





## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Хільковець А. В.**

Дослідження фізико-хімічних властивостей нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів

**Галстян А. Г., Бушуєв А. С.**

Дослідження каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озonom до 4-нітроацетофенону – напівпродукту синтезу антибіотиків

**Сафонов А. А., Носуленко І. С.**

Антирадикальна активність нових похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Бігдан О. А.**

Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів

**Карпенко Ю. В., Панасенко О. І.**

Пошук антибактеріальної активності в ряду нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів

**Панасенко О. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Аксьонова І. І., Оберемко Т. В.**

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу маслинки вузьколистої *Elaeagnus angustifolia* L.

**Стремоухов О. О., Кошовий О. М., Комісаренко М. А.**

Дослідження біологічно активних речовин легкої фракції вегетативних органів лохини високорослої

**Дейнека А. С., Процька В. В., Журавель І. О., Кисличенко О. А., Кузнєцова В. Ю.**

Дослідження мінерального складу целозії гребінчастої

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

Порівняльна характеристика настоек плодів деяких представників родини селерових

**Стешенко Я. М., Мазулін О. В., Поліщук Н. М.**

Дослідження антибактеріальної та фунгіцидної активності ефірної олії *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»

## ORIGINAL RESEARCH

**152 Khilkovets A. V.**

Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols

**157 Halstian A. H., Bushuiev A. S.**

Investigation of catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone to 4-nitroacetophenone – an intermediate in the synthesis of antibiotics

**162 Safonov A. A., Nosulenko I. S.**

Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

**167 Bigdan O. A.**

Analysis of the relationship between the predicted biological activity and the chemical structure of S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols

**173 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I.**

Search for antibacterial activity in a number of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines

**179 Panasenko O. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Aksonova I. I., Oberemko T. V.**

Chromato-mass-spectroscopic research of chemical composition of *Elaeagnus angustifolia* L.

**185 Stremoukhov O. O., Koshovyi O. M., Komisarenko M. A.**

Research in biologically active substances of the volatile fraction from Highbush blueberry vegetative organs

**194 Deyneka A. S., Protska V. V., Zhuravel I. O., Kyslychenko O. A., Kuznietsova V. Yu.**

The study in cockscomb mineral composition

**200 Odyntsova V. M., Korniiievskaya V. H., Maletskyi M. M., Korniiievskiy Yu. I.**

Comparative characteristics of fruit tinctures of some representatives of the family *Apiaceae*

**211 Steshenko Ya. M., Mazulin O. V., Polishchuk N. M.**

Study of the antimicrobial and fungicidal activity of the essential oil *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Маслов О. Ю., Колісник С. В.,  
Комісаренко М. А., Алтухов О. О.,  
Динник К. В., Степаненко В. І.**

Дослідження та оцінювання антиоксидантної активності дієтичних добавок з екстрактом зеленого чаю

**Попко С. С., Євтушенко В. М.**

Морфологічні особливості клітин гістогенного диферону сполучної тканини легень після сенсibiliзації овальбуміном

**Лисенко В. А.**

Чи існують переваги низьких доз ІАПФ, АМР, діуретиків і статинів під час лікування хронічної серцевої недостатності?

**Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф.**

Використання методів машинного навчання в розробленні назальних лікарських форм церебропротективної дії

**Авраменко М. О., Ткаченко Н. О.,  
Рябокоть Ю. Ю., Бігдан О. А.**

Технології дистанційного навчання на післядипломному етапі професійного розвитку фахівців фармації

**Бушуєва І. В., Петрова К. В.,  
Полова Ж. М.**

Деякі аспекти аналізу законодавства України, що регламентує виробництво ветеринарних лікарських засобів

**Алексєєв О. Г.**

Цивільна відповідальність у фармацевтичній сфері

**Зарічна Т. П., Британова Т. С., Райкова Т. С.,  
Чорній Т. А.**

Дослідження етико-деонтологічних аспектів в аптечних закладах

## ORIGINAL RESEARCH

**215 Maslov O. Yu., Kolisnyk S. V.,  
Komisarenko M. A., Altukhov O. O., Dynnyk K. V.,  
Stepanenko V. I.**

Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract

**220 Popko S. S., Yevtushenko V. M.**

Morphological features of histogenic differon cells in connective tissue of guinea pigs' lungs after sensitization with ovalbumin

**226 Lysenko V. A.**

Are there benefits of low doses of ACE inhibitors, MRAs, diuretics and statins in the treatment of heart failure?

**232 Burlaka B. S., Bielenichev I. F.**

The use of machine learning methods in the development of nasal dosage forms with cerebroprotective action

**239 Avramenko M. O., Tkachenko N. O.,  
Riabokon Yu. Yu., Bigdan O. A.**

Distance learning technologies at the postgraduate stage of professional development of pharmacists

**245 Bushuieva I. V., Petrova K. V.,  
Polova Zh. M.**

Some aspects of analysis of the Ukrainian legislation regulating the production of veterinary medicines

**251 Aleksieiev O. H.**

Civil liability in pharmacy

**259 Zarichna T. P., Brytanova T. S., Raikova T. S.,  
Chornii T. A.**

Research of ethics and deontological aspects in pharmacies

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Ulrich's Periodicals Directory (CША)**

**Worldcat (CША):** [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](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-farmacevni-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ\\_5](http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevni-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>



# Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols

A. V. Khilkovets \*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Heterocyclic compounds are one of the most important branches of modern organic chemistry and are widely used in medicine, pharmacy, agriculture, and in the production of new materials. One of these compounds is 1,2,4-triazole, which has attracted the attention of scientists around the world for many years.

**The aim of the work** is to synthesize new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols and study their physical-chemical properties, conducting primary pharmacological screening.

**Materials and methods.** Organic synthesis classical methods were used in the study, as well as a complex of physical-chemical analysis methods (<sup>1</sup>H NMR spectroscopy, elemental analysis, Elisa and chromato-mass spectral studies) were done. Prediction of pharmacological activity was carried out by using the PASS online computer program.

**Results.** Two initial compounds were obtained: 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. During their further chemical transformation, a number of new corresponding alkyl derivatives were obtained. The structure of the synthesized compounds was confirmed using modern physical-chemical methods of analysis. Based on the results of pharmacological screening, the high activity of the obtained compounds can be predicted.

**Conclusions.** 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and a number of their alkyl derivatives were synthesized. The structure and individuality were proved thanks to modern physical and chemical methods of analysis. Having analyzed the results of primary pharmacological screening of a number of obtained compounds, some of them were selected for further study.

**Key words:** 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol, synthesis, physical and chemical properties.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 152–156**

## Дослідження фізико-хімічних властивостей нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів

А. В. Хільковець

Гетероциклічні сполуки – один із найважливіших розділів сучасної органічної хімії, що широко застосовуються в медицині, фармації, сільському господарстві та під час отримання нових матеріалів. Одна з таких сполук – 1,2,4-тріазол, який протягом багатьох років привертає увагу науковців усього світу.

**Мета роботи** – синтез нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів і дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей, здійснення первинного фармакологічного скринінгу.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження використали класичні методики органічного синтезу, а також застосували комплекс фізико-хімічних методів аналізу (<sup>1</sup>H ЯМР спектроскопія, елементний аналіз, ІЧ та хромато-мас-спектральні дослідження). Прогнозування фармакологічної активності здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS online.

**Результати.** Отримали дві вихідні сполуки: 5-(тіофен-3-ілметил)-4феніл-1,2,4-тріазол-3-тіол і 5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол. Під час наступних хімічних перетворень одержали ряд нових відповідних алкілпохідних. Структура синтезованих сполук підтверджена з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. За результатами фармакологічного скринінгу можна прогнозувати високу активність нових сполук.

**Висновки.** Синтезували 5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол, 5-(тіофен-3-ілметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіол і ряд їхніх алкілпохідних. Будову та індивідуальність сполук довели з застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Проаналізувавши результати первинного фармакологічного скринінгу, деякі з ряду сполук обрали для наступних досліджень.

**Ключові слова:** 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіол, синтез, фізико-хімічні властивості.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 152–156**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/232334>

UDC 615.31:547.79'367].03/.04-047.37  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.232334](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232334)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 152–156**

**Key words:** 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiol, synthesis, physical and chemical properties.

\*E-mail: [nastia010792@ukr.net](mailto:nastia010792@ukr.net)

Received: 13.04.2021 // Revised: 26.04.2021 // Accepted: 05.05.2021



## Исследование физико-химических свойств новых производных 5-(тиофен-3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов

А. В. Хильковец

Гетероциклические соединения – один из важнейших разделов современной органической химии, широко применяются в медицине, фармации, сельском хозяйстве и при получении новых материалов. Одно из таких соединений – 1,2,4-триазол, который в течение долгих лет привлекает внимание учёных всего мира.

**Цель работы** – синтез новых производных 5-(тиофен-3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов и исследование их физико-химических свойств, проведение первичного фармакологического скрининга.

**Материалы и методы.** В ходе исследования применяли методы классического органического синтеза, а также использован комплекс физико-химических методов анализа (<sup>1</sup>H ЯМР спектроскопия, элементный анализ, ИК и хромато-масс-спектральные исследования). Прогнозирование фармакологической активности проведено с помощью компьютерной программы PASS online.

**Результаты.** Получены два исходных соединения: 5-(тиофен-3-илметил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиол и 5-(тиофен-3-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол. В ходе дальнейших химических преобразований получен ряд новых соответствующих алкилпроизводных. Структура полученных соединений подтверждена современными физико-химическими методами анализа. По результатам фармакологического скрининга можно спрогнозировать высокую активность полученных соединений.

**Выводы.** Синтезировали 5-(тиофен-3-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол, 5-(тиофен-3-илметил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиол и ряд их алкилпроизводных. Строение и индивидуальность доказаны с использованием современных физико-химических методов анализа. Проанализировав результаты первичного фармакологического скрининга, некоторые соединения из полученного ряда отобрали для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** 5-(тиофен-3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиол, синтез, физико-химические свойства.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** 2021. Т. 14, № 2(36). С. 152–156

Heterocyclic compounds are one of the most important branches of modern organic chemistry and are widely used in medicine, pharmacy, agriculture, and in the production of new materials [1–3]. One of these compounds is 1,2,4-triazole, which has attracted the attention of scientists around the world for many years.

Despite a large amount of existing information on the study of 1,2,4-triazole derivatives, this topic still remains relevant, since these derivatives are potentially biologically active substances. Currently, there is a growing tendency in the scientific world to combine 1,2,4-triazole with various substituents, functional groups, as well as aromatic and heterocyclic fragments [4–6]. Such studies are undoubtedly promising and original. The new molecules obtained in this way exhibit a wide range of biological activity, and most of them are low-toxic, which is undoubtedly of great importance [7,8]. It is also interesting that the introduction of various pharmacophores into the molecule leads to the formation of new properties, which certainly opens opportunities for creating a new “ideal” compound.

According to the literature, we were convinced that the combination of 1,2,4-triazole and a five-membered heterocycle-thiophene is insufficiently studied. In our opinion, this combination is very promising, since the thiophene molecule is aromatic and has high reactivity. Existing data on the obtained thiophene-containing compounds have shown the presence of high biological activity and low toxicity.

### Aim

The aim of the work is to synthesize new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols and study their physical-chemical properties, conducting primary pharmacological screening.

### Materials and methods of research

Chemical names of compounds are given according to the IUPAC nomenclature (1979) and the IUPAC recommendations (1993). The study of the physical and chemical properties of the obtained substances was carried out by using the methods listed in the state Pharmacopoeia of Ukraine. The melting points were determined by the open capillary method on an OptiMelt MPA 100 instrument with a platinum RTD sensor. Element analysis was carried out by using the elementary vario EL cube analyzer (system Elementar Analysen, Germany). IR spectra (4000–400 cm<sup>-1</sup>) were obtained by using the ALPHA-t module of the Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). <sup>1</sup>H NMR spectra (400 MHz) were recorded on a Varian-MR 400 spectrometer with an internal SiMe<sub>4</sub> standard in a DMSO-d<sub>6</sub> solution. Chromato-mass-spectral studies were carried out on the Agilent 1260 Infinity HPLC device, which is equipped with an Agilent 6120 mass spectrometer (electrospray ionization method (ESI)). The prediction of pharmacological activity was performed using the online computer program PASS.

To obtain new compounds, we used the generally accepted synthesis method [9], according to which 3-thiophenacetate acid was used as the starting substance. During further chemical transformations, the corresponding N-R-2-(thiophene-3-yl)acetyl)hydrazine carbothioamides were obtained. The cycle was closed in an alkaline medium, and acetate acid was added to the neutral medium to further isolate the initial thiols. Thus, two starting substances were obtained: 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (1) and 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (2) (Fig. 1).

The next step was to obtain a number of alkyl derivatives [3–9]. The reaction was carried out in an alcoholic medium by

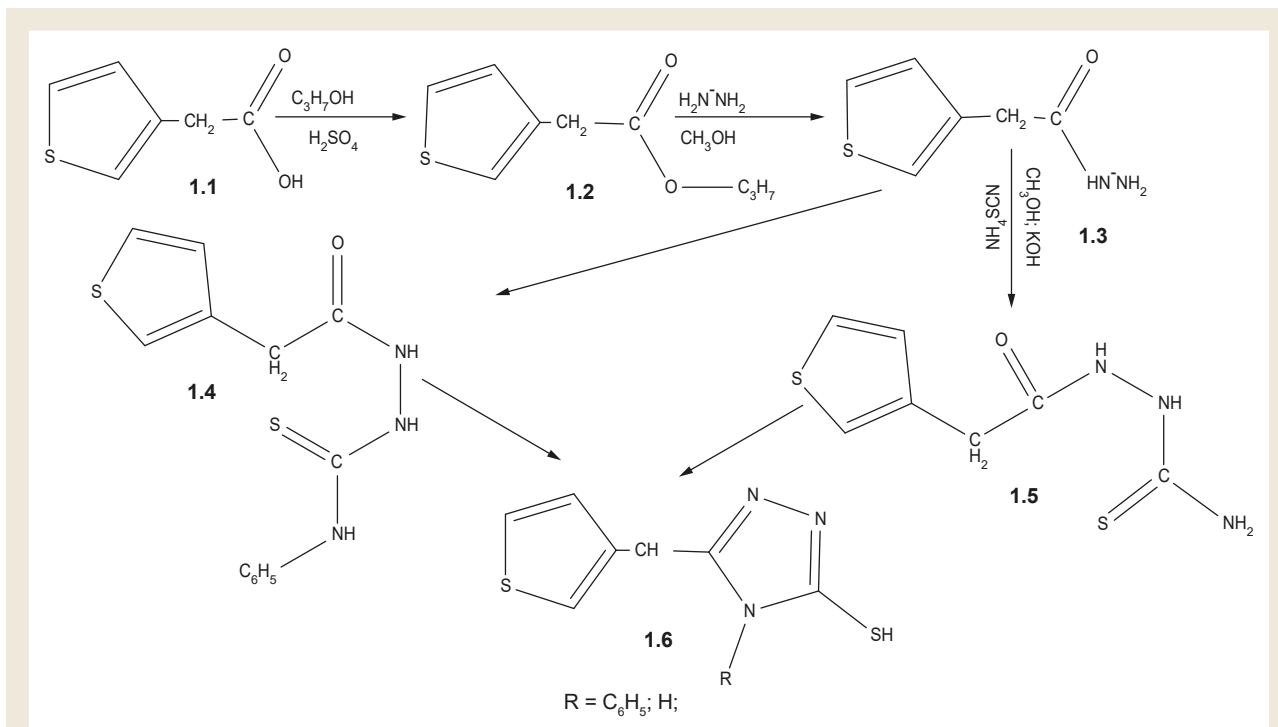


Fig. 1. The synthesis of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (1) and 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (2).

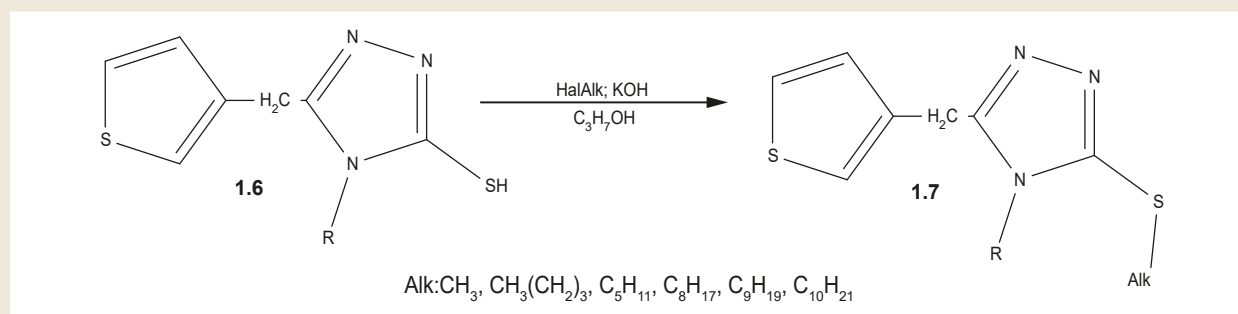


Fig. 2. The synthesis of haloalkanes.

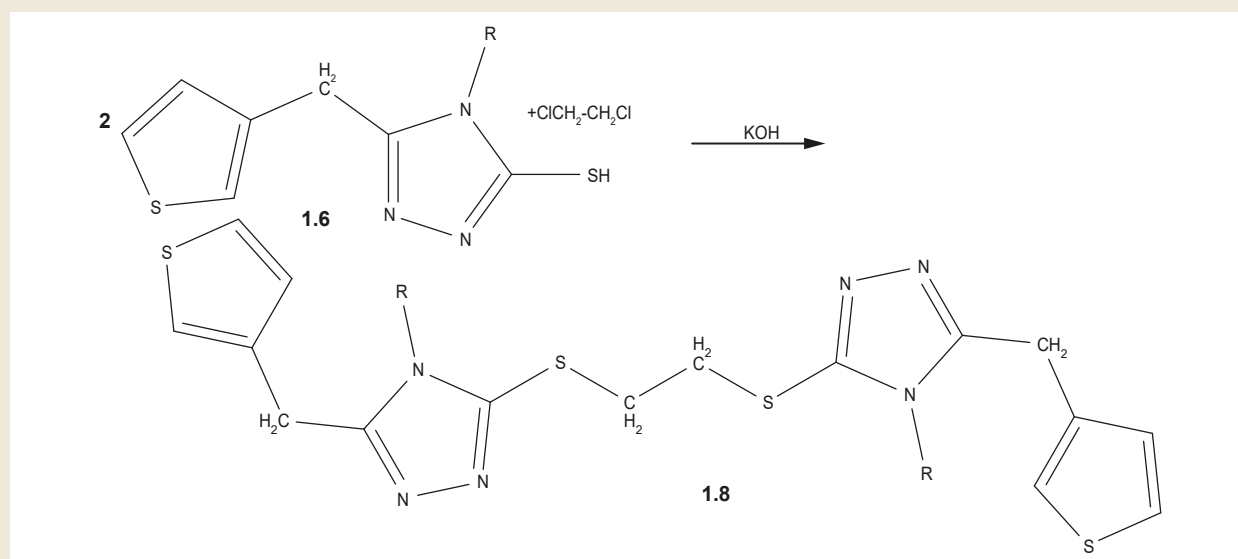


Fig. 3. The synthesis of dihaloalkanes.

adding an equivalent amount of alkali to the initial thiols and corresponding haloalkanes (Fig. 2). In the case of dihaloalkanes, double the amount of Alkali was added (Fig. 3). The synthesized compounds were recrystallized from a mixture of methanol and water in various ratios.

