilya [Early functional loading after restoration of injuries to the Achilles tendon]. *Litopys travmatologii ta ortopedii*, (1), 275. [in Russian].

- [4] Korzh, O. O., Khokhol, M. I., & Burianov O. A. (2009). Metodolohichni ta orhanizatsiini problemy reabilitatsii pry urazhenniakh oporno-rukhovoi systemy [Methodological and organizational problems of rehabilitation in lesions of the musculoskeletal system]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (1), 5-9. [in Ukrainian].
- [5] Kostrub, O. O., Zayets, V. B., Zasadnyuk, I. A., & Blonsky, R. I. (2013). Metod operatyvnoho likuvannia spontannoho rozryvu akhillovoho sukhozhyllia [Method of surgical treatment of spontaneous Achilles tendon rupture]. *Sportyvna medytsyna*, (1), 81-86. [in Ukrainian].
- [6] Kostrub, O. O., Zayets, V. B., & Zasadnyuk, I. A. (2015). Takyka likuvannia khvorykh iz zastarilymy rozryvamy akhillovoho sukhozhyllia [Tactics of treatment of patients with obsolete Achilles tendon ruptures]. *Problemy travmatolohii ta osteosyntezy*, (1), 56-57. [in Ukrainian].
- [7] Kravchuk, L. D., Zinchenko, V. V., Koval, O. A., & Khodyrev, D. E. (2019). Vidnovlennia funktsii khody u khvorykh z rozryvamy akhillovoho sukhozhyllia [Restoration of the function of walking in patients with Achill's tendon ruptures]. *Scientific journal National Pedagogical Dragomanov University. Series 15: Scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports)*, (1), 40-43. [in Ukrainian].
- [8] Kuleva, O. V., Lyabah, A. P., & Turchin, O. A. (2014). Viddaleni rezultaty transpozysii m. peroneus brevis pry likuvanni zastarilykh rozryviv akhillovoho sukhozhyllia [Long-term transposition results m. peroneus brevis in the treatment of obsolete ruptures of the Achilles tendon]. *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*, (4), 28-31. [in Ukrainian].
- [9] Kuleva, O. V., Snisarevskyi, P. E., & Liabakh, A. P. (2016). Obhruntuvannia miazovo-sukhozhylynykh transpozysii pry likuvanni ushkodzen akhillovoho sukhozhyllia (anatomichne doslidzhennia [The background of muscle-tendons transposition at the treatment of achilles tendon rupture (anatomic study)]). *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*, (2), 35-39. [in Ukrainian].
- [10] Kuleva, O. V., Osadcha, L. Ye., & Liabakh, A. P. (2016). Ekskursiia akhillovoho sukhozhyllia pry vykonanni testu Tompsona za danymy ultrazvukovoho doslidzhennia [Achilles tendon excursion at the tomson test by ultrasound data]. *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*, (4), 42-46. [in Ukrainian].
- [11] Lazarev, A. I., Radomsky, O. A., Ryabokon, P. V., & Skiban, M. V. (2015). Napruzhenno-deformovanyi stan akhillovoho sukhozhyllia pry perelomi piatkovoi kistky zi zmischchenniam peryferynnoho frahmenta [Stress-strain state of the Achilles tendon in fracture of the heel bone with displacement of the peripheral fragment]. *Travma*, 16(3), 21-27. [in Ukrainian].
- [12] Nikanorov, O. K., & Zaiets, V. B. (2020). Strukturno-funktsionalni osoblyvosti piatkovoho (akhillovoho) sukhozhyllia, etiolohiia, patohenez poshkodzhennia [Structural and functional peculiarities of the Achilles tendon, etiology and pathogenesis of rupture]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiia*, (1), 61-63. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32652/spmed.2020.1.61-63>
- [13] Pinchuk, E. I., & Pokropivny, O. M. (2018). Phisychna reabilitatsiia pry ushkodzeni akhillovoho sukhozhyllia [Physical rehabilitation in case of damage Achilles tendon]. *Aktualni problem klinichnoi ta profilaktychnoi medytsyny*, 2(1), 55-59. [in Ukrainian].
- [14] Pustovoi, B. A. (2019). Fizychna terapiia pry perelomakh kistok homil'kovostopnogo suhloba [Physical therapy for fractures of the ankle bones]. *Fizychna terapiia ta rekreatsino-ozdorovchi tekhnolohii*, (1), 4-13. [in Ukrainian]. http://journals.urau.ua/frir_journal/article/view/192412
- [15] Ra'ad, A., Vitomsky, V. V., Jafar, T. M., & Nikanorov, O. K. (2017). Vidnovlennia funktsionalnykh pokaznykv nyzhnoi kintsivky ta yakosti zhyttia pislia operatyvnoho likuvannia rozryvu akhillovoho sukhozhyllia [Restoration of functional parameters of the lower extremity and quality of life after surgical treatment of Achilles tendon rupture]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiia*, (1), 79-87. [in Ukrainian].
- [16] Ra'ad, A., Vitomsky, B., Lazareva, O., & Vitomskaya, M. (2017). Fisychna reabilitatsiia pislia rozryviv akhillovoho sukhozhyllia: ohliad suchasnykh pidkhodiv [Physical rehabilitation after Achilles tendon ruptures: a review of modern approaches]. *Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk*, (2), 78-86. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15391/sns.v.2017-2.014>
- [17] Ra'ad, A., Vitomsky, B., Lazareva, O., Nikanorov, O., & Vitomska, M. (2017). Metodichni osnovy pobudovy prohramy fizychnoi reabilitatsii patsientiv pislia khirurhichnoho likuvannia rozryviv akhillovoho sukhozhyllia [Methodical bases of construction of the program of physical rehabilitation of patients after surgical treatment of ruptures of the Achilles tendon]. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*, (2), 226-233. [in Ukrainian].
- [18] Ra'ad, A. H. (2019). *Fizychna reabilitatsiia pislia khirurhichnoho likuvannia rozryviv akhillovoho sukhozhyllia [Physical rehabilitation after surgical treatment of Achilles tendon rupture]*. Extended abstract of candidate's sciences in Phys. education and sports. Kyiv: NUPhESU [in Ukrainian].
- [19] Calder, J. D., & Saxby, T. S. (2005). Early, active rehabilitation following mini-open repair of Achilles tendon rupture: a prospective study. *British journal of sports medicine*, 39(11), 857-859. <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.017509>
- [20] Lantto, I., Heikkinen, J., Flinckila, T., Ohtonen, P., Kangas, J., Siira, P., & Leppilahti, J. (2015). Early functional treatment versus cast immobilization in tension after achilles rupture repair: results of a prospective randomized trial with 10 or more years of follow-up. *The American journal of sports medicine*, 43(9), 2302-2309. <https://doi.org/10.1177/0363546515591267>
- [21] Olsson, N. (2013). *Acute Achilles Tendon Rupture: Outcome, Prediction and Optimized Treatment*. University of Gothenburg. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/32386/1/gupea_2077_32386_1.pdf
- [22] Pepe, G., Ingegneros, L., Pepe, F., Monciino, P., Consoli, S., Mangiameli, A., Panella, M., & Scuderì, C. (1987). Le lesioni delle parti molli degli arti inferiori. Revisione statistica su 3588 casi [Lesions of the soft tissues of the legs. Statistical review of 3588 cases]. *Minerva chirurgica*, 42(10), 879-881.
- [23] Uquillas, C. A., Guss, M. S., Ryan, D. J., Jazrawi, L. M., & Strauss, E. J. (2015). Everything Achilles: Knowledge Update and Current Concepts in Management: AAOS Exhibit Selection. *The Journal of bone and joint surgery*, 97(14), 1187-1195. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00002>
- [24] Willits, K., Amendola, A., Bryant, D., Mohtadi, N. G., Giffin, J. R., Fowler, P., Kean, C. O., & Kirkley, A. (2010). Operative versus non-operative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a multicenter randomized trial using accelerated functional rehabilitation. *The Journal of bone and joint surgery*, 92(17), 2767-2775. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01401>



Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

Б. Б. Самура^{A,C,D}, М. О. Панасенко^{*B,E}, С. Я. Доценко^{A,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

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне новоутворення, яке характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин, за поширеністю становить 10 % від усіх онкогематологічних захворювань.

Хворі на ММ – зазвичай особи похилого та старечого віку, медіана віку – майже 70 років. Чимало хворих під час встановлення діагнозу ММ мають коморбідну патологію та кардіоваскулярний ризик. Порушення серця під час призначення цитостатичних препаратів і моноклональних антитіл можуть бути лімітуючими факторами в лікуванні множинної мієломи. Побічні дії хіміотерапії: гіпотензія, гіпертензія, аритмії, порушення проведення імпульсу, перикардит, тромбоемболічні ускладнення, серцева недостатність, смерть. Сучасна фармакотерапія множинної мієломи, яка передбачає застосування імуномодуляторів, інгібіторів протеасом, моноклональних антитіл, суттєво поліпшила тривалість життя пацієнтів, але нові класи препаратів асоціюються з несприятливими подіями, включаючи кардіоваскулярні захворювання.

Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, як-от ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева терапія та хіміотерапія. А втім, оцінювання ризику, ретельний моніторинг, профілактика багатьох кардіоваскулярних ускладнень допомагають досягти успіху в лікуванні. Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда та судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Рання діагностика й визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, які розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, є важливим і до кінця нез'ясованим завданням.

Ключові слова: множинна мієлома, кардіоваскулярні події, хіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 437–444

Multiple myeloma and cardiovascular risk (a literature review)

B. B. Samura, M. O. Panasenko, S. Ya. Dotsenko

Multiple myeloma is a plasma cell clonal malignancy that accounts for 10 % of hematological cancers. It predominantly affects elderly people; median age at diagnosis is 70 years. Consequently, many patients with MM have cardiovascular comorbidities or risk factors. MM can cause cardiac comorbidities such as cardiomyopathy and heart failure caused by cardiac amyloidosis and/or anemia. Heart dysfunction occurring after cytostatic drugs and monoclonal antibodies intake may act as a limiting factor in multiple myeloma treatment. Side effects of chemotherapy include hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death.

Advances in pharmacotherapy for MM, such as the introduction of immunomodulators, proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies, have dramatically improved life expectancy, but new agent classes are associated with adverse effects, including cardiovascular events.

The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy. However, with careful risk assessment, monitoring, and prophylactic therapy, many of these cardiovascular complications can be managed or treated successfully. It is important to detect cardiovascular toxicity before clinical signs of heart and vessel disturbance appear. The role of markers in elicitation of cardiovascular events risk group is still uncertain.

Early definition of risk factors for prognosis of cardiovascular events appearing after polychemotherapy of multiple myeloma is an important and yet unsolved problem.

Key words: multiple myeloma, cardiovascular events, chemotherapy, diagnosis, prognostic factors.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 437–444

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216234>

UDC 616.11/.14-02:616.15-006-085.28-06]-07

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216234](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216234)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 437–444

Key words: multiple myeloma, cardiovascular events, chemotherapy, diagnosis, prognostic factors.

*E-mail: panasenkometri@ukr.net

Received: 15.09.2020 // Revised: 25.09.2020 // Accepted: 05.10.2020

Множественная миелома и кардиоваскулярный риск (обзор литературы)

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко, С. Я. Доценко

Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование, которое характеризуется неконтролируемой клональной пролиферацией плазматических клеток, по распространенности составляет 10 % от всех онкогематологических заболеваний.

Больные ММ – обычно люди пожилого и старческого возраста, медиана возраста – около 70 лет. Многие из этих пациентов при установлении диагноза ММ имеют коморбидную патологию и кардиоваскулярный риск. Нарушения сердца при назначении цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующими факторами в лечении множественной миеломы. Побочные действия химиотерапии: гипотензия, гипертензия, аритмии, нарушение проведения импульса, перикардит, тромбозы, осложнения, сердечная недостаточность, смерть.

Современная фармакотерапия множественной миеломы, которая предусматривает прием иммуномодуляторов, ингибиторов протеасом, моноклональных антител, существенно улучшила продолжительность жизни пациентов, но новые классы препаратов ассоциируются с неблагоприятными событиями, включая кардиоваскулярные заболевания.