## Results

The IR spectra of the obtained compounds were characterized by the presence of clear bands of valence and other vibrations of strong and medium intensity of the main fragments of molecules. In the initial compounds, we observed valence vibrations C = C in the region of 1620–1680 cm<sup>-1</sup>, C = N in the cycle – 1480–1500 cm<sup>-1</sup>, as well as a high intensity of thiophene valence vibrations in the region of 690–750 cm<sup>-1</sup>. There were valence vibrations in the range of 255–2590 cm<sup>-1</sup>, which indicated the presence of the S-H group. Valence vibrations of the CH<sub>2</sub> group were in the range of 2870–2940 cm<sup>-1</sup>, CH<sub>3</sub> – 2950–2975 cm<sup>-1</sup>, and deformation vibrations of the S-CH<sub>3</sub> group in the region of 1325 cm<sup>-1</sup> are clearly observed in the alkyl derivatives which we obtained.

**4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiol (1)** Yield.: 75 %; Mp.: 188–190 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.46–7.52 (m, 3H-14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.22–7.29 (m, 2H-13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.96 (s, 1H-2 tiophen), 6.75 (d, J = 4.58 Hz, 2H-3,4 tiophen), 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); Anal. Calcd. (%): C 57.12, H 4.06, N 15.37, S 23.46. Found: C 57.29, H 4.05, N 15.33.

**5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (2)** Yield.: 56 %; Mp.: 178–180 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.49 (dd, J = 4.73, 2.90 Hz, 1H-2 tiophen); 7.30 (s, 1H-5 tiophen), 7.03 (d, J = 4.88 Hz, 1H-4 tiophen), 3.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); Anal. Calcd. (%): C 42.62, H 3.58, N 21.30, S 32.50. Found: C 42.58, H 3.58, N 21.29, S 32.57.

**3-(pentylthio)-4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (3)** Yield.: 75 %; Mp.: 169–171 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.46–7.56 (m, 3H-14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.30–7.42 (m, 2H-13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.25 (d, J = 4.58 Hz, 1H-4 tiophen), 6.89 (s, 1H-5 tiophen), 6.71 (d, J = 4.58 Hz, 1H-2 tiophen), 3.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.97–3.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.52–1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.80 (d, J = 6.71 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z = 343.10 [M+1]; Anal. Calcd. (%): C 62.94, H 6.16, N 12.23, S 18.67. Found: C 62.95, H 6.17, N 12.22, S 18.65.

**3-(butylthio)-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole (4)** Yield.: 73 %; Mp.: 137–139 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.92–7.52 (m, 3H-2,4,5 tiophen), 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94–3.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51–1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (m, J = 7.32 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.79–0.90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z = 253.10 [M+1]; Anal. Calcd. (%): C 52.14, H 5.97, N 16.58, S 25.31. Found: C 52.28, H 5.98, N 16.54, S 25.28.

**3-(methylthio)-4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (5)** Yield.: 76 %; Mp.: 175–177 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.44–7.53 (m, 3H-14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.30–7.41 (m, 2H-13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.20–7.30 (m, 2H-2,5 tiophen), 6.71 (d, J = 4.58 Hz, 1H-4 tiophen), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z = 287.0 [M+1]; Anal. Calcd. (%): C 58.51, H 4.56, N 14.62, S 22.31. Found: C 58.43, H 4.55, N 14.58, S 22.35.

**3-(methylthio)-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole (6)** Yield.: 68 %; Mp.: 124–126 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.22–7.53 (m, 1H-2 tiophen), 7.00–7.06 (m, 2H-4,5 tiophen), 4.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z = 211.0 [M+1]; Anal. Calcd. (%): C 45.47, H 4.29, N 19.89, S 30.35. Found: C 45.53, H 4.30, N 19.89, S 30.42.

**3-(butylthio)-4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (7)** Yield.: 65 %; Mp.: 87–89 °C; m/z = 329.10 [M+1].

**3-(octylthio)-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole (8)** Yield.: 71 %; Mp.: 67–69 °C; m/z = 309.10 [M+1]; Anal. Calcd. (%): C 58, H 7.49, N 13.58, S 20.72. Found: C 58.05, H 7.50, N 13.59, S 20.77.

**3-(decylthio)-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole (9)** Yield.: 69 %; Mp.: 85–87 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.42 (s, 1H-5 tiophen), 7.21 (s, 1H-4 tiophen), 6.98 (d, J = 4.88 Hz, 1H-2 tiophen), 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53–1.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.16–1.36 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 0.76–0.85 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z = 337.20 [M+1]; Anal. Calcd. (%): C 60.49, H 8.06, N 12.45, S 19.00. Found: C 60.53, H 8.05, N 12.46, S 19.04.

**3-(decylthio)-4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (10)** Yield.: 64 %; Mp.: 82–84 °C; m/z = 413.20 [M+1].

**3-(nonylthio)-4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (11)** Yield.: 62 %; Mp.: 78–90 °C; m/z = 399.20 [M+1].

**2-((4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethan-1-ol (12)** Yield.: 67 %; Mp.: 82–84 °C; Anal. Calcd. (%): C 56.76, H 4.76, N 13.24, S 20.10. Found: C 56.60, H 4.75, N 13.20, S 20.19.

**2-((5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethan-1-ol (13)** Yield.: 65 %; Mp.: 185–187 °C; Anal. Calcd. (%): C 42.27, H 3.99, N 18.49, S 28.21. Found: C 42.24, H 3.98, N 18.45, S 28.18.

Due to the prediction of pharmacological activity using the PASS online computer program, a fairly wide range of possible activities was identified. For the initial compound 4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiol (1) and its alkyl derivatives (3, 5, 7, 10, 11, 12) the following types of activity were predicted: anti-atherosclerotic – 52 %, analgesic – 48 %, antioxidant – 45 %, calcium channel blockers – 47 % and as a means for the treatment of stroke – 48 %. It is predicted with high probability that the compound 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (2) and its alkyl derivatives (4, 6, 8, 9, 13) show: anti-inflammatory activity – 90 %, antiplatelet – 47 %, dermatological – 42 %, inhibition of angiogenesis – 80 % and also as a means for the symptomatic treatment of diabetes mellitus – 42 %.

## Discussion

The structure and individuality of the obtained compounds were proved thanks to modern physical-chemical methods of analysis.

Careful analysis of the <sup>1</sup>H NMR spectra indicates the production of new alkyl derivatives. On the spectrums, in the region typical for aromatic compounds, there were characteristic signals of the phenyl radical in the form of multiplets. Thiophene cycle signals in the form of singlet and doublet

were also observed in the same region. A clear methylene linker signal between the thiophene and 1,2,4-triazole heterocycle was present as a singlet. Successful alkylation was indicated by the presence of a series of duplets, singlets, and multiplets, which indicated the addition of an alkyl radical along the sulphur atom, for example in compound 3-(pentylthio)-4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (3): 3.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.97–3.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.52 – 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.80 (d, J = 6.71 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Conclusions

1. A number of new S-alkyl derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiols and 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols were synthesized.

2. The individuality and the structure of the obtained compounds were proved by using a complex of modern physical-chemical methods of analysis.

**Prospects for further researches.** Having analyzed the results of primary pharmacological screening, some promising compounds were selected for further, more in-depth study.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about author:

Khilkovets A. V., PhD-student of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7401-9458](https://orcid.org/0000-0001-7401-9458)

## Відомості про автора:

Хільковець А. В., аспірант каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторе:

Хильковец А. В., аспирант каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Borisenko, N. N., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Gubenko, I. Ya., Mykhailiuk, Ye. O., Riznyk, O. I., Aleksieiev, O. G., Gutj, B. V., Lysianska, H. P., & Kurinnyi, A. V. (2019). Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(11), 5255-5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
- [2] Vashchik Y., Shcherbyna R., Parchenko V., Bushueva I., Gutj B., Fotina H. (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>
- [3] Bihdan, O., Gotsulya, A., Parchenko, V., & Izhboldin, O. (2019). Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(2), 1156-1160.
- [4] 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>
- [5] Bushuieva, I. V., Klyosova, K. G., Parchenko, V. V., Gudzenko, O. P., Gutj, B. V., Polova, Z. M., Olkhovska, A. B., Mykhailiuk, Y. O.,

Kurinnyi, A. V., Gladysheva, S. A., & Odyntsova, V. M. (2020). Influence of the carrier type and surfactants on the trifazole emission from veterinary intrauterine suppositories. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(11), 5407-5410. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00945.2>

- [6] Bihdan, O., Parchenko, V., & Zazharskyi, V. (2019). Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl) ylidene) amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their retrieval products. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 464-474.
- [7] Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., & Zazharska, N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 50-58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- [8] Hunchak, V. M., Martynshyn, V. P., Gutj, B. V., Hunchak, A. V., Stefanyshyn, O. M., & Parchenko, V. V. (2020). Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(2), 294-298. <https://doi.org/10.15421/022044>
- [9] Parchenko, V. V. (2014). *Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolozhichni vlastyvoli v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].





## Дослідження каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озоном до 4-нітроацетофенону – напівпродукту синтезу антибіотиків

А. Г. Галстян<sup>A,C,D,F</sup>, А. С. Бушуєв<sup>B,C,E</sup>

ДЗ «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

4-Нітроацетофенон – важливий напівпродукт для виготовлення антибіотиків широкого спектра дії, зокрема левоміцетину. Сучасні методи синтезу кетону недосконалі. Найпростіший із них – окиснення 4-нітроетилбензену киснем повітря при атмосферному тиску й температурі 135 °С за наявності манган (IV) оксиду, але його недолік – низький вихід і необхідність проведення процесу в гетерогенному середовищі. Тому актуальним завданням є розроблення доступних і дешевих способів одержання 4-нітроацетофенону.

**Мета роботи** – дослідити продукти та кінетику реакції каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озоном у кислоті оцтової і розробити новий низькотемпературний синтез 4-нітроацетофенону.

**Матеріали та методи.** Під час експерименту застосовували 4-нітроетилбензен, 4-нітроацетофенон та 1-(4-нітрофеніл)етанол фірми Acros organics кваліфікації «х.ч.»; манган (II) ацетат кваліфікації «х.ч.»; розчинник – льодяна кислота оцтова фірми Sigma кваліфікації «х.ч.».

Для безперервного контролю поточної концентрації озону в газовій фазі використовували спектрофотометричний метод. У вимірвальну камеру спектрофотометра СФ-46 ЛОМО вмонтували тefлонову проточну кювету з кварцовими вікнами, що дало змогу вимірювати оптичну щільність газового потоку в УФ-ділянці. Концентрацію озону на вході та виході з реактора визначали шляхом запису результатів на потенціометрі КСП-4 як ознограму під час проходження озонвмісного газу через кювету за довжини хвилі монохроматичного джерела світла 254–256 нм. Кількісний вміст реакційної суміші визначали за допомогою газорідинної хроматографії, розрахунки концентрації компонентів виконали методом внутрішнього стандарту.

**Результати.** Вивчили продукти та кінетику реакції озону з 4-нітроетилбенzenом за наявності каталізатора – манган (II) ацетату. Встановили, що за температури 20 °С процес окиснення перебігає переважно за бічним ланцюгом, вихід 4-нітроацетофенону досягає 98,5 %. У системі ідентифікували також слідові кількості 1-(4-нітрофеніл)етанолу. Цей факт пояснюється тим, що озон у умовах каталізу переважно реагує не з субстратом, а з Mn (II) з утворенням активної форми Mn (IV), що відновлюється за реакцією з 4-нітроетилбенzenом, ініціюючи окиснення субстрату за бічним ланцюгом.

**Висновки.** Каталітичне окиснення 4-нітроетилбенzenу озоном у розчині кислоти оцтової перебігає переважно за бічним ланцюгом з утворенням 4-нітроацетофенону з виходом 98,5 %. Оптимальна температура реакції – 20–30 °С; її підвищення сприяє поглибленню процесу окиснення, і кетон починає перетворюватися на кислоту 4-нітробензойну.

**Ключові слова:** окиснення, 4-нітроетилбензен, 4-нітроацетофенон, кислота оцтова, кінетика, озон.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 157–161**

### Investigation of catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone to 4-nitroacetophenone – an intermediate in the synthesis of antibiotics

A. H. Halstian, A. S. Bushuiev

4-Nitroacetophenone is an important intermediate for the manufacture of broad-spectrum antibiotics, in particular chloramphenicol. Existing methods of ketone synthesis are imperfect. The disadvantage of the simplest of them (the oxidation of 4-nitroethylbenzene by oxygen at atmospheric pressure and temperature of 135 °C, in the presence of manganese oxide) is the low yield and the need for the process in a heterogeneous environment. Therefore, the development of affordable and inexpensive ways to obtain 4-nitroacetophenone is an actual task.

**The aim** of the work is to investigate the products and kinetics of the reaction of catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone in acetic acid and to develop a new low-temperature synthesis of 4-nitroacetophenone.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/230051>

UDC 661.124

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.230051](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230051)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 157–161

**Key words:** oxidation, 4-nitroethylbenzene, 4-nitroacetophenone, acetic acid, kinetics, ozone.

\*E-mail: [aggaalst@gmail.com](mailto:aggaalst@gmail.com)

Received: 29.03.2021 // Revised: 30.04.2021 // Accepted: 11.05.2021

**Materials and methods.** The experiments were used 4-nitroethylbenzene, 4-nitroacetophenone and 1-(4-nitrophenyl)ethanol by company Acros organics qualification "puriss."; manganese (II) acetate qualification "puriss."; as a solvent – glacial acetic acid by company Sigma qualification "puriss." A spectrophotometric method was used to continuously monitor the current concentration of ozone in the gas phase. A Teflon flow cell with quartz windows was installed in the measuring chamber of the SF-46 LOMO spectrophotometer, which allowed the measurement of the optical density of the gas flow in the UV region. The concentration of ozone at the inlet and outlet of the reactor was determined by recording the results on the potentiometer KSP-4 in the form of an ozonogram when passing ozone-containing gas through a cuvette at a wavelength of a monochromatic light source 254–256 nm. The quantitative content of the reaction mixture was performed using gas-liquid chromatography, calculations of the concentration of components were performed by the method of internal standard.

**Results.** The products and kinetics of the reaction of ozone with 4-nitro-ethylbenzene in the presence of a catalyst – manganese (II) acetate were studied. It was found that at a temperature of 20 °C the oxidation process proceeds mainly along the side chain, while the yield of 4-nitroacetophenone reaches 98.5 %, also the system identified trace amounts of 1-(4-nitrophenyl)ethanol. This fact is explained by the fact that ozone under catalysis conditions preferably reacts not with the substrate, but with Mn (II) with the formation of the active form of Mn (IV) which, in turn, is reduced by reaction with 4-nitroethylbenzene, and thus initiates oxidation of the substrate. on the side chain.

**Conclusions.** Catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone in acetic acid solution proceeds mainly along the side chain to form 4-nitroacetophenone with a yield of 98.5 %. The optimum reaction temperature is 20–30 °C, as its increase deepens the oxidation process and the ketone begins to be converted into 4-nitrobenzoic acid.

**Key words:** oxidation, 4-nitroethylbenzene, 4-nitroacetophenone, acetic acid, kinetics, ozone.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 157–161**

### Исследование каталитического окисления 4-нитроэтилбензола озонном до 4-нитроацетофенона – полупродукта синтеза антибиотиков

А. Г. Галстян, А. С. Бушуев

4-Нитроацетофенон – важный полупродукт для изготовления антибиотиков широкого спектра действия, в частности левомицетина. Существующие методы синтеза кетона несовершенны. Наиболее простой из них – окисление 4-нитроэтилбензола кислородом воздуха при атмосферном давлении и температуре 135 °C в присутствии окиси марганца, но его недостатком является низкий выход и необходимость проведения процесса в гетерогенной среде. Поэтому актуальная задача – разработка доступных и дешевых способов получения 4-нитроацетофенона.

**Цель работы** – исследовать продукты и кинетику реакции каталитического окисления 4-нитроэтилбензола озонном в уксусной кислоте и разработать новый низкотемпературный синтез 4-нитроацетофенона.

**Материалы и методы.** В опытах использовали 4-нитроэтилбензол, 4-нитроацетофенон и 1-(4-нитрофенил)этанол фирмы Acros organics квалификации «х.ч.»; марганец (II) ацетат квалификации «х.ч.»; растворитель – ледяная уксусная кислота фирмы Sigma квалификации «х.ч.». Для непрерывного контроля текущей концентрации озона в газовой фазе использовали спектрофотометрический метод. В измерительную камеру спектрофотометра СФ-46 ЛОМО вмонтировали тefлоновую проточную кювету с кварцевыми окнами, что позволяло измерять оптическую плотность газового потока в УФ-области. Концентрацию озона на входе и выходе из реактора определяли путем записи результатов на потенциометре КСП-4 в виде озонграммы при прохождении озонсодержащего газа через кювету при длине волны монохроматического источника света 254–256 нм. Количественное содержание реакционной смеси определили с помощью газожидкостной хроматографии, расчеты концентрации компонентов выполнили методом внутреннего стандарта.

**Результаты.** Изучены продукты и кинетика реакции озона с 4-нитроэтилбензолом в присутствии катализатора – марганец (II) ацетата. Установлено, что при температуре 20 °C процесс окисления протекает преимущественно по боковой цепи, выход 4-нитроацетофенона достигает 98,5 %, в системе также идентифицированы следовые количества 1-(4-нитрофенил)этанола. Этот факт объясняется тем, что озон в условиях катализа преимущественно реагирует не с субстратом, а с Mn (II) с образованием активной формы Mn (IV), которая восстанавливается по реакции с 4-нитроэтилбензолом, инициируя окисление субстрата по боковой цепи.

**Выводы.** Каталитическое окисление 4-нитроэтилбензола озонном в растворе уксусной кислоты протекает преимущественно по боковой цепи с образованием 4-нитроацетофенона с выходом 98,5 %. Оптимальная температура реакции – 20–30° C; ее повышение способствует углублению процесса окисления, и кетон начинает превращаться в 4-нитробензойную кислоту.

**Ключевые слова:** окисление, 4-нитроэтилбензол, 4-нитроацетофенон, уксусная кислота, кинетика, озон.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 157–161**

Хлороміцетин (левоміцетин) – єдиний антибіотик, що виробляють у промислових масштабах шляхом хімічного синтезу, а не біосинтезу. Крім синтетичного хлороміцетину, виробляють також його менш активний рацемат – синтоміцин. Важливим напівпродуктом синтезу цих антибіотиків є 4-нітроацетофенон [1].

Відомі кілька способів одержання 4-нітроацетофенону [1,2]. Найпростіший – окиснення 4-нітроетилбензену мо-

лекулярним киснем за температури 135 °C за наявності катализатора, манган (IV) оксиду. Недолік цього методу – низький вихід і необхідність проведення процесу в гетерогенному середовищі.

Підвищити вихід цільового продукту та вести процес окиснення алкілбензенів у м'яких умовах вдається з використанням як окисника озону, що описано в роботах [3–6].

У зв'язку з цим актуальними є дослідження реакції каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озonom у розчині кислоти оцтової для створення низькотемпературного синтезу 4-нітроацетофенону.

## Мета роботи

Дослідити продукти та кінетику реакції каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озonom у льодяній кислоті оцтової і розробити новий низькотемпературний синтез 4-нітроацетофенону.

## Матеріали і методи дослідження

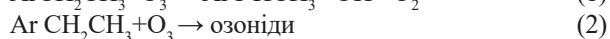
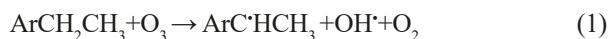
Під час експерименту застосовували 4-нітроетилбензен, 4-нітроацетофенон і 1-(4-нітрофеніл)етанол фірми Acros organics кваліфікації «х.ч.»; манган (II) ацетат кваліфікації «х.ч.»; розчинник – льодяна оцтова кислота фірми Sigma кваліфікації «х.ч.».

Для безперервного контролю поточної концентрації озону в газовій фазі використовували спектрофотометричний метод. У вимірювальну камеру спектрофотометра СФ-46 ЛОМО вмонтували тefлонову проточну кювету з кварцовими вікнами, що дало змогу вимірювати оптичну щільність газового потоку в УФ-ділянці. Концентрацію озону на вході та виході з реактора визначали шляхом запису результатів на потенціометрі КСП-4 як ознограму під час проходження озонвмісного газу через кювету за довжини хвилі монохроматичного джерела світла 254–256 нм [12]. 4-Нітроетилбензен, його оксигеновмісні похідні та продукти перетворення ідентифікували методами ГРХ, ІЧ-спектроскопії (ІЧ-Фур'є спектрометр IRTracer-100). Кількісний склад реакційної маси визначали за допомогою ГРХ. Аналіз здійснили на хроматографі ЛХМ-8МД (СРСР) з полум'яно-іонізаційним детектором на колонці завдовжки 3 м і діаметром 3,5 мм, що заповнена носієм, – Інертон N-AW із нанесеною на нього нерухомою фазою SE-30 у кількості 5 % від ваги носія. Умови аналізу: температура випарника –250 °С; температура термостату –200 °С; швидкості, л·год<sup>-1</sup>: газу-носія (азот) – 1,8; водню – 1,8; повітря – 18,0 [12].

Константи швидкості реакції озону з ароматичними сполуками визначали методом, що описаний у роботі [7], окисненої форми металу з ароматичними сполуками – графічним методом [8].

## Результати

За температури 20 °С без каталізатора озон переважно реагує з 4-нітроетилбензеном за ароматичним кільцем (2), селективність окиснення за етильною групою (1) не перевищує 40 % :



При каталізі манган (II) ацетатом реакції окиснення 4-нітроетилбензену в розчині льодяної оцтової кислоти

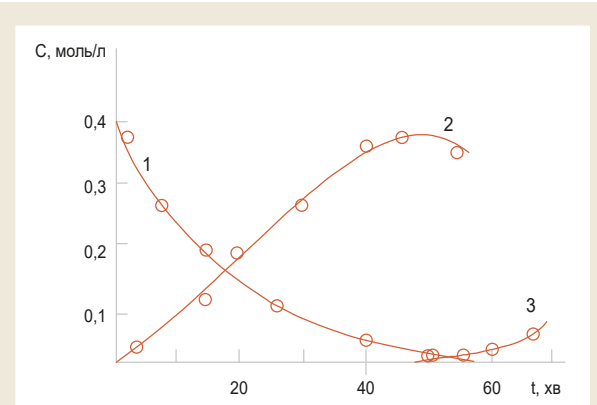


Рис. 1. Кінетика окиснення 4-нітроетилбензену в кислоті оцтової при 20 °С за наявності манган (II) ацетату;  $[\text{ArCH}_2\text{CH}_3]_0 = 0,4$ ;  $[\text{Mn}(\text{OAc})_2]_0 = 0,08$ ;  $[\text{O}_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>;  $V_p = 0,01$  л: зміна концентрації 4-нітроетилбензену (1); 4-нітроацетофенону (2); кислоти 4-нітробензойної (3).

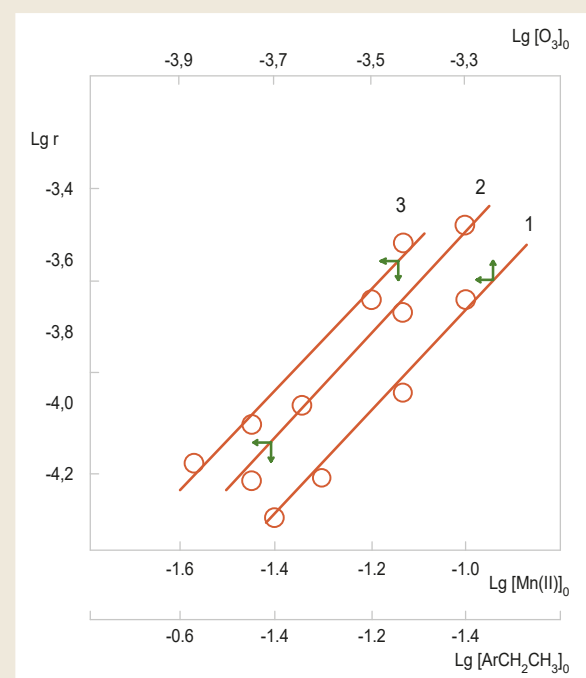


Рис. 2. Залежність швидкості реакції окиснення 4-нітроетилбензену від концентрації озону (1); манган (II) ацетату (2); 4-нітроетилбензену (3) при 20 °С.

основним напрямом стає окиснення за бічним ланцюгом субстрату (рис. 1). Важливою особливістю каталізу в цьому випадку є створення умов, за яких переважно утворюється відповідний кетон (98,5 %), а 1-(4-нітрофеніл)етанол у реакційній суміші ідентифікується як сліди. Сумарна селективність окиснення за бічним ланцюгом становить майже 100 %. При вичерпному окисненні субстрату в розчині починає накопичуватися кислота 4-нітробензойна (рис. 1, кр. 3).

За даними, що наведені на рис. 2, для цієї реакції отримали лінійну залежність  $\lg r$  від  $\lg C$ , а тангенс кута нахилу прямих близький до одиниці, що свідчить про перший

**Таблиця 1.** Вплив концентрації манган (II) ацетату на селективність окиснення 4-нітроетилбензену за етильною групою  $[ArCH_2CH_3]_0 = 0,4$ ;  $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>; T = 20 °C; V<sub>r</sub> = 8,3·10<sup>-3</sup> л·с<sup>-1</sup>

[Mn(OAc) <sub>2</sub> ], моль·л <sup>-1</sup>	Вихід продуктів реакції, %		Селективність окиснення за етильною групою, %
	4-нітро-ацетофенон	озоніди	
0,02	52,4	46,9	52,4
0,04	65,0	32,2	65,0
0,06	76,9	18,9	76,9
0,08	98,5	–	98,5
0,12	95,2	–	95,2

**Таблиця 2.** Вплив температури на швидкість і селективність окиснення 4-нітроетилбензену за етильною групою

T, °C	Відповідні продукти реакції, %			Селективність окиснення за етильною групою, %
	4-нітро-ацетофенон	4-нітро-бензойна кислота	1-(4-нітро-феніл)етанол	
20	98,5	–	сліди	98,5
30	85,5	20,0	–	95,5
40	70,5	27,5	–	98,0
50	52,4	46,6	–	99,0

Умови перебігу реакції наведені на рис. 1.

**Таблиця 3.** Константи швидкостей реакції каталітичного циклу окиснення 4-нітроетилбензену озonom у присутності манган (II) ацетату  $[ArCH_2CH_3]_0 = 0,4$ ;  $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,08$  моль·л<sup>-1</sup>; T = 20 °C; V<sub>r</sub> = 8,3·10<sup>-3</sup> л·с<sup>-1</sup>

Реакція	k <sub>ср</sub> <sup>2</sup> , л <sup>2</sup> ·(моль·с) <sup>-1</sup>	r·10 <sup>4</sup> , моль·л <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	E, кДж·моль <sup>-1</sup>
O <sub>3</sub> + ArCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> →	0,085	0,14	26,9 ± 3,0
Mn (II) + O <sub>3</sub> →	38,22	12,2	34,1 ± 3,4
Mn (IV) + ArCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> →	0,0048	1,51	32,1 ± 3,2

порядок за каталізатором, субстратом та озonom. За даними таблиці 1, за температури реакції (T) та при швидкості подачі газу озону (V) селективне окиснення за етильною групою можливе тільки за підвищених концентрацій каталізатора, що спостерігали на практиці.

Швидкість і селективність окиснення 4-нітроетилбензену озonom у розчині кислоти оцтової за наявності манган (II) ацетату залежить від температури. З її підвищенням сумарна швидкість окиснення збільшується, а селективність окиснення за ароматичним кетоном знижується (табл. 2).

Зменшення селективності окиснення за 4-нітроацетофеноном (табл. 3) пояснюється підвищенням швидкості його окиснення до відповідної кислоти бензойної, про що свідчать дані таблиці 2.

Отже, на підставі експериментальних даних запропоували схему окиснення 4-нітроетилбензену озonom в розчині кислоти оцтової (схема 1) [9,10].

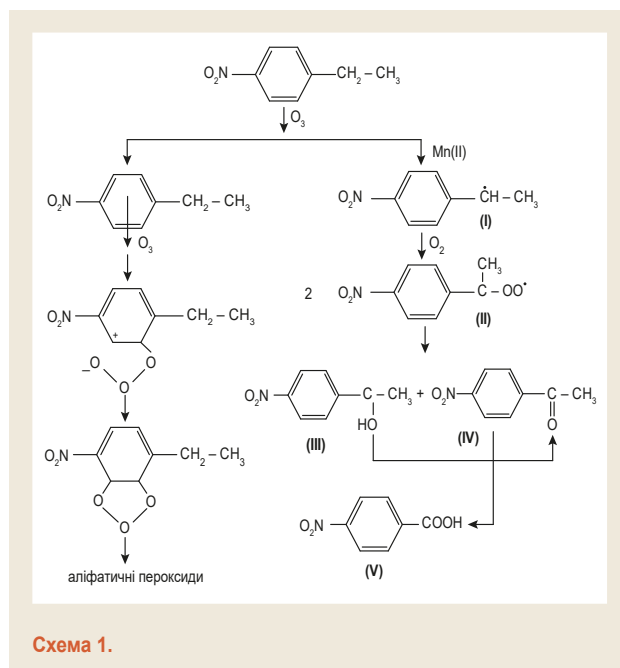
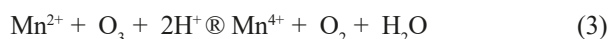


Схема 1.

## Обговорення

Селективність окиснення за етильною групою залежить від співвідношення швидкостей реакцій (2) і (3).



За даними, що наведені в таблиці 3, константа швидкості реакції озонолізу на порядок вища, ніж константа швидкості окиснення субстрату Mn<sup>4+</sup>. Для того, щоб залучити субстрат у бік окиснення за етильною групою (4), необхідно проводити реакцію в умовах підвищених концентрацій каталізатора (табл. 3). Отриманий за реакцією (4) манган (III) також може окиснювати субстрат за (5), в якій каталізатор відновлюватиметься до мангану (II), а далі знову окиснюватись за реакцією (3).



Згідно зі схемою 1, за температури 20 °C в умовах некаталітичного озонування 4-нітроетилбензену основним напрямом реакції є озоноліз ароматичного кільця, тільки 40 % субстрату окиснюється за етильною групою. В умовах каталізу манган (II) ацетатом озон витрачається передусім за реакцією (3) з утворенням активної форми каталізатора Mn<sup>4+</sup>, яка ініціює окиснення субстрату за етильною групою з утворенням бензильних радикалів (I, схема 1). В умовах окиснення озонкисневою сумішшю (I) далі перетворюються в пероксидні радикали (II, схема 1), які, найімовірніше [11], далі будуть рекомбінувати з утворенням спирту (III, схема 1) та кетону (IV, схема 1). В умовах дослідів 1-(4-нітрофеніл)етанол швидко пере-



творюється у 4-нітроацетофенон, і тому ідентифікується тільки як «сліди». За температури до 30 °С ароматичний кетон досить стійкий і накопичується в системі як головний продукт, але з підвищенням температури поступово перетворюється в кислоту 4-нітробензойну (V, *схема 1*).

## Висновки

1. Дослідили кінетику каталітичної реакції озону з 4-нітроетилбенzenом у розчині кислоти оцтової. З'ясували, що наявність у системі манган (II) ацетату запобігає руйнуванню ароматичного кільця, та основним напрямом стає окиснення за бічним ланцюгом з утворенням 98,5 % 4-нітроацетофенону.

2. Залучення до селективного окиснення субстрату відбувається переважно за його реакцією з окисненою формою мангану. Розглянули схему каталізу манган (II) ацетатом, що пояснює природу селективного окиснення 4-нітроетилбензену за стильною групою.

3. Визначили оптимальну температуру реакції окиснення субстрату до 4-нітроацетофенону – 20–30 °С. Її підвищення сприяє поглибленню процесу окиснення, і кетон починає перетворюватись на кислоту 4-нітробензойну.

4. За результатами дослідження розробили новий низькотемпературний метод синтезу 4-нітроацетофенону, який відрізняється високим виходом цільового продукту та м'якими умовами ведення процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи можуть бути основою для розробки технології синтезу 4-нітроацетофенону та його похідних.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля: «Розробка енерго- та ресурсозберігаючих технологій» (ДН-08-17, № держреєстрації 0117U000563).

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.  
Бушуєв А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

## Information about authors:

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

## Сведения об авторах:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.  
Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

## Список літератури



- [1] Майофис Л. С. Технология химико-фармацевтических препаратов. Ленинград: Медгиз, 1958. 538 с.
- [2] Пат. № 2518894 Россия, МПК C07C 201/12(2006.01). Способ получения пара-нитроацетофенона / Е. Ф. Панарин, А. Л. Шульцев. № 2012143013/04 ; заяв. 10.10.2012 ; опуб. 06.10.2014, бюл. № 5. 2 с. <http://www.freepatent.ru/patents/2518894>
- [3] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озонном. Луганск: ВНУ, 2009. 415 с.
- [4] p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. Pan, S. Li, M. Shu et al. Z. Zhao. *ScienceAsia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3 P. 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Ku Y., Ji Y. S., Chen H. W. Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water environment research*. 2008. Vol. 80, Iss. 1. P. 41-46. <https://doi.org/10.2175/106143007x220905>
- [6] Hwang K. C., Sagadevan A., Kundu P. The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chem*. 2019. Vol. 22. P. 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Разумовський С. Д., Галстян Г. А., Тюпало М. Ф. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками. Луганськ: СУДУ, 2000. 318 с.
- [8] Романовский Б. В. Основы химической кинетики. Москва: Издательство «Экзамен», 2006. 416 с.
- [9] Galstyan A., Galstyan G., Timoshyna L. Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry and Chemical Technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 3. P. 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [10] Bailey P. S. Ozonation in organic chemistry. Vol. 2. Nonolefinic Compounds. N.-Y. Academic Press, 1982. 497 p.
- [11] Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. Москва: Наука, 1965. 375 с.
- [12] Бушуєв А. С., Галстян А. Г., Котова В. В. Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуєну озонном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3. С. 324-329. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216168>

## References

- [1] Maiofis, L. S. (1958). *Tekhnologiya khimiko-farmatsevticheskikh preparatov* [Technology of chemical and pharmaceutical preparations]. Leningrad: Medgiz. [in Russian].
- [2] Panarin, E. F., & Shul'tsev A. L. (2014). *Sposob polucheniya para-nitroacetofenona* [Method of obtaining 4-nitroacetophenone]. Russian Federation Patent 2518894 RU. [in Russian]. <http://www.freepatent.ru/patents/2518894>
- [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] Pan, H., Li, S., Shu, M., Ye, Y., Cui, Q., & Zhixiang, Z. (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>
- [5] Ku, Y., Ji, Y. S., & Chen, H. W. (2008). Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water environment research*, 80(1), 41-46. <https://doi.org/10.2175/106143007x220905>
- [6] Hwang, K. C., Sagadevan, A., & Kundu, P. (2019). The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chem*, 22, 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Razumovskiy, S. D., Halstian, H. A., & Tyupalo M. F. (2000). *Ozon ta yoho reaktsii z alifatichnyimi spolukamy* [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]. Luhansk: SUDU. [in Ukrainian].
- [8] Romanovskii, B. V. (2006). *Osnovy khimicheskoi kinetiki* [Fundamentals of chemical kinetics]. Moscow: Ekzamen. [in Russian].
- [9] Galstyan, A., Galstyan, G., & Timoshyna, L. (2018). Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry and Chemical Technology*, 12(3), 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [10] Bailey, P. S. (1982). *Ozonation in organic chemistry*. Vol. 2. Nonolefinic Compounds. N.-Y.: Academic Press.
- [11] Emanuel', N. M., Denisov, E. T., & Maizus, Z. K. (1965). Tsepnyye reaktzii okisleniya uglevodov v zhidkoi faze [Chain reactions of oxidation of carbohydrates in the liquid phase]. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [12] Bushuiev, A. S., Halstian, A. H., & Kotova, V. V. (2020). Ridynnofazne okysnennia 2-khlortoluenu ozonom do 2-khlorbzenoinoi kysloty – napivproduktu dlia vyrobnytstva natrii dyklofenaku [Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 324-329. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216168>



# Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

A. A. Safonov <sup>\*B,C,D</sup>, I. S. Nosulenko <sup>A,C,D</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The process of studying free radicals began in the middle of the last century (the free radical theory of aging in 1956). Multiple studies have revealed the effect of free radicals on the cells of the body and the development of various diseases, such as diabetes, autoimmune diseases, diseases of the nervous system, and others. As a result, the term antioxidant has emerged, compounds that reduce and prevent the effects of free radicals. Most of the newly synthesized substances are studied for their antiradical properties. 1,2,4-Triazole derivatives are no exception, which has already proven themselves as biologically active compounds.

**The aim** of this work was the investigation antiradical activity among 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives.

**Materials and methods.** Previously synthesized 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives were used as test compounds. The research of antiradical activity was based on the interaction between 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) in vitro. DPPH is a stable free radical. The color of its alcoholic solutions were intense purple ( $\lambda_{max} = 517 \text{ nm}$ ). When DPPH interacted with compounds that were capable of scavenging free radicals, it produced products. These products are yellow in color and do not absorb light of the aforementioned wavelength. The study was carried out according to the method.

**Results.** The antiradical activity of 10 new 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied. Most of the test compounds show antiradical activity against DPPH. Compound 1 was the most active at a concentration of  $1 \times 10^{-3} \text{ M}$  and the antiradical effect was close to ascorbic acid.

**Conclusions.** The most active compound is 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, which in a concentration of  $1 \times 10^{-3} \text{ M}$  has an antiradical effect in 88.89 %. When reducing the concentration to  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ , also reduces the antiradical activity to 53.78 %. Some conclusions are drawn regarding the "structure – effect" dependence between 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives:

- the introduction of 4-fluorobenzylidene radical (compound 2) into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol molecule results in a slight decrease in activity;
- the introduction of 2-hydroxybenzylidene radical (compound 3) into initial molecule results a high antiradical effect, which hardly changes with decreasing concentration;
- transformation to 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-((R)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid has almost no effect on antiradical activity, except for compound 9 (the antiradical effect is reduce).

**Key words:** antiradical activity, triazoles, heterocyclic compounds.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 162–166**

## Антирадикальна активність нових похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

А. А. Сафонов, І. С. Носуленко

Вивчення вільних радикалів розпочалося в середині минулого сторіччя (вільнорадикальна теорія старіння, 1956 р.). Численні дослідження виявили вплив вільних радикалів на клітини організму та розвиток у результаті цього різних захворювань: цукрового діабету, аутоімунних захворювань, патологій нервової системи тощо. У зв'язку з цим з'явився такий термін, як антиоксиданти, на позначення сполук, що зменшують і запобігають впливові вільних радикалів. Більшість нових синтезованих речовин досліджують на наявність антирадикальних властивостей. Не є винятком похідні 1,2,4-тріазолу, що зарекомендували себе як біологічно активні сполуки.

**Мета роботи** – дослідження антирадикальної активності серед похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/230129>

UDC 615.281/.282.015:615.27.015.11

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.230129](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230129)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 162–166**

**Key words:** antiradical activity, triazoles, heterocyclic compounds.

\*E-mail: [8safonov@gmail.com](mailto:8safonov@gmail.com)

Received: 29.04.2021 // Revised: 06.05.2021 // Accepted: 11.05.2021

**Матеріали та методи.** Дослідили синтезовані раніше похідні 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Дослідження антирадикальної активності засноване на взаємодії похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (DPPH) *in vitro*. DPPH – стабільний вільний радикал. Колір його спиртових розчинів – інтенсивно-фіолетовий ( $\lambda_{\max} = 517$  нм). Коли DPPH взаємодіє зі сполуками, що здатні вловлювати вільні радикали, він утворює комплекси. Ці сполуки мають жовтий колір і не поглинають світло з названою довжиною хвилі. Дослідження виконали згідно з методикою.