Риск развития кардиотоксичности увеличивают некоторые факторы, а именно степень экспозиции препарата, возраст, заболевания сердца в анамнезе, артериальную гипертензию, комбинированную терапию, предыдущие лучевую терапию и химиотерапию. Тем не менее оценка риска, тщательный мониторинг, профилактика многих кардиоваскулярных осложнений помогают достичь успеха в лечении.

Принципиально установление признаков кардиоваскулярной токсичности до развития клинических проявлений повреждения миокарда и сосудов. Остается невыясненной роль маркеров в определении группы риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ранняя диагностика и определение прогностических факторов кардиоваскулярной токсичности, которые развиваются после полихимиотерапии онкогематологических заболеваний, – важная и до конца невыясненная задача.

Ключевые слова: множественная миелома, кардиоваскулярные события, химиотерапия, диагностика, прогностические факторы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 437–444

Множинна міелома (ММ) – злоякісне новоутворення, що характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин, частка становить 10 % від усіх онкогематологічних захворювань [1].

Хворі на ММ – зазвичай особи похилого та старечого віку, медіана віку – майже 70 років [2]. Чимало хворих під час встановлення діагнозу ММ мають коморбідну патологію та кардиоваскулярний ризик [3]. Крім того, сама ММ має прямі та непрямі впливи на кардіальну функцію.

Пацієнти з ММ отримують декілька курсів протипухлинного лікування, які також можуть впливати на виникнення кардиоваскулярних подій. Тому оцінювання кардиоваскулярного ризику та контроль кардиоваскулярних ускладнень включені в рутинну практику ведення хворих на ММ.

За останні 10 років досягнуті суттєві успіхи в лікуванні ММ, що суттєво подовжує життя та підкреслює необхідність зниження тривалої токсичності. Мультидисциплінарні команди з залученням кардіологів можуть поліпшити ефективність лікування хворих на ММ із кардиоваскулярною коморбідністю.

В огляді фахової літератури, який здійснили, схарактеризували кардиоваскулярні ризики в пацієнтів із ММ, природу кардиоваскулярних подій, що можуть виникнути протягом лікування; визначили шляхи мінімізації ризиків; з'ясували, як ефективно лікувати ускладнення, враховуючи рекомендації гематолога та кардіолога.

Мета роботи

Пошук та узагальнення доказових даних щодо кардиоваскулярного ризику у хворих на ММ.

Для реалізації мети використовували систематичні огляди, результати метааналізів і клінічних досліджень із баз даних доказової медицини – Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM) з її електронно-пошуковою системою PubMed, Clinical Trials. Період пошуку – червень – жовтень 2020 р.

Злоякісні В-клітини, що швидко проліферують, секретують у системний кровообіг велику кількість імуноглобулінів або їхніх фрагментів, які можуть накопичуватися в серці, печінці, нирках. У разі розвитку ММ накопичення амілоїдних легких ланцюгів імуноглобулінів (AL) – доведена причина клінічно значущого амілоїдозу у 12–15 % і субклінічного амілоїдозу у 30 % хворих [4]. AL-амілоїдоз у 30 % випадків супроводжується ураженням серця [5].

ММ асоціюється зі специфічними клінічними маніфестаціями, що визначають як CRAB-ознаки (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія, літичні ураження кісток), котрі також спричиняють підвищення ризику виникнення кардиоваскулярних коморбідних станів [6]. Наприклад, гіперкальціємія асоціюється з розвитком аритмій [7], ниркова недостатність збільшує ризик кардиоваскулярних подій у 2–4 рази [8], анемія є незалежним фактором ризику кардиоваскулярних захворювань у пацієнтів віком 45–64 роки [9]. Анемія також може зумовлювати розвиток аритмії, кардіоміопатії та серцевої недостатності з нормальним серцевим викидом [10].

Множинна міелома як хвороба, що виникає в осіб похилого та старечого віку, пов'язана з високою частотою кардиоваскулярних ускладнень [2].

У дослідженні A. Palumbo et al. [2] визначено, що 63 % пацієнтів на час встановлення діагнозу ММ уже

мали кардіоваскулярні події в анамнезі. За результатами шести рандомізованих досліджень, 69 % хворих на ММ мали кардіоваскулярні коморбідні захворювання під час встановлення діагнозу [11].

Пацієнти з множинною мієломою для досягнення ремісії отримують багато фармакотерапевтичних засобів протягом лікування [12]. Вибір режиму лікування залежить від віку, коморбідної патології, відповіді на попереднє лікування. Основні групи препаратів, що застосовують у лікуванні ММ: антрацикліни, інгібітори протеосом, імуномодулятори, алкілувальні засоби, кортикостероїди, моноклональні антитіла, інгібітори деацетилази [13]. Крім цитостатичних і таргетних препаратів, хворим із ММ здійснюють трансплантацію стовбурових клітин. На жаль, трансплантація доволі часто обмежена коморбідною патологією, як-от кардіоваскулярними станами [12]. Крім того, третина хворих отримує паліативну радіотерапію протягом лікування ММ [14].

Антрацикліни широко застосовують у лікуванні ММ. До того, як з'явилися таргетні препарати, доксорубіцин входив у більшість схем лікування першої лінії, але зараз його використовують насамперед для рецидивних форм і за відсутності відповіді на першу лінію терапії [15]. Як правило, доксорубіцин призначають у дозі 30 мг/м² на четвертий день кожного 21-денного циклу в комбінації з інгібітором протеосом бортезомібом до восьми курсів (кумулятивна доза – 240 мг/м²) [16].

Відомо, що кардіотоксичність пов'язана з лікуванням доксорубіцином при кумулятивній дозі 450–550 мг/м², але у багатьох пацієнтів може мати клінічні прояви в істотно нижчих дозах [17]. Обмежене використання доксорубіцину в пацієнтів з аритмією, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю в анамнезі.

Механізм пошкодження серця під час лікування доксорубіцином до кінця нез'ясований, але відомо, що антрациклін-індукована кардіотоксичність пов'язана з оксидативним стресом, унаслідок чого пошкоджується структура клітин [18]. Інший механізм – гальмування синтезу ДНК, РНК шляхом активації мітоген-активувальних протеїназ [19].

Три інгібітори протеосом (бортезоміб, карфілзоміб, іксазоміб) дозволені до застосування в європейських країнах [20–22].