**Результати.** Вивчили антирадикальну активність 10 нових сполук похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Більшість сполук виявляють антирадикальну активність щодо DPPH. Речовина 1 найбільш активна в концентрації  $1 \times 10^{-3}$  М, а її антирадикальний ефект близький до аскорбінової кислоти.

**Висновки.** Найактивніша сполука – 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол, який у концентрації  $1 \times 10^{-3}$  М характеризується протирадикальною дією 88,89 %. При зниженні концентрації до  $1 \times 10^{-4}$  М антирадикальна активність знижується до 53,78 %. Зробили висновки щодо залежності «структура – антирадикальний ефект»:

– введення 4-фторбензиліденового радикала (сполука 2) в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу призводить до незначного зниження активності;

– введення 2-гідроксibenзиліденового радикала (сполука 3) у вихідну молекулу спричиняє високий антирадикальний ефект, який майже не змінюється зі зменшенням концентрації;

– трансформація до 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-((R)аміно)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти майже не впливає на антирадикальну активність, крім сполуки 9 (антирадикальний ефект суттєво знижується).

**Ключові слова:** антирадикальна активність, 1,2,4-тріазол, гетероциклічні сполуки.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 162–166**

### Антирадикальная активность новых производных 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола

А. А. Сафонов, И. С. Носуленко

Процесс изучения свободных радикалов начался еще в середине прошлого века (свободнорадикальная теория старения, 1956 г.). Многочисленные исследования показали влияние свободных радикалов на клетки организма и развитие в результате этого различных заболеваний: сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, патологий нервной системы и др. В связи с этим появился такой термин, как антиоксиданты, для обозначения соединений, уменьшающих и предупреждающих воздействие свободных радикалов. Большинство новых синтезированных веществ исследуют на антирадикальные свойства. Производные 1,2,4-триазола, которые уже зарекомендовали себя как биологически активные соединения, – не исключение.

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

**Материалы и методы.** В качестве тестируемых соединений использовали синтезированные ранее производные 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Исследование антирадикальной активности основано на взаимодействии производных 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола с 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (DPPH) *in vitro*. DPPH – стабільний вільний радикал. Цвет его спиртовых растворов – интенсивно-фиолетовый ( $\lambda_{\max} = 517$  нм). Когда DPPH взаимодействует с соединениями, которые способны улавливать свободные радикалы, образуются комплексы. Эти соединения желтого цвета и не поглощают свет с данной длиной волны. Исследование проведено согласно методике.

**Результаты.** Изучено антирадикальное действие 10 новых соединений производных 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Большинство исследуемых соединений проявляют антирадикальную активность в отношении DPPH. Вещество 1 наиболее активно в концентрации  $1 \times 10^{-3}$  М, а его антирадикальный эффект близок к аскорбиновой кислоте.

**Выводы.** Самое активное соединение – 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиол, который в концентрации  $1 \times 10^{-3}$  М обладает антирадикальным действием 88,89 %. При снижении концентрации до  $1 \times 10^{-4}$  М антирадикальная активность снижается до 53,78 %. Сделаны выводы о зависимости «структура – антирадикальный эффект»:

– введение 4-фторбензиліденового радикала (соединение 2) в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіола приводит к незначительному снижению активности;

– введение 2-гідроксibenзиліденового радикала (соединение 3) в исходную молекулу приводит к высокому антирадикальному эффекту, который почти не меняется с уменьшением концентрации;

– трансформация до 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-((R)аміно)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)уксусної кислоти почти не влияет на антирадикальную активность, кроме соединения 9 (антирадикальный эффект значительно снижается).

**Ключевые слова:** антирадикальная активность, 1,2,4-триазол, гетероциклические соединения.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 162–166**

The process of studying free radicals began in the middle of the last century (the free radical theory of aging in 1956).

Multiple studies have revealed the effect of free radicals on the cells of the body and the development of various diseases,

such as diabetes, autoimmune diseases, diseases of the nervous system, and others.

The study of the effects of free radicals on living organisms is a very interesting topic for discussion. Most scientists and

doctors believe that in order to prolong the life of cells, it is necessary to reduce the number of free radicals in the human body. In this case, special compounds can help. As a result, the term antioxidant has emerged, compounds that reduce and prevent the effects of free radicals. Most of the newly synthesized substances are studied for their antiradical properties [1–3]. 1,2,4-Triazole derivatives are no exception [4], which have already proven themselves as biologically active compounds [5–10].

### Aim

The aim of this work was the investigate antiradical activity among 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives.

### Materials and methods

4-Amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives which previously synthesized were used as test compounds [11,12].

The research of antiradical activity was based on the interaction between 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) in vitro. DPPH is a stable free radical. The color of its alcoholic solutions is intense purple ( $\lambda_{\max} = 517 \text{ nm}$ ). When DPPH interacts with compounds that are capable of scavenging free radicals, it produces products. These substances are yellow in color and do not absorb light of the aforementioned wavelength. The study was carried out according to the method [13,14].

**Research methodology.** 2 ml of solution of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives in DMSO of corresponding concentration (2 mM, 0.2 mM, 0.01 mM, 0.02 mM, 0.002 mM) was mixed with 2 ml of 0.1 mM DPPH methanolic solution. Optical density ( $A_d$ ) was measured after incubating the resulting mixture at 25 °C for 30 minutes. The sample was obtained by mixing 2 ml of DMSO with 2 ml of 0.1 mm methanolic DPPH solution and determined the optical density simultaneously ( $AD_{DPPH}$ ).

Antiradical activity (ARA) was calculated by the next formula:

$$ARA\% = (A_{DPPH} - A_d) / A_{DPPH} \times 100 \%$$

In the case of a negative meaning, ARA in % was estimated at 0. Electronic balance “ANG 200C” (Poland) was used to weigh reagents and synthesized compounds. Optical density was measured with a ULAB 108UV spectrophotometer (China).

### Results

The antiradical activity of 10 new 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied. Most of the test compounds showed antiradical activity against DPPH. Compound 1 was the most active at a concentration of  $1 \times 10^{-3} \text{ M}$  and the antiradical effect was close to ascorbic acid (Table 1).

**Table 1.** The antiradical activity of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

Compound	Antiradical activity, %	
	$1 \times 10^{-3} \text{ M}$	$1 \times 10^{-4} \text{ M}$
Ascorbic acid	92.23	87.77
1	88.89	53.78
2	78.26	57.65
3	73.91	72.14
4	75.68	66.99
5	74.24	60.06
6	72.46	69.08
7	78.26	45.73
8	78.42	78.10
9	10.31	6.44
10	3.06	2.90

According to the results of the investigation, “structure – effect” dependence between 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was researched.

The most active compounds were substances 3 and 8 at a concentration of  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ . Thus, the best effect of (2-hydroxybenzylidene)amino and (thiophen-2-ylmethylene) amino radicals on antiradical activity.

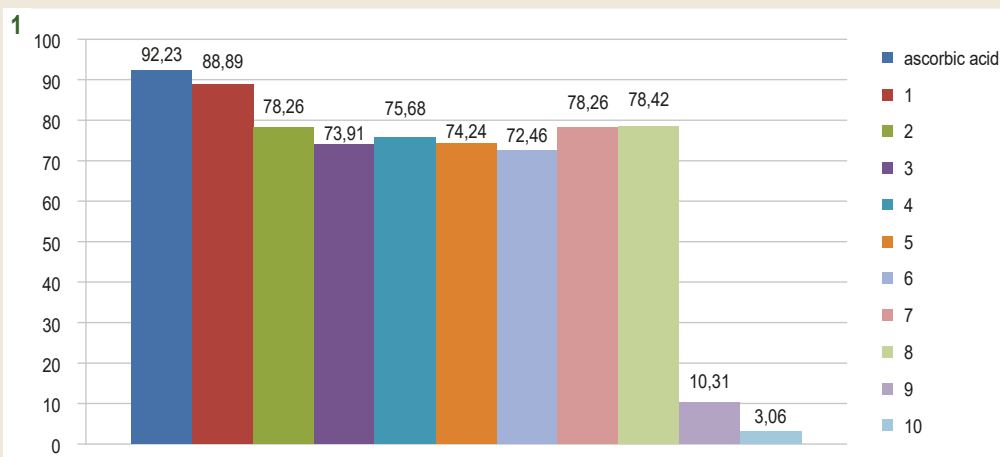
### Discussion

The antiradical effect of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied and “structure – effect” dependence were established. The most active compound was 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, which in a concentration of  $1 \times 10^{-3} \text{ M}$  had an antiradical effect in 88.89 %. When the concentration was reduced to  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ , the antiradical activity was reduced to 53.78 %. (Table 2).

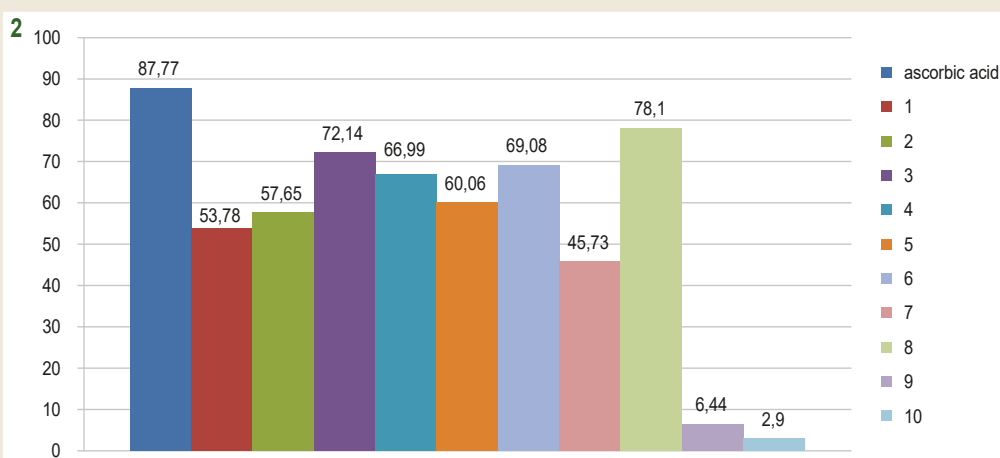
The adding of 4-fluorobenzylidene radical (compound 2) into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule was resulted in a slight decrease in activity (Fig. 1). Dilution of the solution to  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$  also was reduced the antiradical effect (Fig 2).

The same pattern was observed with the adding of thiophen-2-ylmethylene (compound 4) and 1-(4-aminophenyl) ethylidene (compound 5) radicals into the molecule 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. When the 2-hydroxybenzylidene radical (compound 3) was added into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule, a high antiradical effect was observed, which hardly changes with decreasing concentration. A similar dependence was shown by compound 8 (2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-((thiophen-2-ylmethylene) amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid), which showed an antiradical effect of 78.42 % ( $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) and 78.10 % ( $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) at appropriate concentrations.



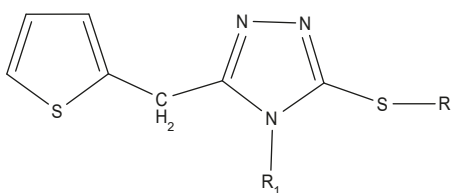


**Fig 1.** The antiradical activity of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives ( $1 \times 10^{-3}$  M).



**Fig 2.** The antiradical activity of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives ( $1 \times 10^{-4}$  M).

**Table 2.** "Structure – activity" dependence between 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives.



Sub-stance	R	R <sub>1</sub>	Anti-radical
1	H	NH <sub>2</sub>	↑↑↑
2	H	(4-fluorobenzylidene)amino	↑
3	H	(2-hydroxybenzylidene)amino	↑↑
4	H	(thiophen-2-ylmethylene)amino	↑
5	H	(1-(4-aminophenyl)ethylidene)amino	↑
6	CH <sub>2</sub> COOH	(4-fluorobenzylidene)amino	↑
7	CH <sub>2</sub> COOH	(2-hydroxybenzylidene)amino	↑
8	CH <sub>2</sub> COOH	(thiophen-2-ylmethylene)amino	↑↑
9	CH <sub>2</sub> COOH	(1-(4-aminophenyl)ethylidene)amino	↓
10	CH <sub>2</sub> COONa	NH <sub>2</sub>	↓

Transformation to 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4((R) amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid had almost no effect on antiradical activity, except for compound 9. In this case, the antiradical activity was significantly reduced.

Transformation to 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid salts reduced antiradical activity, which can be explained by blocking the carboxyl group.

## Conclusions

1. For 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives antiradical activity with stable free radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) in vitro was investigated. The most active compound was 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, which in a concentration of  $1 \times 10^{-3}$  M had an antiradical effect in 88.89 %. When reducing the concentration to  $1 \times 10^{-4}$  M, also reduced the antiradical activity to 53.78 %.

2. Some conclusions were drawn regarding the "structure – effect" dependence between 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives:

– the adding to 4-fluorobenzylidene radical (compound 2) into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol molecule resulted in a slight decrease in activity;

– the adding to 2-hydroxybenzylidene radical (compound 3) into initial molecule resulted a high antiradical effect, which hardly changed with decreasing concentration;  
 – transformation to 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-((R) amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid had almost no effect on antiradical activity, except for compound 9 (the antiradical effect is reduce).

#### Funding

The research is carried out within the SRW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, modification and study of the properties of 1,2,4-triazole derivatives in order to create an antimicrobial drug", state registration No. 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.

ORCID ID: [0000-0003-2861-1826](https://orcid.org/0000-0003-2861-1826)

Nosulenko I. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8725-7321](https://orcid.org/0000-0002-8725-7321)

#### Відомості про авторів:

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

Носуленко І. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології 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.

Носуленко И. С., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Kaplaushenko, A. H. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhnalnoho 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].
- [2] Kazunin, M. S., Voskoboynik, O. Y., Nosulenko, I. S., Berest, G. G., Kholodniak, S. V., Prymenko, B. O., & Kovalenko, S. I. (2020). Synthesis, antiradical, and antimicrobial activities of new pteridine-2, 4, 7-trione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(1), 268-280. <https://doi.org/10.1002/jhet.3774>
- [3] Kazunin, M. S., Voskoboynik, O. Y., Nosulenko, I. S., Berest, G. G., Sergeieva, T., Okovytyy, S., Karpenko, O. V., Priimenko, B. O., & Kovalenko, S. I. (2018). Synthesis, Tautomerism, and Antiradical Activity of Novel Pteridinetrione Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(4), 1033-1041. <https://doi.org/10.1002/jhet.3135>
- [4] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti solei 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)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]. <https://doi.org/10.24959/ubphj.16.7>
- [5] Shcherbyna, R. O., Kapelyanovych, Ye. V., Pruhlo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2014). Doslidzhennia aktoprotektonoi 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].
- [6] Murty, M. S. R., Ram, K. R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Rao, J. V., & Velatooru, L. R. (2012). Synthesis of new S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives bearing cyclic amine moiety as potent anticancer agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9(3), 276-281. <https://doi.org/10.2174/157018012799129882>
- [7] Can, N. O., Cevik, U. A., Saglik, B. N., Leven, S., Korkut, B., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z. A., & Koparal, A. S. (2017). Synthesis, Molecular Docking Studies, and Antifungal Activity Evaluation of New Benzimidazole-Triazoles as Potential Lanosterol 14 $\alpha$ -Demethylase Inhibitors. *Journal of Chemistry*, 2017.
- [8] 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>
- [9] Samelyuk, Yu. H., & Kaplaushenko, A. H. (2015). Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil, (3,4,5-trymetoksyfenil)-)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh tiopokhidnykh [Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-)-1,2,4-triazole-3-thiones and their thiode-derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 57-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [10] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., Kamyshny, O. M. (2015). Protymikrobna ta protyhyrbkova aktyvnist' pokhidnykh 3-(alkiltio)-4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1, 2, 4-triazoliv [Antibacterial and antifungal activity of derivatives 3-(alkylthio)-4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 67-70. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52625>
- [11] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvi pokhidnykh 4-amino-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv [Synthesis and physico-chemical properties of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives]. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia*, 42(1), 381-385. [in Ukrainian].
- [12] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., & Samura, T. O. (2015). Synthesis and physico-chemical properties of 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (4), 13-16. [in Ukrainian].
- [13] Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of food science and technology*, 48(4), 412-422. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0251-1>
- [14] Szabo, M. R., Idrjoiu, C., Chambre, D., & Lupea, A. X. (2007). Improved DPPH determination for antioxidant activity spectrophotometric assay. *Chemical Papers*, 61, 214-216. <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0022-7>



# Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів

О. А. Бігдан \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Активно застосовують похідні 1,2,4-тріазолу як компоненти під час створення нових ліків, засобів захисту рослин, полімерних матеріалів, антикорозійних засобів тощо. Хімічне моделювання заміщених 1,2,4-тріазолу шляхом уведення у структуру різних фармакофорів викликає чималий інтерес у науковців різних напрямів. Відомо, що деякі S-похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів мають протимікробну активність.

**Мета роботи** – проаналізувати залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

**Матеріали та методи.** Віртуальний скринінг сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of activity spectra for substances). Результати прогнозу програма надає як список назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) та відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1.

**Результати.** Проаналізувавши прогноз біологічної активності на білкові мішені з групи ферментів, зробили висновок: похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів активні щодо групи оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), що каталізують реакції окиснення, тобто перенесення електронів з однієї молекули (відновника, донора електронів) на іншу (окислювач, акцептор електронів).

Потенційно ці сполуки можуть мати антиоксидантну, антигіпоксичну активності.

**Висновки.** Прогноз біологічної активності показав, що тілопохідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів найбільш активні, можливий прояв протипухлинної, противірусної, антибактеріальної, діуретичної, актопротекторної та антиоксидатної активностей.

**Ключові слова:** бромфуран 1,2,4-тріазоли, прогноз біологічної активності, залежність «будова – дія».

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 167–172**

## Analysis of the relationship between the predicted biological activity and the chemical structure of S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols

O. A. Bigdan

1,2,4-Triazole derivatives are actively used as components in the development of new drugs, plant protection products, polymeric materials, anti-corrosion agents and etc. Chemical modeling of substituted 1,2,4-triazoles due to the introduction of different pharmacophores into the structure is very popular among scientists in various fields. Today it is known that some S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols have antimicrobial activity.

**The aim of the work** is to analyze the relationships between the predicted biological activity and the chemical structure of S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols.

**Materials and methods.** Virtual screening of compounds was performed using the computer program PASS (Prediction of activity spectra for substances). The results of the forecast were issued in the form of a list of names of probable types of activity with estimates of the probabilities of presence (Pa) and absence of each activity (Pi), which had values from 0 to 1.

**Results.** Analyzing the prediction of biological activity on protein targets from the group of enzymes, we can said that derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols were active in the group of oxyreductases (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), which catalyzed oxidation reactions, the transfer of electrons from one molecule (reducer, electron donor) to another (oxidant, electron acceptor).

These compounds can demonstrate antioxidant, antihypoxic activity.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/231189>

UDC 615.015.11:615.31792'367  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.231189](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.231189)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 167–172

Key words: bromfuran 1,2,4-triazoles, prediction of biological activity, dependence "structure – action".

\*E-mail: [abigdana@gmail.com](mailto:abigdana@gmail.com)

Received: 20.04.2021 // Revised: 04.05.2021 // Accepted: 12.05.2021

**Conclusions.** The conducted forecast of biological activity revealed that derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols are the most active and there is a probability to show antitumor, antiviral, antibacterial, diuretic, actoprotective, and antioxidant activity.

**Key words:** bromfuran 1,2,4-triazoles, prediction of biological activity, dependence "structure – action".

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 167–172**

### Анализ зависимости между прогнозируемой биологической активностью и химической структурой S-производных 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов

А. А. Бигдан

Активно применяют производные 1,2,4-триазола как компоненты при создании новых лекарств, средств защиты растений, полимерных материалов, антикоррозийных средств и др. Химическое моделирование замещенных 1,2,4-триазола за счёт введения в структуру различных фармакофор вызывает значительный интерес у ученых разных направлений. Известно, что некоторые S-производные 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов обладают противомикробной активностью.

**Цель работы** – проанализировать зависимости между прогнозируемой биологической активностью и химической структурой S-производных 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов.

**Материалы и методы.** Виртуальный скрининг соединений проведен с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of activity spectra for substances). Результаты прогноза программа представляет в виде списка названий вероятных видов активности с расчётными оценками вероятностей наличия (Pa) и отсутствия каждой активности (Pi), имеющих значение от 0 до 1.

**Результаты.** В результате анализа прогноза биологической активности на белковые мишени из группы ферментов сделали вывод: производные 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов активны к группе оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), катализируют реакции окисления, то есть перенос электронов из одной молекулы (восстановителя, донора электронов) на другую (окислитель, акцептор электронов). Потенциально данные соединения могут проявлять антиоксидантную, антигипоксическую активности.

**Выводы.** Прогноз биологической активности показал, что тиопроизводные 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов наиболее активны, есть вероятность проявления противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной, диуретической, актопротекторной и антиоксидантной активности.

**Ключевые слова:** бромфуран 1,2,4-триазолы, прогноз биологической активности, зависимость «строение – действие».

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 167–172**

1,2,4-триазолы – перспективний клас гетероциклічних сполук. Це твердження обґрунтовано у різних наукових публікаціях [1,2]. Активно застосовують похідні 1,2,4-триазолу як компоненти при створенні нових ліків, засобів захисту рослин, полімерних матеріалів, антикорозійних засобів тощо. Хімічне моделювання заміщених 1,2,4-триазолу шляхом уведення у структуру різних фармакофорів викликає чималий інтерес у науковців різних напрямів. Така стратегія створює сприятливі умови на шляху цілеспрямованого пошуку біологічно активних молекул із найменшими показниками токсичності, а впровадження у практику найперспективніших сполук однозначно доводить пріоритетність саме 1,2,4-триазолів у цьому напрямі [2]. Нині відомо, що деякі S-похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолів характеризуються протимікробною активністю та нескладні для синтезу [3,4].

Надзвичайно цікаво науково довести можливість наявності інших видів біологічної активності в названих похідних, а також встановити певні закономірності між хімічною структурою та біологічною активністю.

### Мета роботи

Проаналізувати залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолів.

### Матеріали і методи дослідження

Віртуальний скринінг сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of activity spectra for substances). Комп'ютерна система PASS за структурною формулою хімічної речовини прогнозує понад 1200 видів біологічної активності. Робота системи PASS заснована на аналізі залежності «структура – активність» для речовин із навчальної вибірки, що містить більш ніж 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу програма надає як список назв ймовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) та відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно за підвбірками активних і неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. Pa та Pi інтерпретують як оцінки міри належності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина Pa і чим менше величина Pi, тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

SwissTargetPrediction – вебінструмент, який працює з 2014 року і має на меті прогнозування найбільш ймовірних білкових мішеней для малих молекул. Прогнози базуються на принципі подібності шляхом зворотного скринінгу. Прогнози виконуються шляхом пошуку по-



**Таблиця 1.** Діапазон прогнозованої біологічної активності серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних

№	Види біологічної активності	Кількість сполук	Межі вірогідності наявності дії, Pa	Межі вірогідності відсутності дії, Pi
1	Протипухлинна	78	0,592–0,913	0,001–0,124
2	Антибактеріальна	93	0,414–0,912	0,003–0,088
3	Актопротекторна	54	0,568–0,626	0,004–0,124
4	Антиоксидантна	27	0,540–0,630	0,023–0,063
5	Фунгіцидна	104	0,432–0,688	0,006–0,062
6	Діуретична	86	0,304–0,593	0,011–0,047

дібних молекул у 2D та 3D-конформаціях у базі з 376 342 сполук, що експериментально активні на розширеному наборі 3068 високомолекулярних білкових мішеней. Потенціал сумісності дає змогу прямо прогнозувати з високою точністю будь-яку вхідну молекулу до проєктування лікарських засобів за допомогою цього методу, розробленого Швейцарським інститутом біоінформатики (SIB).

На початку дослідження обрали стратегію аналізу прогнозування можливих видів біологічної активності вперше синтезованих 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних [3,4]. Виконали фільтр фізико-хімічних характеристик створеної нами бібліотеки низькомолекулярних органічних сполук 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їхніх похідних (1215 од.) за допомогою ADME-фільтрів, що є важливими для біодоступності. Після фільтрації за критеріями Ліпінського (Lipinski «rule of 5») та інших чотирьох фільтрів обрали майже 275 сполук, що можуть мати потенційну високу біологічну активність із низькою токсичністю [5].

На сучасному етапі розвитку органічної хімії відомо чимало основних синтетичних підходів до синтезу 1,2,4-тріазолу, який має високу біологічну активність: антибактеріальну [6], фунгіцидну [7], протизапальну [8], протиракову [9], противірусну [10], протималярійну [11] і багато інших. Відомо, що модифікація азольних гетероциклів призводить до підвищення ефективності та зниження токсичності.

Пірольна, піразольна, індольна та пуринова системи становлять клас внутрішньоклітинних компонентів, який передбачає метаболічний шлях синтезу нуклеїнових кислот і множинність біохімічних реакцій за їхньою участю [12–14] з широким спектром фармакологічних властивостей, включаючи антибактеріальну [15], протипухлинну [16] та противірусну [17] активності. Об'єднання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів – гетероциклічної системи й азольного гетероциклу – може призвести до одержання сполук, що мають широкий спектр біологічної активності.

**Експериментальна частина.** Комп'ютерний прогноз біологічної активності за допомогою інтернет-версії програми PASS показав, що перспективнішими є тіопохідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів [18,19].

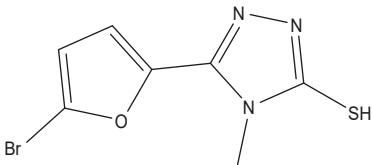
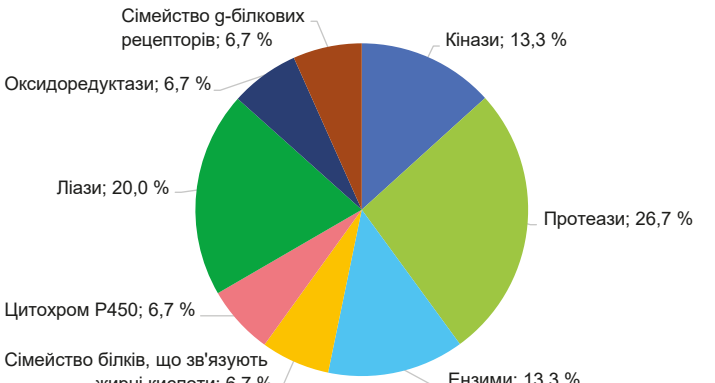
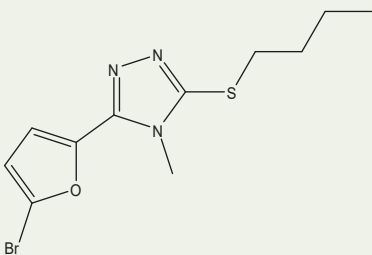

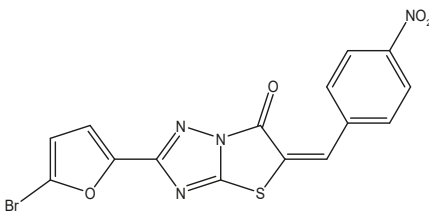

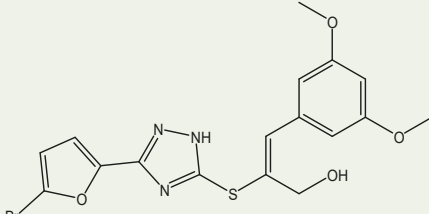

За даними комп'ютерного прогнозу, є ймовірність прояву протипухлинної, противірусної, антибактеріальної, діуретичної, актопротекторної та антиоксидантної активностей. Сполуки синтезували та описали в попередніх публікаціях [3,4]. Результати комп'ютерного прогнозу біологічної активності серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних наведені в таблиці 1.

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

Похідні 1,2,4-тріазолу та представлених гетероциклів широко відомі як антибактеріальні, фунгіцидні й антипротозойні препарати, тому цікаво визначити та проаналізувати сполуки, що характеризуються високою антибактеріальною активністю, оскільки вона, найімовірніше, буде властива для натрієвих солей оцтової кислоти, а також для натрієвих солей пропанової кислоти. Відомо, що найбільш активні в біологічному аспекті ті сполуки, розміри молекул яких забезпечують оптимальну біологічну доступність. Найбільш перспективними у цьому сенсі є солі та естери: солі – внаслідок особливостей своєї фармакокінетики (хороша дисоціація, швидка всмоктуваність), а естери з низькомолекулярними спиртовими залишками – через відносно міцний естерний зв'язок і хорошу проникність усередину клітини [18–20].

Використання SwissTargetPrediction дало змогу точно спрогнозувати цілі біологічно активних молекул похідних у ряду 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів на основі комбінації 2D і 3D показників подібності з відомими лігандами. Прогнозування здійснили на мішенях

**Таблиця 2.** Цільові класи біологічної активності серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів, серед найбільш активних сполук

№	Загальна структура сполук, їхні класи	Діаграма цільових класів похідних
1		
2		
3		
4		

людського організму з картографуванням передбачень за гомологією всередині виду та різноманітними ферментами. Результати прогнозу біологічної активності у SwissTargetPrediction серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних наведені в таблиці 2.

## Результати

Аналізуючи прогноз біологічної активності на білкові мішені з групи ферментів, визначили: похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів активні до групи оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), які каталізують реакції окиснення, тобто перенесення електронів з однієї молекули (відновника, донора електронів) на іншу (окислювач, акцептор електронів).

Потенційно ці сполуки можуть мати антиоксидантну, антигіпоксичну активності тощо.

## Обговорення

Активність сполуки може каталізуватися ферментом цитохром P450, до якого проявляють активність сполуки, і бути в основі окиснювального гідроксилювання багатьох гідрофобних субстратів екзогенного й ендогенного походження (мікросомальне окиснення). Також сполуки мають активність до інгібування ангіотензинперетворювального ферменту, який є важливим елементом ренін-ангіотензинової системи – регулятора артеріального тиску у кровоносній судині ссавців, зокрема людини.

Похідні, що мають фуранове кільце, потенційно проявляють високу активність до інгібування білка транстиретину. Мутації в гені TTR призводять до появи ненормального транстиретину, який накопичується та викликає ураження периферичної нервової системи. Носії мутації мають спадкову амілоїдну полінейропатію, сполуки можуть потенційно пригнічувати експресію транстиретину та полегшувати низку симптомів у хворих.

У поєднанні з 1,2,4-тріазолом може проявляти високу інгібувальну активність проти ацетилхолінестерази – ферменту, що міститься в синапсах і каталізує гідроліз нейромедіатора ацетилхоліну до холіну та залишку оцтової кислоти. Реакція, що каталізується ацетилхолінестеразою, необхідна для дезактивації ацетилхоліну та переходу клітини-мішені у стан спокою.

Варто відзначити, що сполуки мають високу активність до білка-ферменту TBXAS1 (Thromboxane A synthase 1). Інгібування лужної фосфатази дасть змогу поліпшити метаболізм жирних кислот, біосинтез і метаболізм ліпідів, біосинтез жирних кислот, біосинтез і метаболізм простагландинів і легший перебіг захворювань – холестази, що викликаний обструкцією внутрішньо- або позапечінкових жовчних протоків.

## Висновки

1. Комп'ютерний прогноз біологічної активності показав, що найактивнішими є тіопохідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Можливий прояв протипухлинної, протівірусної, антибактеріальної, діуретичної, актопротекторної та антиоксидантної активностей.

2. Використання SwissTargetPrediction дало змогу точно спрогнозувати цілі біологічно активних молекул похідних у ряду 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів на основі комбінації 2D і 3D дескрипторів. Виявили, що вони активні до групи оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), інгібування ангіотензинперетворювального ферменту, транстиретину, ацетилхолінестерази, тромбоксану А синтетази.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0003-1611-7978](https://orcid.org/0000-0003-1611-7978)

## Information about author:

Bigdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 42-48.
- [2] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзамічених 1,2,4-тріазол-3-тіолів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.
- [3] Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols / V. Zazharskyi, M. Parchenko, V. Parchenko et al. *Питання хімії та хімічної технології*. 2020. N 6. P. 50-58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- [4] Synthesis, structure, physicochemical properties and antibacterial activity of 1,2,4-triazoles-3-thiols and furan derivatives / V. Zazharskyi, M. Parchenko, T. Fotina et al. *Питання хімії та хімічної технології*. 2019. N 6. P. 74-82. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-127-6-74-82>
- [5] Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. *Advanced drug delivery reviews*. 2001. Vol. 46, Iss. 1-3. P. 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- [6] Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives / F. Gao, T. Wang, J. Xiao, G. Huang. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 173. P. 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
- [7] Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles / L. K. Kummari, M. S. Butler, E. Furlong et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 20. P. 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>

- [8] Küçükgülzel Ş. G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [9] Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene / A. H. Sharba, R. H. Al-Bayati, M. Aouad, N. Rezki. *Molecules*. 2005. Vol. 10, Iss. 9. P. 1161-1168. <https://doi.org/10.3390/10091161>
- [10] Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues / A. F. Marques, D. Esser, P. J. Rosenthal et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2013. Vol. 21, Iss. 13. P. 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [11] Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization / L. Hessle, K. A. Johnson, H. C. Anderson et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. Vol. 99, Iss. 14. P. 9445-9449. <https://doi.org/10.1073/pnas.142063399>
- [12] Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a] pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / K. A. Ali, E. A. Ragab, T. A. Farghaly, M. M. Abdalla. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2011. Vol. 68, Iss. 2. P.237-247.
- [13] Di Virgilio F. Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer research*. 2012. Vol. 72, Iss. 21. P. 5441-5447. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1600>
- [14] Raper E. S. Complexes of heterocyclic thionates. Part 1. Complexes of monodentate and chelating ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier, 1996. P. 199-255. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(95\)01233-8](https://doi.org/10.1016/0010-8545(95)01233-8)
- [15] Amir M., Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2004. Vol. 39, Iss. 6. P. 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [16] PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R. K. Goel, D. Singh, A. Lagunin, V. Poroikov. *Medicinal Chemistry Research*. 2011. Vol. 20. P. 1509-1514. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9398-y>
- [17] QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov. *Molecular informatics*. 2011. Vol. 30, Iss. 2-3. P. 241-250. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
- [18] PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov. *Bioinformatics*. 2000. Vol. 16, Iss. 8. P. 747-748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
- [19] Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [20] Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information / I. Sushko, S. Novotarskyi, R. Körner et al. *Journal of computer-aided molecular design*. 2011. Vol. 25, Iss. 6. P. 533-554. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9440-2>
- [5] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- [6] Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
- [7] Kummari, L. K., Butler, M. S., Furlong, E., Blundell, R., Nouwens, A., Silva, A. B., Kappler, U., Fraser, J. A., Kobe, B., Cooper, M. A., & Robertson, A. (2018). Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(20), 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [8] Küçükgülzel, Ş. G., & Çıkla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [9] Sharba, A. H., Al-Bayati, R. H., Aouad, M., & Rezki, N. (2005). Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene. *Molecules*, 10(9), 1161-1168. <https://doi.org/10.3390/10091161>
- [10] Marques, A. F., Esser, D., Rosenthal, P. J., Kassack, M. U., & Lima, L. M. (2013). Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(13), 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [11] Hessle, L., Johnson, K. A., Anderson, H. C., Narisawa, S., Sali, A., Goding, J. W., Terkeltaub, R., & Millan, J. L. (2002). Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(14), 9445-9449. <https://doi.org/10.1073/pnas.142063399>
- [12] Ali, K. A., Ragab, E. A., Farghaly, T. A., & Abdalla, M. M. (2011). Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a] pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents. *Acta poloniae pharmaceutica*, 68(2), 237-247.
- [13] Di Virgilio F. (2012). Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer research*, 72(21), 5441-5447. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1600>
- [14] Raper, E. S. (1996). Complexes of heterocyclic thionates. Part 1. Complexes of monodentate and chelating ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(95\)01233-8](https://doi.org/10.1016/0010-8545(95)01233-8)
- [15] Amir, M., & Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 39(6), 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [16] Goel, R. K., Singh, D., Lagunin, A., & Poroikov, V. (2011). PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 1509-1514. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9398-y>
- [17] Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular informatics*, 30(2-3), 241-250. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
- [18] Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*, 16(8), 747-748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
- [19] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [20] Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A. K., Rupp, M., Teetz, W., Brandmaier, S., Abdelaziz, A., Prokopenko, V. V., Tanchuk, V. Y., Todeschini, R., Varnek, A., Marcou, G., Ertl, P., Potemkin, V., Grishina, M., Gasteiger, J., Schwab, C., Baskin, I. I., Palyulin, V. A., ... Tetko, I. V. (2011). Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *Journal of computer-aided molecular design*, 25(6), 533-554. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9440-2>





# Search for antibacterial activity in a number of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Yu. V. Karpenko<sup>ID</sup>\*A-E, O. I. Panasenکو<sup>ID</sup>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 relevance of the study of 1,2,4-triazole derivatives with pyrimidine fragment is due to the synthesis of potential broad-spectrum antibacterial drugs, low molecular weight inducers of interferon, and antitumor agents, search for molecular descriptors of their structure, important for establishing patterns “structure – biological activity”.

**The aim of the work** is a computer search for the antibacterial action of new hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine fragment in relation to 5 test cultures, to establish the dependence of “structure – action”.

**Materials and methods.** For an in-depth study of the antibacterial activity of derivatives of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol hybrids with a pyrimidine fragment, 4 test cultures of museum strains of gram-positive, gram-negative bacteria and one species of fungi were selected. *In silico* studies were performed using regression and classification QSAR models.

**Results.** Derivatives of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol hybrids with a pyrimidine moiety showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms (*E. coli*, *P. aeruginosa*). The obtained experimental results allowed to establish not only the role of the main structural features of the compounds in the manifestation of antimicrobial properties, but also to evaluate the effectiveness of the created classification and regression QSAR models. Based on the presented parameters for individual predictive QSAR models, it is possible to conclude about the effectiveness, stability and feasibility of using these models to search for new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as promising antimicrobial agents.

**Conclusions.** It was found that the studied derivatives of hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine fragment showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms. The developed QSAR classification models based on the percentage of correctly predicted compounds (70 %) are the most effective in comparison with regression (50 %) for the search for new antimicrobial agents in a number of derivatives of hybrids 1,2,4 triazole-3(2H)-thiol with pyrimidine fragment .

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrimidines, antibacterial activity, QSAR.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 173–178**

## Пошук антибактеріальної активності в ряду нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів

Ю. В. Карпенко, О. І. Панасенко

Актуальність дослідження похідних 1,2,4-тріазолу з піримідиновим фрагментом зумовлена синтезом потенційних антибактеріальних лікарських препаратів широкого спектра дії, низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних агентів, пошуком молекулярних дескрипторів їхньої структури, важливих для встановлення закономірностей «структура – біологічна активність».

**Мета роботи** – комп’ютерний пошук антибактеріальної дії нових гібридів 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолів із піримідиновим фрагментом щодо 5 тест-культур, встановити залежність «структура – дія».