Система протеосом відповідає за деградацію внутрішньоклітинних протеїнів, унаслідок чого підтримується клітинний гомеостаз. Тому пригнічення протеосом призводить до внутрішньоклітинної акумуляції агрегованих протеїнів, які є токсичними диспропорційно токсично для клональних плазматичних клітин [23]. Серце – метаболічно активний орган навіть у спокої, тому кардіоміоцити чутливі до інгібіторів протеосом, і в разі порушення гомеостазу протеїнів може виникнути кардіальна дисфункція [24]. Інгібітори протеосом при призначенні в терапевтичних дозах призводять до накопичення токсичних протеїнів у міокардіоциті, активації шляхів Akt, NF-κB, і NFAT-кальціневрину, продукції недоокислених радикалів, ультраструктурних змін, що

спричиняє гіпертрофію міокарда, апоптоз, некроз міокардіоцитів і вивільнення тропоніну [25].

Кардіальні побічні ефекти зафіксовані під час лікування всіма інгібіторами протеосом, але найбільша доказова база накопичена для карфілзоміба [20].

Імуномодулятори (талідомід, леналедомід, помалідомід) широко застосовують у лікуванні пацієнтів з уперше встановленою ММ [12]. Встановили, що лікування імуномодуляторами, особливо в комбінації з глюкокортикоїдами та іншими хімотерапевтичними засобами, асоціюється зі збільшенням ризику виникнення венозних тромбоемболій. Механізм індукованих імуномодуляторами тромбоемболій до кінця незрозумілий, однак з'ясували: ці лікарські засоби порушують рівновагу між прокоагулянтними та антикоагулянтними протеїнами на поверхні ендотеліоцитів [26]. Антинеопластичний ефект імуномодуляторів пов'язаний із пригніченням ангиогенезу [27]. Інші ліки, що пригнічують ангиогенез (сорафеніб, бевацізумаб), також можуть бути причиною виникнення кардіоваскулярних подій, включаючи артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність [28,29].

Дексаметазон і преднізолон широко застосовують у лікуванні ММ. Кортикостероїди прямо не пов'язані зі значущою кардіоваскулярною токсичністю, але їх пролонговане застосування асоціюється з затримкою рідини, розвитком цукрового діабету 2 типу й артеріальної гіпертензії, які, своєю чергою, підвищують кардіоваскулярний ризик [30]. У дослідженні III фази комбінованого застосування леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з уперше діагностованою ММ встановлено, що призначення дексаметазону впливало на виникнення кардіоваскулярних подій [31]. Визначили суттєво більшу кількість тромбозів глибоких вен і тромбоемболій легеневої артерії в пацієнтів, які отримували леналідомід із високодозним дексаметазоном (40 мг у дні 1–4, 9–12, 17–20 протягом кожного 28-денного циклу) і дексаметазоном у низькій дозі (40 мг у дні 1, 8, 15 і 22 протягом кожного 28-денного циклу). У випадку рецидиву або рефрактерної форми ММ прийом комбінації леналідоміду і високодозного дексаметазону супроводжувався виникненням венозних тромбозів 3 і 4 ступенів 11,4 % і 14,7 % випадків відповідно; тромбоемболії легеневої артерії 3 і 4 ступенів – у 4,5 % і 3,4 % хворих відповідно; тромбозу глибоких вен 3 і 4 ступенів – у 4,0 % і 11,9 % пацієнтів відповідно [32].

Алкілувальні засоби мелфалан і бендамустин затверджені для терапії першої лінії в пацієнтів з уперше встановленою ММ, яким не планується трансплантація стовбурових клітин [33,34]. Циклофосфамід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном входять до лікування першої лінії хворих на ММ, яким планується трансплантація стовбурових клітин. Кардіотоксичність циклофосфаміду може бути причиною тяжкої серцевої недостатності, і ризик кардіотоксичності збільшується з віком, у разі застосування високих доз препарату, за наявності факторів ризику [35]. Призначення бендамустину асоціюється з інфарктом міокарда, серцевою недостатністю та аритміями. Лікування високодозним мелфаланом

перед аутологічною трансплантацією стовбурових клітин може бути причиною суправентрикулярних аритмій [36].

Унаслідок того, що кожного року лікування ММ модифікується, необхідне оцінювання несприятливих подій для кожного нового методу лікування. Відомо, що венозна тромбоемболія асоціюється з імуномодуляторами. Не беручи до уваги дослідження кардіотоксичного впливу антрациклінів, визначення ризику виникнення кардіоваскулярних несприятливих подій – новий напрям у лікуванні хворих на ММ. У 2016 р. опубліковано рекомендації лікування кардіальних подій, що асоційовані з хіміотерапією та радіотерапією [26]. Європейським товариством кардіології та Європейським товариством медичної онкології до терапії антрациклінами або іншими методами лікування з потенційною токсичністю всім пацієнтам рекомендовано оцінювати кардіоваскулярний ризик, що включає ожиріння, тютюнопаління, наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, кардіоваскулярних захворювань в анамнезі. У рекомендаціях акцентовано на необхідності надання поради пацієнтам щодо зниження кардіоваскулярного ризику. Європейське агентство з лікарських засобів пропонує пацієнтам із високим кардіоваскулярним ризиком отримувати профілактичне лікування [37]. До лікування функція серця може бути оцінена за допомогою клінічного огляду, електрокардіографії, ехокардіографії, MUGA-сканування, МРТ. У рутинній практиці ехокардіографію застосовують для вимірювання фракції викиду лівого шлуночка, оцінюють структуру міокарда та функцію клапанів. Дослідження мозкового натрійуретичного пептиду та його N-термінального фрагмента можна використовувати для виявлення кардіальної дисфункції, але його застосування обмежене низькою специфічністю у пацієнтів із ММ [38]. Локальні рекомендації пропонують вимірювання артеріального тиску в перший день кожного циклу протипухлинного лікування для багатьох сучасних режимів лікування ММ [39].