**Матеріали та методи.** Для поглибленого вивчення антибактеріальної дії похідних гібридів 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолу з піримідиновим фрагментом обрали 4 тест-культури музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та один вид грибів. *In silico* дослідження виконували за допомогою регресійних і класифікаційних QSAR-моделей.

**Результати.** Похідні гібридів 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолу з піримідиновим фрагментом показали високу антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli*, *P. aeruginosa*). Експериментальні результати дали можливість не тільки встановити роль основних структурних особливостей сполук у прояві антимікробних властивостей, але й оцінити ефективність створених класифікаційних і регресійних QSAR моделей. На підставі наведених параметрів для індивідуальних QSAR моделей для прогнозу можна зробити висновок про ефективність, стабільність, доцільність використання цих моделей для пошуку нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів як перспективних антимікробних агентів.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/234565>

UDC 547.792:853:615.281.9.015.11

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.234565](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234565)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 173–178**

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrimidines, antibacterial activity, QSAR.

\*E-mail: [karpenko.y.v@gmail.com](mailto:karpenko.y.v@gmail.com)

Received: 12.04.2021 // Revised: 23.04.2021 // Accepted: 05.05.2021

**Висновки.** Встановили, що досліджувані похідні гібриди 1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіолу з піримідиновим фрагментом показали високу антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів. Розроблені класифікаційні QSAR моделі за показником відсотка правильно прогнозованих сполук (70 %) вважаємо найефективнішими порівняно з регресійними (50 %) для пошуку нових антимікробних агентів у ряду похідних гібридів 1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіолу з піримідиновим фрагментом.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, піримідин, антибактеріальна активність, класифікаційні QSAR моделі, регресійні QSAR моделі.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 173–178**

### Поиск антибактериальной активности в ряду новых S-производных (1,2,4-триазол-3(2*H*)-ил)метилтиопиримидинов

Ю. В. Карпенко, А. И. Панасенко

Актуальность исследования производных 1,2,4-триазола с пиримидиновым фрагментом обусловлена синтезом потенциальных антибактериальных лекарственных препаратов широкого спектра действия, низкомолекулярных индукторов интерферона и противоопухолевых агентов, поиском молекулярных дескрипторов их структуры, важных для установления закономерностей «структура – биологическая активность».

**Цель работы** – компьютерный поиск антибактериального действия новых гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиолов с пиримидиновым фрагментом относительно 5 тест-культур, установить зависимость «структура – действие».

**Материалы и методы.** Для углубленного изучения антибактериального действия производных гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом отобрали 4 тест-культуры музейных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий и один вид грибов. *In silico* исследования проведены с помощью регрессионных и классификационных QSAR-моделей.

**Результаты.** Производные гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом показали высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *P. aeruginosa*). Экспериментальные результаты позволили не только установить роль основных структурных особенностей соединений в проявлении антимикробных свойств, но и оценить эффективность созданных классификационных и регрессионных QSAR моделей. На основе представленных параметров для индивидуальных прогнозирующих QSAR моделей можно сделать вывод об эффективности, стабильности и целесообразности использования данных моделей для поиска новых S-производных (1,2,4-триазол-3(2*H*)-ил)метилтиопиримидинов как перспективных антимикробных агентов.

**Выводы.** Установили, что исследуемые производные гибриды 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом показали высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Разработанные классификационные QSAR модели с показателем процента верно прогнозируемых соединений (70 %) представляются наиболее эффективными по сравнению с регрессионными (50 %) для поиска новых антимикробных агентов в ряду производных гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, пиримидин, антибактериальная активность, классификационные QSAR модели, регрессионные QSAR модели.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 173–178**

1,2,4-Triazole nucleus is a very interesting azole heterocycle and compounds of its chemical transformation find various biological, pharmaceutical and clinical applications.

At the present stage of development of organic chemistry, many basic synthetic approaches to the synthesis of 1,2,4-triazole [1,2], which exhibits a high antibacterial [3], fungicidal [4] activity. To date, it is known that modification of azole heterocycles leads to increased efficiency and reduced toxicity.

1,2,4-Triazole derivatives are widely known as antibacterial, fungicidal and antiprotozoal drugs, so it is interesting to select and analyze compounds with high antibacterial activity.

It is known that the most biologically active are those compounds whose molecule sizes provide them with optimal bioavailability. In this regard, the most promising salts and esters. Salts – due to the peculiarities of its pharmacokinetics (good dissociation, rapid absorption), and esters with low molecular weight alcohol residues – due to the relatively strong ester bond and good permeability to the cell.

The relevance of the study of 1,2,4-triazole derivatives with pyrimidine fragment is due to the synthesis of potential broad-spectrum antibacterial drugs, low molecular weight inducers of interferon and antitumor agents, search for mole-

cular descriptors of their structure, important for establishing patterns “structure – biological activity”.

#### Aim

The aim of the work is a computer search for the antibacterial action of new hybrids of 1,2,4-triazole-3(2*H*)-thiols with a pyrimidine fragment in relation to 4 test cultures, to establish the dependence of “structure – action”.

#### Materials and methods

To create predictive QSAR models, individual samples of 1,2,4-triazole derivatives were formed, the main number of which were 1,2,4-triazole-3(2*H*)-thiol derivatives, and entered into the OCHEM server database [https://ochem.eu/] in Excel format [5]. Sets of experimental data included 110 structures of inhibitors *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*. The k-Nearest Neighbor Method (k-NN) was used to construct QSAR regression models. Classification models were built using the method of random forest (WEKA-RF, Random Forest). To calculate the molecular descriptors used 6 software packages that combine both

**Table 1.** Parameters of QSAR classification models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Parameter models	Sample activity models of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as culture inhibitors			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Number of descriptors	146	209	220	191
Precision (active)	0.86	0.82	0.82	0.78
Precision (inactive)	0.90	0.85	0.81	0.80
Sensitivity	0.90	0.83	0.79	0.69
Specificity	0.86	0.84	0.84	0.87
Accuracy, %	88.0 ± 4.0	83.0 ± 3.0	82.0 ± 4.0	80.0 ± 5.0

**Precision (active):** the accuracy of predicting compounds as active; **Precision (inactive):** the accuracy of predicting compounds as inactive; **Sensitivity:** sensitivity for the active class; **Specificity:** specificity for the inactive class; **Accuracy:** the percentage of correctly classified compounds.

**Table 2.** Parameters of regression consensus QSAR models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Parameter models	Sample activity models of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as inhibitors of microbial cultures			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Number of descriptors	246	276	283	262
q <sup>2</sup>	0.91 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.84 ± 0.04
R <sup>2</sup>	0.91 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.84 ± 0.04
RMSE	0.26 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.05
MAE	0.18 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.30 ± 0.03

**q<sup>2</sup>:** coefficient of cross-estimation; **R<sup>2</sup>:** square of the correlation coefficient; **RMSE:** standard error of the forecast; **MAE:** the average absolute error.

simple descriptors for counting chemical groups, and descriptors of a wide range of possibilities for counting chemical structures, such as: ALOGPS, E-State, ADRIANA. Code, Dragon V6.0, Chemaxon, Inductive descriptors, available on the OCHEM server.

Classification quality was assessed by statistical indicators – total accuracy as a percentage of correctly classified compounds (total accuracy), prediction accuracy for active and inactive compounds (precision), and class efficiency rates (class hit rate). The predictive power of QSAR regression models was estimated using a cross-estimation factor q<sup>2</sup>.

## Results

Development of QSAR models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines. Classification and regression predictive QSAR models of antimicrobial activity of inhibitors *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* were created according to MIC indicators. Training samples were formed by [6–10].

When creating QSAR classification models, MIC values were divided into two conditional groups in a ratio of approximately 1:1 for bacteria, where 50 % of all compounds were considered active and 50 % inactive and in a ratio of 1.0:1.5 for the fungus *C. albicans* where 40 % of all compounds considered active and 60 % inactive.

Statistical parameters of the created individual QSAR classification models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines against the studied cultures are presented in Table 1.

The percentage of correctly classified compounds in relation to all microbial cultures (total accuracy) was 80–88%, which indicates the high predictive power of the constructed QSAR classification models.

Statistical coefficients of the developed regression consensus QSAR models for predicting the activity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines against the studied microorganisms are presented in Table 2 and graphically shown in Fig. 1–4.

Antimicrobial activity, represented as MIC, was transformed into log (1/MIC) and used as a dependent variable to build QSAR models.

This conclusion is confirmed by the graphical results (Fig. 1–4) of the established ratio of experimental values of log (1/MIC) and predicted values of log (1/MIC) activity, the value of which for most compounds (90 %) is within 1 log (1/MIC).

Prediction of antimicrobial activity of synthesized S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines according to QSAR classification models. The created QSAR classification models were used to predict the “class” of antimicrobial activity of the synthesized compounds by the criterion of “active” and “inactive”. The results of the prediction by classification models are given in Table 3.

According to table 3 almost 90 % of compounds according to the classification models of activity are provided as active.

Prediction of antimicrobial activity of synthesized S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines according to regression QSAR models. General prognosis of

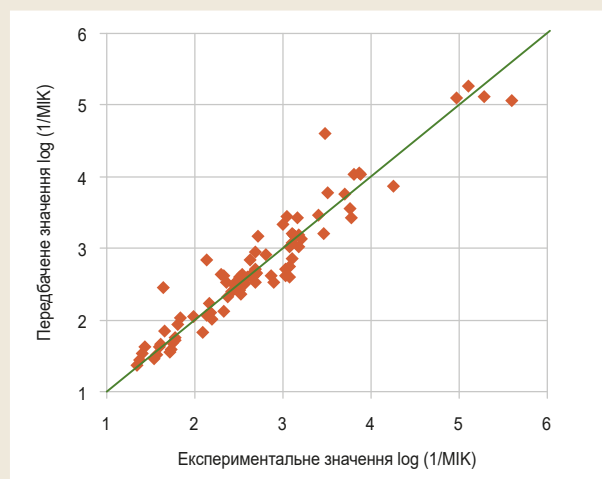


Fig. 1. Distribution of experimental and predicted log values (1/MIC) for inhibitors of *P. aeruginosa*.

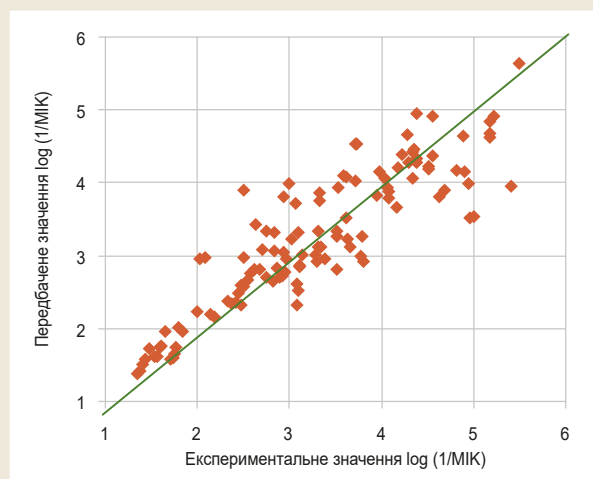


Fig. 2. Distribution of experimental and predicted log values (1/MIC) for *E. coli* inhibitors.

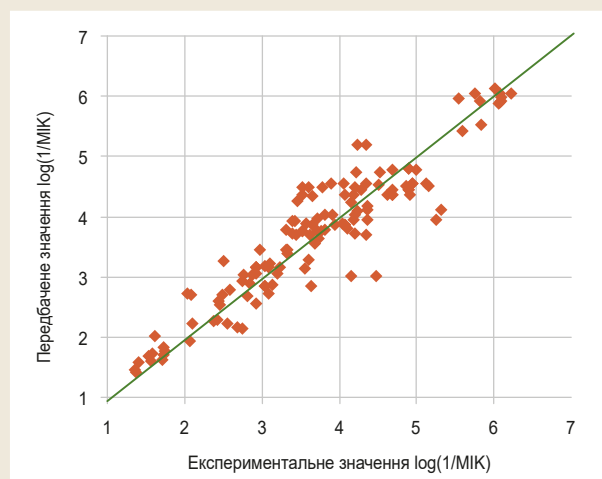


Fig. 3. Distribution of experimental and predicted log values (1/MIC) for *S. aureus* inhibitors.

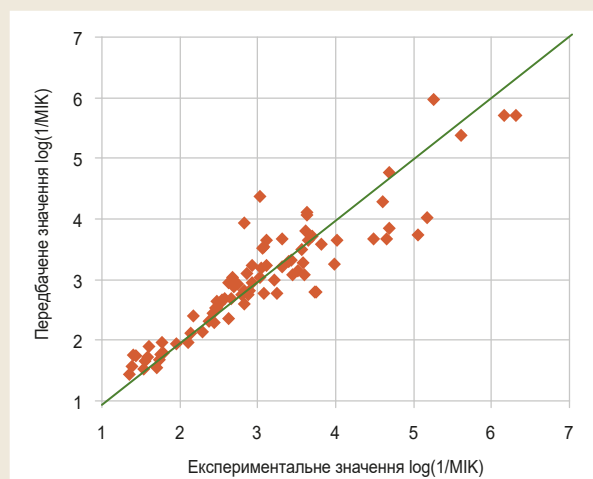


Fig. 4. Distribution of experimental and predicted values of log (1/MIC) for inhibitors of *C. albicans*.

Table 3. Prediction of antimicrobial activity of the studied Sderivatives (1,2,4triazole-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines according to QSAR classification models

№	Prediction of the activity inhibitors of microbial cultures			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2.2	+	+	+	+
2.3	+	-	+	+
2.4	+	-	+	+
2.7	+	-	+	+
2.9	+	+	+	+
2.10	+	+	+	+
2.11	+	-	+	+
2.12	+	-	+	+
2.13	+	-	+	+
2.14	+	-	+	+
2.15	+	-	+	+
2.16	+	-	+	+



Cont. of table 3.

№	Prediction of the activity inhibitors of microbial cultures			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2.17	+	–	+	+
2.18	+	–	+	+
2.19	+	–	+	+
2.20	+	–	–	+
2.21	+	–	–	+
2.22	+	–	–	+
2.23	+	+	–	+
2.24	+	+	–	+

+: compound intended as active; –: the compound is intended to be inactive.

**Table 4.** The results of the prediction of the activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines by regression QSAR models, log(1/MIC)

№	Prediction of the activity inhibitors of microbial cultures			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
2.2	1.92 ± 0.27	2.65 ± 0.47	4.80 ± 0.66	1.19 ± 0.41
2.3	1.91 ± 0.18	2.61 ± 0.31	4.29 ± 0.16	1.77 ± 0.23
2.4	2.17 ± 0.12	3.09 ± 0.08	4.62 ± 0.38	2.16 ± 0.21
2.7	3.30 ± 1.42	3.53 ± 0.83	4.50 ± 1.52	1.73 ± 1.53
2.9	2.68 ± 0.09	4.36 ± 0.12	5.12 ± 0.27	2.39 ± 0.23
2.10	3.11 ± 0.34	4.76 ± 0.22	5.43 ± 0.37	2.68 ± 0.32
2.11	3.70 ± 0.76	4.30 ± 0.23	5.65 ± 0.59	2.88 ± 0.62
2.12	3.14 ± 0.35	4.80 ± 0.20	5.44 ± 0.36	2.75 ± 0.33
2.13	3.20 ± 0.45	4.88 ± 0.31	5.22 ± 0.53	2.96 ± 0.39
2.14	2.85 ± 0.11	4.80 ± 0.12	5.29 ± 0.20	2.63 ± 0.21
2.15	2.68 ± 0.09	4.36 ± 0.12	5.12 ± 0.27	2.39 ± 0.23
2.16	3.20 ± 0.45	4.88 ± 0.31	5.22 ± 0.53	2.96 ± 0.39
2.17	2.16 ± 0.11	3.10 ± 0.14	4.74 ± 0.22	2.16 ± 0.23
2.18	2.97 ± 0.19	4.52 ± 0.06	5.26 ± 0.22	2.34 ± 0.13
2.19	2.70 ± 0.28	3.95 ± 0.16	5.35 ± 0.40	2.28 ± 0.32
2.20	3.14 ± 0.35	4.80 ± 0.21	5.44 ± 0.36	2.75 ± 0.33
2.21	3.19 ± 0.39	4.88 ± 0.24	5.38 ± 0.39	2.76 ± 0.32
2.22	3.18 ± 0.43	4.94 ± 0.18	5.29 ± 0.45	2.84 ± 0.36
2.23	3.20 ± 0.45	4.88 ± 0.31	5.22 ± 0.53	2.96 ± 0.39
2.24	2.87 ± 0.11	4.80 ± 0.12	5.29 ± 0.20	2.63 ± 0.21

the activity of the synthesized S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as inhibitors *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans* according to all constructed regression QSAR models are presented in *Table 4*.

## Discussion

Based on the presented parameters for individual predictive QSAR models (*Table 2*), we can conclude about the efficiency, stability and feasibility of using these models to search

for new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as promising antimicrobial agents. This is evidenced by the high value of the cross-estimation coefficient –  $q^2$ , determined for all consensus models in the range of 0.84–0.91 and the optimal range of values of the standard error of the forecast – RMSE 0.26–0.48.

The use of regression QSAR models to predict the antimicrobial activity of the compounds allowed to divide them into 4 conditional groups by activity value (MIC) in the range of

10  $\mu\text{mol}$ , 100  $\mu\text{mol}$ , 1000  $\mu\text{mol}$  and 10000  $\mu\text{mol}$ . Moreover, for each type of microorganism there was a different level of predicted activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl methyl)thiopyrimidines.

The obtained experimental results allowed to establish not only the role of the main structural features of the compounds in the manifestation of antimicrobial properties, but also to evaluate the effectiveness of the created classification and regression QSAR models.

Developed QSAR classification models based on the percentage of correctly predicted compounds (70 %) are the most effective compared to regression (50 %) for the search for new antimicrobial agents in a number of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl methyl)thiopyrimidines.

## Conclusions

1. It was found that the studied derivatives of hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine moiety showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms.

2. The developed QSAR classification models based on the percentage of correctly predicted compounds (70 %) are the most effective in comparison with regression (50 %) for the search for new antimicrobial agents in a number of derivatives of hybrids 1,2,4 triazole-3(2H)-thiol with pyrimidine fragment.

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

### Information about authors:

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

ORCID ID: [0000-0002-4390-9949](https://orcid.org/0000-0002-4390-9949)

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

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

### Відомості про авторів:

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

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

### Сведения об авторах:

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

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Varynsky, B. O., Parchenko, V. V., Knysh, E. H., Panasenko, O. Y., & Kaplaushenko, A. H. (2017). Development and validation method for determination of the active ingredient of the drug "a vesstym" in the poultry eggs. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 17(2), 10-17.
- [2] Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., & Zazharska, N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 50-58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- [3] Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
- [4] Emami, S., Ghobadi, E., & Saednia, S., & Hashemi, S. M. (2019). Current advances of triazole alcohols derived from fluconazole: Design, in vitro and in silico studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 170, 173-194. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.020>
- [5] Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A. K., Rupp, M., Teetz, W., Brandmaier, S., Abdelaziz, A., Prokopenko, V. V., Tanchuk, V. Y., Todeschini, R., Varnek, A., Marcou, G., Ertl, P., Potemkin, V., Grishina, M., Gasteiger, J., Schwab, C., Baskin, I. I., Palyulin, V. A., ... Tetko, I. V. (2011). Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *Journal of computer-aided molecular design*, 25(6), 533-554. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9440-2>
- [6] Küçüküzgel, Ş. G., & Çıkla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [7] Abdelall, E., Lamie, P. F., Ahmed, A., & El-Nahass, E. S. (2019). COX-1/COX-2 inhibition assays and histopathological study of the new designed anti-inflammatory agent with a pyrazolopyrimidine core. *Bioorganic Chemistry*, 86, 235-253. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.031>
- [8] Odds, F. C., Brown, A. J., & Gow, N. A. (2003). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*, 11(6), 272-279. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00117-3)
- [9] Kummari, L. K., Butler, M. S., Furlong, E., Blundell, R., Nouwens, A., Silva, A. B., Kappler, U., Fraser, J. A., Kobe, B., Cooper, M. A., & Robertson, A. (2018). Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(20), 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [10] Othman, A. A., Kihel, M., & Amara, S. (2019). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1660-1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>



# Chromato-mass-spectroscopic research of chemical composition of *Elaeagnus angustifolia* L.

O. I. Panasenko<sup>1,E,F</sup>, V. I. Mozul<sup>1,A,B</sup>, O. M. Denysenko<sup>1,A,E</sup>, I. I. Aksonova<sup>1,C,D</sup>, T. V. Oberemko<sup>2,C</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>LLC "PMD-UKRAINE", Kyiv

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

**The aim of the work** was chromato-mass-spectroscopic research of chemical composition of *Elaeagnus angustifolia* L. fruits and leaves and identifying further prospects for the use of this plant in medicine.

**Materials and methods.** Raw materials of *Elaeagnus angustifolia* L. were selected as objects of study. The tincture was obtained by maceration and the raw material was extracted with methyl alcohol at room temperature for 10 days according to the method of making tinctures. The study of the chemical composition of *Elaeagnus angustifolia* L. was carried out using 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.** 23 compounds (1 in the isomeric state) in fruits and 20 compounds (2 in the isomeric state) in the leaf of *Elaeagnus angustifolia* L. were identified. The main components of fruits were sitosterol (phytosterols) – 12.53 %, propyl acetate (esters of carboxylic acids) – 12.60 %, chamazulene (terpenes) – 11.97 % and palmitic acid (fatty acids) – 8.28 %. The main component of leaves were sitosterol (phytosterols) – 17.57 %, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-ethanone (ketone) – 8.35 %, phytol (terpenes) – 6.10 %. It is known from the literature that chamazulene has antioxidant, antinociceptive, cytotoxic activity. Sitosterol has anti-inflammatory and antidiabetic activity. Hexadecanoic (palmitic) acid has antimicrobial, antidiabetic and antioxidant properties. Phytol is characterized by a wide range of biological action – antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, antioxidant and cytotoxic.

**Conclusions.** Based on the above, the olive can be considered as a source of antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic and cytotoxic drugs.

**Key words:** *Elaeagnus angustifolia*, GS-MS, antimicrobial action, antidiabetic action, antinociceptive action, cytotoxic action, anti-inflammatory action, biological activity.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 179–184**

## Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу маслинки вузьколистої *Elaeagnus angustifolia* L.

О. І. Панасенко, В. І. Мозуль, О. М. Денисенко, І. І. Аксьонова, Т. В. Оберемко

**Мета роботи** – хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу маслинки вузьколистої плодів і листя та виявлення перспектив застосування цієї рослини в медицині.

**Матеріали та методи.** Об'єкти дослідження – маслинки вузьколистої плоди та листя. Настоянку одержали методом мацерації, сировину екстрагували метиловим спиртом за кімнатної температури протягом 10 днів згідно з методикою виготовлення настоюнок. Хімічний склад *Elaeagnus angustifolia* L. вивчали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B GC System (Agilent, Санта-Клара, Каліфорнія, США) з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, США) та хроматографічної колонки DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

**Результати.** Ідентифікували 23 сполуки (одна в ізомерному стані) у плодах, 20 сполук (дві в ізомерному стані) в листі маслинки вузьколистої. Головні складові плодів: ситостерол (фітостероли) – 12,53 %, пропіл ацетат (естери карбонових кислот) – 12,60 %, хамазулен (терпени) – 11,97 %, пальмітинова кислота (жирні кислоти) – 8,28 %. Головні компоненти листя: ситостерол (фітостероли) – 17,57 %, 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-етанон (кетон) – 8,35 %, фітол (терпени) – 6,10 %. Відомо, що хамазулен характеризується антиоксидантною, антиноцицептивною, цитотоксичною активністю. Для ситостеролу притаманна протизапальна й протидіабетична активність, гексадеканова (пальмітинова) кислота має протимікробну, протидіабетичну й антиоксидантну властивості. Для фітолу характерний широкий спектр біологічної дії: протимікробна, антиноцицептивна, протизапальна, антиоксидантна, цитотоксична.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/233708>

UDC 615.322:582.724.1].074:543.51  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.233708](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233708)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 179–184

**Key words:** *Elaeagnus angustifolia*, GS-MS, antimicrobial action, antidiabetic action, antinociceptive action, cytotoxic action, anti-inflammatory action, biological activity.

\*E-mail: [bruttik2@gmail.com](mailto:bruttik2@gmail.com)

Received: 20.04.2021 // Revised: 26.04.2021 // Accepted: 14.05.2021

**Висновки.** Маслинку вузьколисту можна вважати джерелом протимікробних, антиноцицептивних, протизапальних, антиоксидантних, протидіабетичних і цитотоксичних препаратів.

**Ключові слова:** маслинка вузьколиста, GS-MS, протимікробна дія, протидіабетична дія, антиноцицептивна дія, цитотоксична дія, протизапальна дія, біологічна активність.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 179–184**

### Хромато-масс-спектроскопическое исследование химического состава лоха узколистного *Elaeagnus angustifolia* L.

А. И. Панасенко, В. И. Мозуль, О. Н. Денисенко, И. И. Аксёнова, Т. В. Оберемко

**Цель работы** – хромато-масс-спектроскопическое исследование химического состава лоха узколистного плодов и листьев, определение перспектив применения этого растения в медицине.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – лоха узколистного плоды и листья. Настойка получена методом мацерации, сырье экстрагировали метиловым спиртом при комнатной температуре в течение 10 дней в соответствии с методикой изготовления настоек. Химический состав *Elaeagnus angustifolia* L. изучен с помощью газового хроматографа Agilent 7890B GC System (Agilent, Санта-Клара, Калифорния, США) с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, США) и хроматографической колонки DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

**Результаты.** Идентифицировали 23 соединения (одно в изомерном состоянии) в плодах и 20 соединений (два в изомерном состоянии) в листьях лоха узколистного. Основные компоненты плодов: ситостерол (фитостеролы) – 12,53 %, пропилен ацетат (эфир карбоновых кислот) – 12,60 %, хамазулен (терпены) – 11,97 %, пальмитиновая кислота (жирные кислоты) – 8,28 %. Главные компоненты листьев: ситостерол (фитостеролы) – 17,57 %, 1 (2-гидрокси-5-метилфенил)-этанон (кетоны) – 8,35 %, фитол (терпены) – 6,10 %. Известно, что хамазулен обладает антиоксидантным, антиноцицептивным, цитотоксическим действием. Ситостеролу присуща противовоспалительная и противодиабетическая активность, гексадекановая (пальмитиновая) кислота обладает противомикробными, гипогликемическими и антиоксидантными свойствами. Для фитола характерен широкий спектр биологической активности: противомикробная, антиноцицептивная, противовоспалительная, антиоксидантная и цитотоксическая.

**Выводы.** Лоха узколистный можно считать источником противомикробных, антиноцицептивных, противовоспалительных, антиоксидантных, противодиабетических и цитотоксических препаратов.

**Ключевые слова:** лоха узколистный, противомикробное действие, противодиабетические средства, антиноцицептивное действие, цитотоксическое действие, противовоспалительное действие, биологическая активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 179–184**

The family *Eleagnaceae* includes about 80 species of plants [1]. In forms of life, these are deciduous trees and shrubs, less often vines, which grow mainly in Western Europe, Asia Minor, Central, and Southeast Asia, the Far East, and North America [2]. These plants play a very important ecological role and are used in folk medicine in some eastern countries [3]. Of note is the narrow-leaved olive *Elaeagnus angustifolia* L. Thus, Iranian researchers have proven the effectiveness of aqueous extract of olive fruit in the treatment of osteoarthritis [4,5]. Scientists from the Tehran University of Medical Sciences have described the cardioprotective, antioxidant, analgesic, antitumor, and anti-inflammatory effects of olive extracts [6]. These data are confirmed by studies of a team of American and Iranian scientists [7]. Other Iranian scientists have studied the antioxidant effect and considered the possibility of using olives as a biological additive of probiotic nature [8].

However, it was not revealed sufficient information on the chemical composition of *Elaeagnus angustifolia* L. in the literature. Therefore, research in this area is expedient and relevant.

### Aim

The purpose of our work is to study the chemical composition of olives of narrow-leaved fruits and leaves by chromat-mass spectroscopic and to catch out on further promising applications of this plant in medicine.

### Materials and methods

The object of the study was fruits and leaves of narrow-leaved olives. Raw materials were collected in August 2020 during the flowering and fruiting phase (Zaporizhzhia, Vyrva tract).

The tincture was obtained by maceration, and the raw material was extracted with methyl alcohol at room temperature for 10 days according to the method of making tinctures. 0.1 ml of the extract was placed in a 1 ml micro flask and made up to 0.5 ml with methanol [9].

Qualitative and quantitative determination of active compounds was carried out at the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry (Head of the Department – PhD, DSc, Professor O. I. Panasenko).

The completeness of the reactions and the individuality of the resulting compounds were controlled by the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector. The column is DB-5ms 30 m × 250 μm × 0.25 μm with length. The gas-carrier speed (helium) is 1.6 ml/min. Injection volume – 0.5 μl. Separation of the flow is 1:50. The temperature of the sampling unit is 230 °C → 12 °C/s → 275 °C. Thermostat temperature: programmable, 240 °C (1 minute delay) → 5 °C/min → 280 °C (delay 1 min.). The total time of examination is 10 min. Temperature of interface GS/MS – 280 °C; ion sources – 230 °C; quadrupole mass analyzer – 150 °C. Type of ionization: EI with an electron energy of 70 eV. The range of mass numbers that was scanned: 30–500 m/z.



## Results

According to the results of the study, 23 compounds (1 in the isomeric state) in fruits and 20 compounds (2 in the isomeric state) were identified in the leaf of Olive narrow-leaved (Tables 1, 2), which by chemical structure belong to different classes of organic substances. The largest part in the chemical composition of fruits, was esters of carboxylic acids (5 com-

pounds, 24.32 %), heterocyclic COMPOUNDS (5 compounds, 14.53 %), phytosterols (1 compound, 12.53 %), terpenes (1 compound, 11.97 %).

The main components of fruits were sitosterol (phytosterols) – 12.53 %, propyl acetate (esters of carboxylic acids) – 12.60 %, chamazulene (terpenes) – 11.97 % and palmitic acid (fatty acids) – 8.28 %.

**Table 1.** Qualitative and quantitative composition of biologically active substances of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit

	RT, min	Compound label	Area sum %
1.	1.699	Acetic acid, methyl ester	2.02
2.	1.956	n-Propyl acetate*	10.44
3.	2.087	2-Propenoic acid, ethenyl ester	1.19
4.	2.135	n-Propyl acetate*	2.16
5.	2.247	Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	7.34
6.	3.183	2-Amino-1,3-propanediol	5.99
7.	3.514	1,2-Cyclopentanedione	2.99
8.	4.325	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	5.72
9.	4.917	(E,S)-2-Hexenoic acid, 4-amino-5-methyl-, methyl ester	1.17
10.	5.137	Furaneol	2
11.	5.414	Maltol	1.16
12.	5.73	sec-Butyl nitrite	1.89
13.	6.244	l-Alanine, N-methoxycarbonyl-, tridecyl ester	1.14
14.	6.418	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	6.97
15.	7.028	5-Hydroxymethylidihydrofuran-2-one	1.44
16.	7.135	Catechol	1.18
17.	8.029	1,2-Benzenediol, 3-methyl-	1.68
18.	8.608	trans-2-undecenoic acid	1.75
19.	10.521	d-Glycero-d-galacto-heptose	3.59
20.	14.001	Chamazulene	11.97
21.	16.248	n-Hexadecanoic acid	8.28
22.	17.21	Pyridine, 4-(3-mercapto-4-methyl-5-(4H-1,2,4-triazolyl))-	2.96
23.	17.934	Octadec-9-enoic acid	2.42
24.	22.312	gamma.-Sitosterol	12.53

**Table 2.** Qualitative and quantitative composition of biologically active substances of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves

	RT, min	Compound label	Area sum %
1.	1.713	D-Alloisoleucine	2.3
2.	1.959	Isopropyl acetate	2.13
3.	4.342	2-Octyn-1-ol, 7-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-	1.73
4.	5.561	4-Heptanol, 4-ethyl-2,6-dimethyl-	2.25
5.	7.467	Benzofuran, 2,3-dihydro-	5.99
6.	8.762	Ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-	8.35
7.	10.557	d-Glycero-l-gluco-heptose	1.87
8.	11.094	.beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-	3.94

Cont. of table 2.

	RT, min	Compound label	Area sum %
9.	11.92	Ethanone, 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-	3.44
10.	13.88	Myo-Inositol, 2-C-methyl-	5.43
11.	15.045	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	5.5
12.	15.21	2-Pentanone, 4-(1,3,3-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-yl)-	2.79
13.	16.24	n-Hexadecanoic acid	5.23
14.	17.674	Phytol	6.1
15.	17.932	Oleic Acid*	2.21
16.	19.007	Oleic Acid*	1.79
17.	19.792	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	1.76
18.	19.991	Stigmasterol	3.27
19.	21.498	9,19-Cyclolanost-7-en-3-ol	2.92
20.	22.316	.gamma.-Sitosterol	17.57
21.	24.617	.alpha.-Tocospiro A*	4.37
22.	24.911	.alpha.-Tocospiro A*	3.76

\*: these compounds are believed to be isomers.

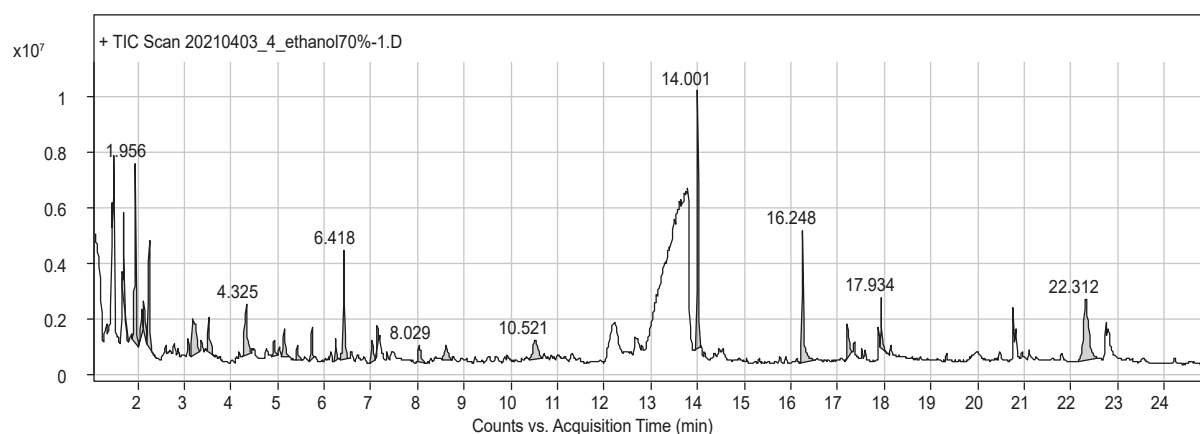


Fig. 1. Chromatogram of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit's components.

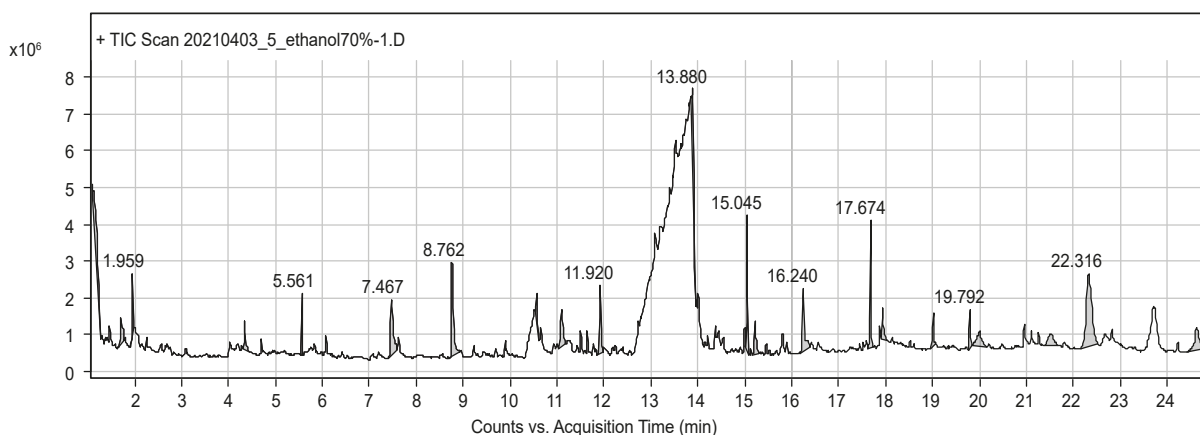


Fig. 2. Chromatogram of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves' components.

The chemical composition of the leaves slightly differed: the main share belonged to phytosterols (2 compounds, 20.87 %), ketones (4 compounds, 20.08 %), and terpenes (2 compounds, 14.23 %).

The main component of the leaves was sitosterol (phytosterols) – 17.57 %, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-ethanone(ketone) – 8.35 %, phytol (terpenes) – 6.10 %.

The chromatogram of fruit components (*Fig. 1*) was identified sitosterol (RT = 22.312), palmitic acid (RT = 16.248), chamazulene (RT = 14.001), propyl acetate (RT = 1.956).

The chromatogram of leaves components (*Fig. 2*) was identified sitosterol (RT = 22.316), oleic acid (RT = 17.934), palmitic acid (RT = 16.240).

## Discussion

According to the literature chamazulene has antioxidant [10] and antinociceptive activity [11]. Italian scientists have studied its effects on human melanoma cells, in which it was found that plants rich in chamazulene were particularly active against cancer cells, causing their death [12].

Sitosterol is characterized by anti-inflammatory activity [13,14]. Japanese scientists have examined its ability to inhibit chronic inflammation associated with obesity [15]. Based on the data obtained, it was concluded that sitosterol can be used to treat metabolic diseases, in particular diabetes [16].

Hexadecanoic (palmitic) acid has antimicrobial [17], antioxidant properties and can also be used in the treatment of diabetes [18].

Phytol is characterized by a wide range of biological activity, that is antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic [19,20].

Based on the research, the olive can be considered as a source of antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic medicines. Also, it can be considered useful in the treatment of diabetes.

## Conclusions

1. For the first time the chemical composition of olive-leaved fruits and leaves was established with GS/MS.

2. According to the results of the study, 23 compounds (1 in the isomeric state) in fruits and 20 compounds (2 in the isomeric state) were identified in the leaf of Olive narrow-leaved, which by chemical structure belong to different classes of organic substances.

3. The main components of fruits were sitosterol (phytosterols) – 12.53 %, propyl acetate (esters of carboxylic acids) – 12.60 %, chamazulene (terpenes) – 11.97 % and palmitic acid (fatty acids) – 8.28 %. The main component of the leaves was sitosterol (phytosterols) – 17.57 %, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-ethanone (ketone) – 8.35 %, phytol (terpenes) – 6.10 %.

4. Olive narrow-leaved can be recommended for further research on antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic, antidiabetic activity.

**Prospects for further research.** Olive narrow-leaved fruits and leaves can be considered as a potential source of antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, antioxidant, cytotoxic, and antidiabetic drugs.

## Funding

The work is part of the joint integrated work of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany of Zaporizhzhia State Medical University.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

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

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

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

Denysenko O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Aksonova I. I., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3534-700X](https://orcid.org/0000-0002-3534-700X)

Oberemko T. V., Director of the LLC "PMD-UKRAINE", Kyiv.