Під час лікування карфілзомібом пацієнти мають більший ризик серцевої недостатності, якщо їхній вік більше ніж 75 років. Пацієнти мають більший ризик кардіальних подій, якщо вони мають хоча б один із факторів ризику: серцева недостатність з/без зниження фракції викиду, ішемічна хвороба серця, вади серця, кардіоміопатія (гіпертрофічна, дилатаційна або рестриктивна), неконтрольована аритмія, попереднє лікування антрациклінами. Пацієнти з коморбідними станами, включаючи артеріальну гіпертензію, захворювання периферичних судин, цукровий діабет, гіперхолестеринемію, тютюнопаління, ожиріння, також мають більший ризик кардіоваскулярних подій [40].

Під час лікування пацієнти та лікарі повинні бути уважними до симптомів, що можуть бути ознакою кардіоваскулярної події. Моніторинг кардіальної функції рекомендовано виконувати за допомогою електрокардіографії та ехокардіографії. За результатами багатоцентрових досліджень, зниження фракції викиду лівого шлуночка на 10 % і більше до нижньої межі нормальних значень і

нижче ($\leq 55\%$) порівняно з показником перед початком протипухлинного лікування є показанням для початку лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і β -адреноблокаторами [26]. Рішення про можливість подовження протипухлинного лікування ухвалюють на підставі порівняння ризику прогресування ММ і загального кардіоваскулярного статусу [38]. Застосовуючи карфілзомід, згідно з рекомендаціями Європейської мережі з міеломи, у разі виникнення кардіоваскулярної події 3 ступеня і вище, препарат карфілзоміб необхідно скасувати та призначити інфузійну терапію. У випадку виникнення кардіоваскулярних подій 2 ступеня та нижче лікування карфілзомібом можна відновлювати. Результати дослідження ENDEAVOR вказують, що зниження фракції викиду лівого шлуночка під час лікування карфілзомібом або бортезомібом зазвичай є зворотним [41].

Венозна тромбоемболія виникає у 3–10 % хворих на ММ, що пов'язано з перебігом основного захворювання, призначеним лікуванням та загальноприйнятими факторами ризику [42]. Відомо, що терапія імуномодуляторами збільшує ризик венозних тромбоемболій, – вони виникають більше ніж у 10 % хворих, які отримують лікування леналідомідом, і 1–9 % пацієнтів, які отримують лікування талідомідом або поналідомідом [27].

Ризик венозних тромбоемболій необхідно також враховувати під час лікування інгібіторами протеосом, особливо карфілзомібом [20].

У дослідженні FOCUS під час лікування карфілзомібом ризик виникнення тромбоемболії легеневої артерії, тромбозу глибоких вен становив 1,7–3,1 % і 0,9–1,8 % відповідно [43]. У дослідженнях ASPIRE і ENDEAVOR визначено: венозні тромбоемболії частіше діагностували у разі лікування карфілзомібом у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном порівняно з комбінацією з дексаметазоном [20,44]. У дослідженні MMVAR/IFM 2005–04 тромбоемболічні події виявляли в 1–6 % пацієнтів із ММ, які отримували бортезоміб [45]. У дослідженні TOURMALINE-MM1 тромбоемболії реєстрували у 3 % пацієнтів, які отримували іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном, у 3,3 % хворих, які отримували леналідомід із дексаметазоном [46].

Венозні тромбоемболії також виявляли в 6,3 % пацієнтів, яких лікували моноклональним антитілом до SLAMF7 елотузумабом у комбінації з леналідомідом і низькодозовим дексаметазоном, у межах дослідження ELOQUENT-2 [47].

Враховуючи ризики венозних тромбоемболій, рекомендований додатковий моніторинг пацієнтів, які отримують ленадідомід, поналідомід і талідомід [27].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з міеломи (IMWG) та Європейської мережі з міеломи (EMN), у пацієнтів із ММ необхідно враховувати фактори ризику венозних тромбоемболій: вік, індекс маси тіла, наявність спадкової тромбофілії, наявність центрального венозного катетера або пейсмейкера, попередній тромбоз поверхневих вен, вагітність і післяродовий період, вживання наркотичних засобів, попередні оперативні

втручання, травми, госпіталізації, злоякісні неоплазії та неврологічні захворювання [48]. Рекомендовано вживання аспірину пацієнтам без факторів ризику або одним із них. Введення низькомолекулярного гепарину або варфарину пропонують за наявності двох і більше факторів ризику, під час лікування імуномодуляторами, високодозовим дексаметазоном, доксорубіцином або при поліхіміотерапії протягом щонайменше 5 місяців після протипухлинного лікування. У випадку тромбоемболії лікування імуномодуляторами необхідно припинити, але після призначення низькомолекулярного гепарину в терапевтичній дозі приймання імуномодулятора можна відновити [49]. Пацієнтам із ризиком тромбоемболії необхідно зменшити фактори ризику, які можна модифікувати (припинення тютюнопаління, призначення антигіпертензивної терапії). Важливе ухвалення зваженого рішення в разі необхідності призначення лікування, що може збільшувати ризик тромбоемболії (препарати еритропоєтину, замісне гормональне лікування).

Кілька груп лікарських засобів, котрі використовують для лікування ММ, збільшують ризик серцевої недостатності. Непегільований доксорубіцин – причина розвитку серцевої недостатності протягом або після лікування кумулятивною дозою 300 мг/м² в 1–2 % пацієнтів. Ризик розвитку серцевої недостатності істотно збільшується у разі досягнення максимальної кумулятивної дози 550 мг/м².

Призначення леналідоміду з низькодозовим дексаметазоном супроводжувалося розвитком серцевої недостатності в 1,7–1,8 % пацієнтів [46]. Лікування дексаметазоном – самостійний фактор ризику ішемії міокарда [50].

У дослідженні ENDEAVOR частоту виникнення серцевої недостатності у разі призначення карфілзомібу з дексаметазоном порівняли з призначенням бортезомібу з дексаметазоном – 2,8 % і 0,7 % відповідно [44]. Хоча протягом 3 років спостереження після лікування карфілзомібом або бортезомібом не виявили суттєвого зниження кардіальної дисфункції [51].

Серед пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ММ 38 % мають артеріальну гіпертензію [52]. Гіпертензію доволі часто діагностують у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами протеосом.

Ендотеліальна дисфункція, що виникає під час лікування карфілзомібом, – причина підвищення тону судин і вазоспазму, який тільки частково компенсується призначенням нітратів та антагоністів кальцію. Це може пояснити виникнення артеріальної гіпертензії, що є найчастішим побічним ефектом і збільшує ризик інфаркту міокарда [53].

У дослідженні ENDEAVOR артеріальну гіпертензію діагностували в 15 % пацієнтів, які отримували терапію карфілзомібом, і 3 % хворих, які лікувалися бортезомібом [44].

Лікування моноклональним антитілом даратумумабом асоціюється з гіпертензією. Так, у дослідженні CASTOR доведено: серед хворих на ММ, які отримували лікування даратумумабом у комбінації з бортезомібом і низькодозовим дексаметазоном, 6,6 % мали артеріальну гіпертензію

[54]. Хоча в дослідженні ELOQUENT-2 елетузумаб не показав вірогідного впливу на артеріальний тиск [47].

Висновки

1. Оцінювання кардіоваскулярного ризику у хворих на ММ стало клінічно значущим у зв'язку з упровадженням нових препаратів і нових груп лікарських засобів, збільшенням очікуваного терміну життя хворих на ММ.

2. У пацієнтів із ММ загальний кардіоваскулярний ризик пов'язаний із коморбідними станами, факторами, що залежать від перебігу ММ, кардіотоксичністю протипухлинного лікування.

3. Відкритим залишається питання про те, які саме фактори або комбінація факторів впливає на виникнення кожної кардіоваскулярної події.

4. У дизайні наступних клінічних досліджень у хворих на ММ необхідно враховувати оцінювання кардіоваскулярного ризику під час протипухлинного лікування для індивідуалізації лікування та покращення прогнозу пацієнтів.

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., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. 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., PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Disease 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., очный аспирант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Доценко С. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Kocoglu M., Badros A. The Role of Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Pharmaceuticals*. 2016. Vol. 9, Iss. 1. P. 3. <https://doi.org/10.3390/ph9010003>
- [2] Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) / A. Palumbo, S. Bringhen, H. Ludwig et al. *Blood*. 2011. Vol. 118, Iss. 17. P. 4519-4529. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812>
- [3] Cardiac event rates in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma in US clinical practice / K. Kistler, K. Rajangam, G. Faich, S. Lanes. *Blood*. 2012. Vol. 120. P. 2916.
- [4] Bahlis N. J., Lazarus H. M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted?. *Bone marrow transplantation*. 2006. Vol. 38, Iss. 1. P. 7-15. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705395>

- [5] A Typical case of a multiple myeloma revealed by cardiac amyloidosis / S. Arous, I. Bensahi, M. Nouredine, R. Habbal. *Angiology*. 2015. Vol. 3, Iss. 4. P. 1000163. <https://doi.org/10.4172/2329-9495.1000163>
- [6] International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma / International Myeloma Working Group // *International Myeloma Foundation*. Update date: 31.05.2017. URL: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
- [7] Hypercalcemia // *Mayo Clinic*. Update date: 31.03.2020. URL: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypercalcemia/basics/complications/con-20031513>
- [8] Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention / R. T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn et al. *Lancet*. 2013. Vol. 382, Iss. 9889. P. 339-352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- [9] Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / M. J. Sarnak, H. Tighiouart, G. Manjunath et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 40, Iss. 1. P. 27-33. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01938-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01938-1)
- [10] Anemia. Also known as Iron-poor blood, Low blood, Tired blood // *National Heart Lung and Blood Institute*. URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/anemia/signs>
- [11] The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials / D. Robinson Jr, D. L. Esseltine, A. Regnault et al. *British journal of haematology*. 2016. Vol. 174, Iss. 3. P. 368-381. <https://doi.org/10.1111/bjh.14058>
- [12] Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld et al. *Annals of oncology*. 2017. Vol. 28, Suppl. 4. P. iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
- [13] International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care / H. Ludwig, J. S. Miguel, M. A. Dimopoulos et al. *Leukemia*. 2014. Vol. 28, Iss. 5. P. 981-992. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.293>
- [14] Current role of radiation therapy for multiple myeloma / G. Talamo, C. Dimaio, K. K. Abbi et al. *Frontiers in oncology*. 2015. Vol. 5. P. 40. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00040>
- [15] Shah J. J, Orłowski R. Z, Thomas S. K. Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009. Vol. 5, Iss. 1. P. 151-159. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3340>
- [16] Caelyx (doxorubicin hydrochloride): Janssen–Cilag International N. V. summary of product characteristics. (2006, May19) // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
- [17] Doxorubicin hydrochloride 2mg/ml solution for infusion. (Date of revision of the text 05/2020) / Medac GmbH // *European Medicines Agency*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=24588>
- [18] Geisberg C. A., Sawyer D. B. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current hypertension reports*. 2010. Vol. 12, Iss. 6. P. 404-410. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0146-y>
- [19] ERKs/p53 signal transduction pathway is involved in doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cells and cardiomyocytes / J. Liu, W. Mao, B. Ding, C. S. Liang. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2008. Vol. 295, Iss. 5. P. 1956-1965. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00407.2008>
- [20] Kyprolis (carfilzomib): summary of product characteristics. (2015, November 19) / Amgen // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf
- [21] Ninlaro (ixazomib): summary of product characteristics (2019, September 16). / Takeda Pharma A/S // *European Medicines Agency*. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_en.pdf
- [22] VELCADE (bortezomib): highlights of prescribing information (2014, November) / Millennium Pharmaceuticals Ins. // *European Medicines Agency*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021602s0401bl.pdf
- [23] Proteasome inhibitors – molecular basis and current perspectives in multiple myeloma / L. Kubickova, L. Pour, L. Sedlarikova et al. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014. Vol. 18, Iss. 6. P. 947-961. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12279>
- [24] Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy / P. Tannous, H. Zhu, A. Nemchenko et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117, Iss. 24. P. 3070-3078. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763870>
- [25] Transcription factor NF-kappa B represses ANT1 transcription and leads to mitochondrial dysfunctions / C. Zhang, H. Jiang, P. Wang et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 44708. <https://doi.org/10.1038/srep44708>
- [26] 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz et al. *European journal of heart failure*. 2016. Vol. 19, Iss. 1. P. 9-42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.654>
- [27] Revlimid (lenalidomide): summary of product characteristics. (2017, February16) / Celgene Europe Ltd. // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- [28] Nexavar (sorafenib): summary of product characteristics. (2011, July 21) / Bayer Pharma A. G. // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
- [29] Avastin, INN-bevacizumab. (2015, January 14) / Roche Registration Ltd. // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
- [30] Prednisone and other corticosteroids (2019, October 9). // *Mayo Clinic*. URL: <http://www.mayoclinic.org/steroids/art-20045692>
- [31] Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial / S. V. Rajkumar, S. Jacobus, N. S. Callander et al. *The Lancet. Oncology*. 2010. Vol. 11, Iss. 1. P. 29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
- [32] Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, A. Spencer, M. Attal et al. *The New England journal of medicine*. 2007. Vol. 357, Iss. 21. P. 2123-2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594>
- [33] Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion (2014, August) // *Aspen trading*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/703>
- [34] Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion // Medac GmbH. (2018, April). URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31620>
- [35] Cyclophosphamide 1000 mg Powder for Solution for Injection or Infusion // Sandoz Ltd. (2017, June 7). URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29592>
- [36] Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation / A. Singla, W. J. Hogan, S. M. Ansell et al. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2013. Vol. 19, Iss. 8. P. 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [37] The European Medicines Agency review of carfilzomib for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy / K. Tzoganis, J. Camarero Jiménez, I. Garcia et al. *The oncologist*. 2017. Vol. 22, Iss. 11. P. 1339-1346. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0184>
- [38] Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2010. Vol. 21, Suppl. 5. P. v277-v282. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>
- [39] Bortezomib, Melphalan and Prednisolone (VMP) // South west Clinical Network. (2017, December). URL: <http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/12/VMP-1.pdf>
- [40] Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network / H. Ludwig, M. Delforge, T. Facon et al. *Leukemia*. 2017. Vol. 32. P. 1542-1560. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.353>
- [41] Serial echocardiographic assessment of patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the Phase 3 Endeavor Trial / S. Russell, A. Lyon, D. Lenihan et al. *Blood*. 2015. Vol. 126. P. 4250.
- [42] Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease / G. Srkalovic, M. G. Cameron, L. Rybicki et al. *Cancer*. 2004. Vol. 101, Iss. 3. P. 558-566. <https://doi.org/10.1002/cncr.20405>

- [43] A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS) / R. Hájek, T. Masszi, M. T. Petrucci et al. *Leukemia*. 2016. Vol. 31, Iss. 1. P. 107-114. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.176>
- [44] Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial / M. A. Dimopoulos, H. Goldschmidt, R. Niesvizky et al. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18, Iss. 10. P. 1327-1337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
- [45] Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / L. Garderet, S. Iacobelli, P. Moreau et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30, Iss. 20. P. 2475-2482. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918>
- [46] Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 374, Iss. 17. P. 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [47] Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: Eloquent-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth / M. A. Dimopoulos, S. Lonial, D. White et al. *British journal of haematology*. 2017. Vol. 178, Iss. 6. P. 896-905. <https://doi.org/10.1111/bjh.14787>
- [48] Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network / H. Ludwig, M. Delforge, T. Facon et al. *Leukemia*. 2017. Vol. 32, Iss. 7. P. 1542-1560. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>
- [49] Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma / A. Palumbo, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos et al. *Leukemia*. 2008. Vol. 22, Iss. 4. P. 414-423. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405062>
- [50] Neofordex : EPAR – Product Information (First published: 01.04.2016) // European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004071/WC500204050.pdf
- [51] Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials / A. Chari, A. K. Stewart, S. D. Russell et al. *Blood advances*. 2018. Vol. 2, Iss. 13. P. 1633-1644. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015545>
- [52] Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study / A. Chari, K. Mezzi, S. Zhu et al. *BMC Cancer*. 2016. Vol. 16, Iss. 1. P. 912. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2955-0>
- [53] Spasmogenic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity / C. Chen-Scarabelli, G. Corsetti, E. Pasini et al. *EBioMedicine*. 2017. Vol. 21. P. 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.024>
- [54] Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma / A. Palumbo, A. Chanan-Khan, K. Weisel et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, Iss. 8. P. 754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
- [6] International Myeloma Working Group. (2017, May 31). International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *International Myeloma Foundation*. <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
- [7] Mayo Clinic. (2020, March 31). *Mayo Foundation for Medical Education and Research. Hypercalcemia*. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypercalcemia/basics/complications/con-20031513>
- [8] Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J., Mann, J. F., Matsushita, K., & Wen, C. P. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889), 339-352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- [9] Sarnak, M. J., Tighiouart, H., Manjunath, G., MacLeod, B., Griffith, J., Salem, D., & Levey, A. S. (2002). Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(1), 27-33. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01938-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01938-1)
- [10] National Heart Lung and Blood Institute. (n.d.). *Anemia. Also known as Iron-poor blood, Low blood, Tired blood*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/anemia/signs>
- [11] Robinson, D., Jr, Esseltine, D. L., Regnault, A., Meunier, J., Liu, K., & van de Velde, H. (2016). The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *British journal of haematology*, 174(3), 368-381. <https://doi.org/10.1111/bjh.14058>
- [12] Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avel-Loiseau, H., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Einsele, H., Zweegman, S., Facon, T., Cavo, M., Terpos, E., Goldschmidt, H., Attal, M., Buske, C., & ESMO Guidelines Committee (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 28(suppl_4), iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
- [13] Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E., ... Durie, B. (2014). International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5), 981-992. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.293>
- [14] Talamo, G., Dimaio, C., Abbi, K. K., Pandey, M. K., Malysz, J., Creer, M. H., Zhu, J., Mir, M. A., & Varlotto, J. M. (2015). Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Frontiers in oncology*, 5, 40. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00040>
- [15] Shah, J. J., Orłowski, R. Z., & Thomas, S. K. (2009). Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Therapeutics and clinical risk management*, 5(1), 151-159. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3340>
- [16] European Medicines Agency. (2006, May19). *Caelyx (doxorubicin hydrochloride): Janssen-Cilag International N. V. summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
- [17] Medac GmbH. (2020, May). *Doxorubicin hydrochloride 2mg/ml solution for infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=24588>
- [18] Geisberg, C. A., & Sawyer, D. B. (2010). Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current hypertension reports*, 12(6), 404-410. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0146-y>
- [19] Liu, J., Mao, W., Ding, B., & Liang, C. S. (2008). ERKs/p53 signal transduction pathway is involved in doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cells and cardiomyocytes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 295(5), H1956-H1965. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00407.2008>
- [20] Amgen. (2015, November19). *Kyprolis (carfilzomib): summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf
- [21] Takeda Pharma A/S. (2019, September 16). *Ninlaro (ixazomib): summary of product characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_en.pdf
- [22] Millennium Pharmaceuticals Ins. (2014, November). *VELCADE (bortezomib): highlights of prescribing information*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021602s040lbl.pdf

- [23] Kubiczкова, L., Pour, L., Sedlarikova, L., Hajek, R., & Sevcikova, S. (2014). Proteasome inhibitors – molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *Journal of cellular and molecular medicine*, 18(6), 947-961. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12279>
- [24] Tannous, P., Zhu, H., Nemchenko, A., Berry, J. M., Johnstone, J. L., Shelton, J. M., Miller, F. J., Jr, Rothermel, B. A., & Hill, J. A. (2008). Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy. *Circulation*, 117(24), 3070-3078. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763870>
- [25] Zhang, C., Jiang, H., Wang, P., Liu, H., & Sun, X. (2017). Transcription factor NF-kappa B represses ANT1 transcription and leads to mitochondrial dysfunctions. *Scientific reports*, 7, 44708. <https://doi.org/10.1038/srep44708>
- [26] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., ... Agewall, S. (2017). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 19(1), 9-42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.654>
- [27] Celgene Europe Ltd. (2017, February16). *Revlimid (lenalidomide): summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- [28] Bayer Pharma A. G. (2011, July 21). *Nexavar (sorafenib): summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
- [29] Roche Registration Ltd. (2015, January 14). *Avastin, INN-bevacizumab*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
- [30] Mayo Clinic. (2019, October 9). *Prednisone and other corticosteroids*. <http://www.mayoclinic.org/steroids/art-20045692>
- [31] Rajkumar, S. V., Jacobus, S., Callander, N. S., Fonseca, R., Vesole, D. H., Williams, M. E., Abonour, R., Siegel, D. S., Katz, M., Greipp, P. R., & Eastern Cooperative Oncology Group (2010). Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 11(1), 29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
- [32] Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H. M., Harousseau, J. L., Dmoszynska, A., ... Knight, R. D. (2007). Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*, 357(21), 2123-2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594>
- [33] Aspen trading. (2014, August). *Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/703>
- [34] Medac GmbH. (2018, April). *Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31620>
- [35] Sandoz Ltd. (2017, June 7). *Cyclophosphamide 1000 mg Powder for Solution for Injection or Infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29592>
- [36] Singla, A., Hogan, W. J., Ansell, S. M., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., ... Kumar, S. K. (2013). Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 19(8), 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [37] Tzogani, K., Camarero Jiménez, J., Garcia, I., Sancho-López, A., Martin, M., Moreau, A., ... Pignatti, F. (2017). The European Medicines Agency Review of Carfilzomib for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. *The oncologist*, 22(11), 1339-1346. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0184>
- [38] Bovelli, D., Plataniotis, G., Roila, F., & ESMO Guidelines Working Group (2010). Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 21 Suppl 5, v277-v282. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>
- [39] South west Clinical Network. (2017, December). *Bortezomib, Melphalan and Prednisolone (VMP)*. <http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/12/VMP-1.pdf>
- [40] Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., ... Sonneveld, P. (2017). Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European myeloma network. *Leukemia*, 10.1038/leu.2017.353. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.353>
- [41] Russell, S., Lyon, A., Lenihan, D., Moreau, P., Joshua, D., Chng, W., ... Dimopoulos, M. (2015). Serial Echocardiographic Assessment of Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Receiving Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd): A Substudy of the Phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). *Blood*, 126, 4250.
- [42] Srkalovic, G., Cameron, M. G., Rybicki, L., Deitcher, S. R., Kattke-Marchant, K., & Hussein, M. A. (2004). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*, 101(3), 558-566. <https://doi.org/10.1002/cncr.20405>
- [43] Hájek, R., Masszi, T., Petrucci, M. T., Palumbo, A., Rosiñol, L., Nagler, A., ... Ludwig, H. (2017). A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*, 31(1), 107-114. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.176>
- [44] Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., Orlowski, R. Z., Ludwig, H., Facon, T., Hajek, R., Weisel, K., Hungria, V., Minuk, L., Feng, S., Zahlten-Kumeli, A., Kimball, A. S., & Moreau, P. (2017). Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(10), 1327-1337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
- [45] Garderet, L., Iacobelli, S., Moreau, P., Dib, M., Lafon, I., Niederwieser, D., ... Gahrton, G. (2012). Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology*, 30(20), 2475-2482. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918>
- [46] Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., ... Laubach, J. P. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*, 374(17), 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [47] Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., ... Richardson, P. (2017). Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*, 178(6), 896-905. <https://doi.org/10.1111/bjh.14787>
- [48] Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., ... Sonneveld, P. (2018). Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*, 32(7), 1542-1560. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>
- [49] Palumbo, A., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Richardson, P. G., San Miguel, J., Barlogie, B., ... Westin, J. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 22(2), 414-423. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405062>
- [50] European Medicines Agency. (2016, April 1). *Neofordex : EPAR – Product Information*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004071/WC500204050.pdf
- [51] Chari, A., Stewart, A. K., Russell, S. D., Moreau, P., Herrmann, J., Banchs, J., ... Lenihan, D. (2018). Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood advances*, 2(13), 1633-1644. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015545>
- [52] Chari, A., Mezzi, K., Zhu, S., Werther, W., Felici, D., & Lyon, A. R. (2016). Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC cancer*, 16(1), 912. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2955-0>
- [53] Chen-Scarabelli, C., Corsetti, G., Pasini, E., Dioguardi, F. S., Sahni, G., Narula, J., Gavazzoni, M., ... Scarabelli, T. M. (2017). Spasmogenic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity. *Ebiomedicine*, 21, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.024>
- [54] Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., ... Sonneveld, P. (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*, 375(8), 754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>