## 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.

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

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

Аксьонова І. І., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Оберемко Т. В., директор ТОВ «ФМД-Україна», м. Київ.

## 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.

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

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

Аксёнова И. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Оберемко Т. В., директор ООО «ФМД-Украина», г. Киев.

## References

- [1] *Elaeagnus* (n.d.). The Plant List. <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Elaeagnus>
- [2] Khadivi, A. (2018). Phenotypic characterization of *Elaeagnus angustifolia* using multivariate analysis. *Industrial Crops and Products*, 120, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.04.050>

- [3] Nazir, N., Zahoor, M. & Nisar, M. (2020). A Review on Traditional Uses and Pharmacological Importance of Genus *Elaeagnus* Species. *The Botanical Review*, 86, 247-280. <https://doi.org/10.1007/s12229-020-09226-y>
- [4] Panahi, Y., Alishiri, G. H., Bayat, N., Hosseini, S. M., & Sahebkar, A. (2016). Efficacy of *Elaeagnus Angustifolia* extract in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *EXCLI journal*, 15, 203-210. <https://doi.org/10.17179/excli2015-639>
- [5] Mahboubi, M. (2018). *Elaeagnus angustifolia* and its therapeutic applications in osteoarthritis. *Industrial Crops and Products*, 121, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.04.051>
- [6] Niknam, F., Azadi, A., Barzegar, A., Faridi, P., Tanideh, N., & Zarsheenas, M. M. (2016). Phytochemistry and Phytotherapeutic Aspects of *Elaeagnus angustifolia* L. *Current drug discovery technologies*, 13(4), 199-210. <https://doi.org/10.2174/1570163813666160905115325>
- [7] Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., Shahlari, M., Sohraby, M., Shahlari, N., & Hamidpour, R. (2017). Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1), 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2015.09.004>
- [8] Sabouri, S., Rad, A. H., Peighambaroust, S. H., Fathipour, R. B., Feshangchi, J., Ansari, F., & Pourjafar, H. (2021). The Oleaster (*Elaeagnus angustifolia*): A Comprehensive Review on Its Composition, Ethnobotanical and Prebiotic Values. *Current pharmaceutical biotechnology*, 22(3), 367-379. <https://doi.org/10.2174/1389201020666191107112243>
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2008, February 1). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2 [The State Pharmacopoeia of Ukraine (1<sup>st</sup> ed., Suppl. 1)]. Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [10] Noori, K., Omid, H., & Pirahmadi, L. (2016). Morphological characteristics, essential oil, chamazulene percentage and anti-oxidation enzymes activity changes of chamomile *Matricaria recutita* L. under the soil and water salinity. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 8(2S), 2293-2310.
- [11] Reis Simas, D. L., Mérida-Reyes, M. S., Muñoz-Wug, M. A., Cordeiro, M. S., Giorno, T., Taracena, E. A., Oliva-Hernández, B. E., Martínez-Arévalo, J. V., Fernandes, P. D., Pérez-Sabino, J. F., & Jorge Ribeiro da Silva, A. (2019). Chemical composition and evaluation of antinociceptive activity of the essential oil of *Stevia serrata* Cav. from Guatemala. *Natural product research*, 33(4), 577-579. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1399376>
- [12] Russo, A., Bruno, M., Avola, R., Cardile, V., & Rigano, D. (2020). Chamazulene-Rich *Artemisia arborescens* Essential Oils Affect the Cell Growth of Human Melanoma Cells. *Plants*, 9(8), 1000. <https://doi.org/10.3390/plants9081000>
- [13] Liao, P. C., Lai, M. H., Hsu, K. P., Kuo, Y. H., Chen, J., Tsai, M. C., Li, C. X., Yin, X. J., Jeyashoke, N., & Chao, L. K. (2018). Identification of  $\beta$ -Sitosterol as in Vitro Anti-Inflammatory Constituent in *Moringa oleifera*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(41), 10748-10759. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04555>
- [14] Paniagua-Pérez, R., Flores-Mondragón, G., Reyes-Legorreta, C., Herrera-López, B., Cervantes-Hernández, I., Madrigal-Santillán, O., Morales-González, J. A., Álvarez-González, I., & Madrigal-Bujaidar, E. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory capacity of beta-sitosterol in rodent assays. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 14(1), 123-130. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i1.13>
- [15] Kurano, M., Hasegawa, K., Kunimi, M., Hara, M., Yatomi, Y., Teramoto, T., & Tsukamoto, K. (2018). Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1863(2), 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.12.004>
- [16] Babu, S., & Jayaraman, S. (2020). An update on  $\beta$ -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110702. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110702>
- [17] Shaaban, M. T., Ghaly, M. F., & Fahmi, S. M. (2021). Antibacterial activities of hexadecanoic acid methyl ester and green-synthesized silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *Journal of basic microbiology*, 61(6), 557-568. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100061>
- [18] Budiadji, A. F., Mapanawang, A. L., Sedeng, D., Muh, N., Tualeka, A., Fambrene, B. T., Ismail, Latuconcina, K. R., Djafar, Y., & Daud, A. (2016). Identification of hexadecanoic acid compound which in globe extract (Hornstedtiatingiberaceae). *International Journal of Health Medicine and Current Research – Ijhmcr*, 1(1), 48-52.
- [19] Lee, W., Woo, E. R., & Lee, D. G. (2016). Phytol has antibacterial property by inducing oxidative stress response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Free radical research*, 50(12), 1309-1318. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1241395>
- [20] Islam, M. T., Ali, E. S., Uddin, S. J., Shaw, S., Islam, M. A., Ahmed, M. I., Chandra Shill, M., Karmakar, U. K., Yarla, N. S., Khan, I. N., Billah, M. M., Pieczynska, M. D., Zengin, G., Malainer, C., Nicoletti, F., Gulei, D., Berindan-Neagoe, I., Apostolov, A., Banach, M., Yeung, A., ... Atanasov, A. G. (2018). Phytol: A review of biomedical activities. *Food and chemical toxicology*, 121, 82-94. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>





## Дослідження біологічно активних речовин леткої фракції вегетативних органів лохини високорослої

О. О. Стремоухов <sup>ID</sup>\*B,C,D, О. М. Кошовий <sup>ID</sup>A,E,F, М. А. Комісаренко <sup>ID</sup>B,C

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

Україна посіла друге місце у світі після Перу за темпами закладання нових плантацій лохини. Експерти оцінюють, що в Україні у 2018 р. відведено під нові плантації лохини від 0,7 тис. до 1,0 тис. гектарів. За останні 12 років лохина з маловідомого продукту перетворилася в одну з основних ягідних культур. У структурі комерційних площ лохина – на 3 місці після чорної смородини та суниці садової (полуниці). На першому місці за площами під лохиною в Україні – Житомирська область, далі – Волинська та Київська області. Експорт лохини з України може зрости до 20 тис. тонн через 5 років.

Лохину вважають багатим джерелом біологічно активних речовин для фармацевтичного та медичного застосування, тому її дослідження – перспективний напрям фармацевтичної науки. В Україні немає жодного вітчизняного стандартизованого монопрепарату з лохини високорослої, є тільки дієтичні та функціональні добавки іноземного виробництва. За кордоном препарати з плодів лохини застосовують для поліпшення зору та як в'яжучі засоби при колітах, ентероколітах і діареях. Отже, розроблення вітчизняних стандартизованих лікарських засобів на основі сировини з лохини високорослої – актуальне завдання сучасної фармації.

**Мета роботи** – вивчити фітохімічний профіль леткої фракції вегетативних органів (листя, стебел і плодів) лохини високорослої.

**Матеріали та методи.** Об'єкти дослідження – листя, плоди та стебла лохини високорослої (*Vaccinium corymbosum* L.), в яких методом хромато-мас-спектрометрії на газовому хроматографі Agilent Technologies 6890 із мас-спектрометричним детектором 5973 дослідили склад компонентів леткої фракції.

**Результати.** Методом хромато-мас-спектрометрії у складі летких фракцій листя, плодів і стебла лохини високорослої виявили 65 речовин. У листі лохини високорослої визначили 49 речовин: 36 сполук терпенової природи, 13 органічних кислот, 2 сполуки не ідентифікували. У плодах лохини високорослої виявили 47 речовин: 36 сполук терпенової природи, 14 органічних кислот, 3 не ідентифіковані. У складі стебел лохини високорослої виявили 50 речовин: 33 сполуки терпенової природи, 14 органічних кислот, одна не ідентифікована.

**Висновки.** У результаті фітохімічних досліджень уперше встановили компонентний склад летких фракцій листя, стебел і плодів лохини високорослої флори України. Ідентифікували та встановили вміст 65 речовин, з-поміж них 14 органічних кислот і 39 сполук терпенової природи.

**Ключові слова:** лохина високоросла, листя, стебла, фрукт, хромато-мас-спектрометрія, терпеноїди.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 185–193**

### Research in biologically active substances of the volatile fraction from Highbush blueberry vegetative organs

O. O. Stremoukhov, O. M. Koshoviy, M. A. Komisarenko

Ukraine ranked second in the world after Peru in the pace of laying new Highbush blueberry plantations. Experts estimate that in 2018, in Ukraine, from 0.7 thousand hectares to 1.0 thousand hectares of new Highbush blueberry plantations were laid. Over the past 12 years, previously little-known product, Highbush blueberries have become one of the main berry crops. At present, commercial plantations blueberries take the 3rd place after black currants and strawberries. Zhytomyr region boasts the biggest areas planted with Highbush blueberries in Ukraine, followed by Volyn and Kyiv. According to estimates, the export of blueberries from Ukraine may increase to 20 thousand tons in 5 years.

In addition to the use of Highbush blueberries in the food industry, they are a promising source of BAS for pharmaceutical and medical use, so their study is a promising area of pharmaceutical science. In Ukraine, there are no domestic standardized medicines manufactured

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/229004>

UDC 615.076:615.322:581.45:581.8

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.229004](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.229004)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 185–193

Key words: Highbush blueberry, leaves, stems, fruit, chromato-mass spectrometry, terpenoids.

\*E-mail: [gnosy@nuph.edu.ua](mailto:gnosy@nuph.edu.ua)

Received: 13.04.2021 // Revised: 28.04.2021 // Accepted: 06.05.2021

from Highbush blueberries, and there are only foreign dietary and functional supplements. Abroad, Highbush blueberry medicines are used to improve vision and as astringents for colitis, enterocolitis and diarrhoea. In this regard, the development of domestic standardized medicines based on Highbush blueberries raw materials is an urgent task for modern pharmacy.

**The aim of the research** was to study the phytochemical profile of the volatile fraction of Highbush blueberry vegetative organs (leaves, stems and fruits).

**Materials and methods.** The objects of research were the leaves, fruits and stems of Highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.), in which the composition of the volatile fraction components was studied by chromat-mass spectrometry on a gas chromatograph Agilent Technologies 6890 with a mass spectrometric detector 5973.

**Results.** Chromato-mass spectrometry in the composition of volatile fractions of leaves, fruits and stems of Highbush blueberries revealed 65 substances. 49 substances were identified in the Highbush blueberry leaves, of which 36 substances of terpene nature, 13 organic acids, and 2 compounds were not identified. In the Highbush blueberries fruits, 47 substances were found, of which 36 substances are of terpene nature, 14 are organic acids and 3 were not identified. In the Highbush blueberries stems, 50 substances were found, of which 33 substances are of terpene nature, 14 are organic acids and one was not identified.

**Conclusions.** As a result of phytochemical studies, it is for the first time that the component composition of volatile fractions of leaves, stems and fruits of Highbush blueberries from the flora of Ukraine was established. The content of 65 substances was identified and established, including 14 organic acids and 39 terpene compounds.

**Key words:** Highbush blueberry, leaves, stems, fruit, chromat-mass spectrometry, terpenoids.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 185–193**

### Исследование биологически активных веществ летучей фракции вегетативных органов голубики высокорослой

А. А. Стремоухов, О. Н. Кошевой, Н. А. Комиссаренко

Украина вышла на второе место в мире после Перу по темпам закладки новых плантаций голубики. Эксперты оценивают, что в Украине в 2018 г. было заложено от 0,7 тыс. га до 1,0 тыс. га новых плантаций голубики. За последние 12 лет голубика из малоизвестного продукта превратилась в одну из основных ягодных культур. В структуре коммерческих площадей голубика занимает 3 место после черной смородины и земляники садовой (клубники). На первом месте по площадям под голубикой в Украине находится Житомирская область, затем следуют Волынская и Киевская области. Экспорт голубики из Украины может вырасти до 20 тыс. тонн через 5 лет.

Голубика является перспективным источником биологически активных веществ для фармацевтического и медицинского применения, поэтому её исследование – многообещающее направление фармацевтической науки. В Украине нет ни одного отечественного стандартизированного препарата из голубики высокорослой, есть только диетические и функциональные добавки иностранного производства. За рубежом препараты из плодов голубики применяют для улучшения зрения и как вяжущее средство при колитах, энтероколитах и диареях. В связи с этим, разработка отечественных стандартизированных лекарственных средств на основе сырья из голубики высокорослой – актуальная задача современной фармации.

**Цель работы** – изучить фитохимический профиль летучей фракции вегетативных органов (листья, стебли и плоды) голубики высокорослой.

**Материалы и методы.** Объекты исследований – листья, плоды и стебли голубики высокорослой (*Vaccinium corymbosum* L.), в которых методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent Technologies 6890 с масс-спектрометрическим детектором 5973 исследован состав компонентов летучей фракции.

**Результаты.** Методом хромато-масс-спектрометрии в составе летучих фракций листьев, плодов и стеблей голубики высокорослой установили 65 веществ. В листьях голубики высокорослой определили 49 веществ: 36 соединений терпеновой природы, 13 органических кислот, 2 соединения не идентифицированы. В плодах голубики высокорослой установлены 47 веществ: 36 соединений терпеновой природы, 14 органических кислот, 3 не идентифицированы. В составе стеблей голубики высокорослой установили 50 веществ: 33 соединения терпеновой природы, 14 органических кислот, одно вещество не идентифицировано.

**Выводы.** В результате фитохимических исследований впервые установлен компонентный состав летучих фракций листьев, стеблей и плодов голубики высокорослой флоры Украины. Идентифицировали и установили содержание 65 веществ, среди которых 14 органических кислот и 39 соединений терпеновой природы.

**Ключевые слова:** голубика высокорослая, листья, стебли, фрукт, хромато-масс-спектрометрия, терпеноиды.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 185–193**

Україна посіла друге місце у світі після Перу за темпами закладання нових плантацій лохини. Експерти оцінюють, що в Україні у 2018 р. відвели під нові плантації лохини від 0,7 тис. до 1,0 тис. гектарів. За останні 12 років ця рослина з маловідомого продукту перетворилася в одну з головних ягідних культур. У структурі комерційних площ лохина – на 3 місці після чорної смородини та суниці

садової (полуниці). На першому місці за площами під лохиною в Україні – Житомирська область, далі – Волинська та Київська області. Експорт лохини з України може зрости до 20 тис. тонн через 5 років [1].

Плоди чорниці (*Vaccinium corymbosum fructus*) широко застосовують у медицині, фармації, харчовій промисловості [2–4]. З плодів виготовляють соки, компоти, вина,

варення, желе, муси. Використовують свіжі, заморожені або сушені плоди [5]. Листя та сухофрукти придатні для приготування чаю [6].

Крім того, лохина – багате джерело біологічно активних речовин (БАР) для фармацевтичного та медичного застосування, а отже дослідження цієї рослини є перспективним напрямом фармацевтичної науки.

В Україні немає жодного вітчизняного стандартизованого монопрепарату з лохини високорослої, на ринку є тільки дієтичні та функціональні добавки імпортного виробництва [7,8]. Засіб Голубітокс – концентрат, що виготовлений із плодів, листя лохини [5,9]. Відвар листя лохини в народній медицині використовують при діабеті, хворобах серця, анемії, ентеритах, гастритах і як проносний засіб. За кордоном використовують препарати з екстрактами плодів лохини, які застосовують для поліпшення зору [5,10]. Відвари з плодів лохини використовують як в'яжучий засіб при колітах, ентероколітах, діареях. В'яжуча дія зумовлена дубильними речовинами та флавоноїдами [5,11].

Отже, розроблення вітчизняних стандартизованих лікарських засобів на основі сировини лохини високорослої – актуальне завдання сучасної фармації.

## Мета роботи

Вивчити фітохімічний профіль леткої фракції вегетативних органів (листя, стебел і плодів) лохини високорослої.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – листя, плоди та стебла *V. corymbosum* L., які зібрали в садовому центрі «Садко» (Київська область).

Проби лікарської рослинної сировини для аналізу брали відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.8.20 [12]. Розмір первинної проби зменшують шляхом квартування, що дає змогу отримати гомогенний зразок, переконуючись у тому, що кожна відібрана порція залишається репрезентативною для всієї проби. Повторюють процедуру квартування, доки для мінімальної кількості, що залишилася, буде не більше ніж 250 г.

Ефірну олію з сировини отримували за методом, який дає змогу виділити її з невеликої кількості рослинної сировини [13,14]. Для відгону використали віали Agilent на 22 мл (part number 5183-4536) із відкритими кришками та силіконовим ущільненням. У віалу поміщали 2,0–3,0 г (точна наважка) сировини лохини високорослої, додавали воду очищену до половини об'єму. Віалу закривали та кип'ятили з повітряним холодильником протягом години. Для запобігання втрагати леткої фракції мікрокількості, що адсорбовані на внутрішній поверхні холодильника, змивали двічі 1–2 мл петролейного ефіру; змиви збирали у віалу. Проба, яку брали для аналізу, становила 0,001 мл.

Аналіз леткої фракції виконали на газовому хроматографі Agilent Technologies 6890 із мас-спектрометричним детектором 5973 із використанням колонки HP-5

завдовжки 30 м, внутрішній діаметр 0,25 мм за таких умов: температура термостата – від 50 °C до 250 °C (швидкість зміни – 4 °C/хв); температура інжектора – 250 °C; газ-носії – гелій, швидкість потоку – 1 мл/хв; перенесення від ГХ до МС прогрівалося до 230 °C; температура джерела – 200 °C; електрона іонізація виконана при 70 eV у ранжуванні мас  $m/z$  29 до 450. Ідентифікацію здійснили на основі порівняння отриманих мас-спектрів із даними бібліотеки NIST05-WILEY (майже 500000 мас-спектрів). Індокси утримання компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів речовин із додаванням суміші нормальних алканів (C10-C18). Концентрацію терпенів визначали за сумою всіх площ піків на хроматограмі порівняно зі стандартом *n*-деканом [15–17].

## Результати

Визначення якісного складу та кількісного вмісту леткої фракції сировини лохини високорослої наведені в таблиці 1 та на рис. 1–3.

## Обговорення

Методом хромато-мас-спектрометрії встановили 65 речовин, тільки 6 не ідентифікували (табл. 1,2; рис. 4). Результати досліджень якісного складу та кількісного вмісту речовин летких фракцій у вегетативних органах лохини високорослої показали, що найбільше їх у стеблах рослини – 1315 мг/кг. Листя та плоди лохини високорослої містили у 4,1 та 2,7 раза відповідно менше летучих компонентів, ніж стебла.

У складі леткої фракції листя лохини високорослої виявили 49 речовин, 2 не ідентифікували, 3 речовини характерні для листя лохини, їх можна використовувати як маркери: 4-метилбензальдегід; 4-(2,6,6-триметилциклогекс-1,5-дієніл)бут-3-єн-2-он, 6-метилгепта-3,5-дієн-2-он. Речовини оцименол, дек-2-єналь, 4-вініл-2-метоксифенол, 3-(2,6,6-триметилциклогекс-1-єніл)проп-2-єналь, 1-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1-Н-інден-4-іл)етанон, 4-(2,6,6-триметилциклогекс-1,3-дієніл)бут-3-єн-2-он характерні тільки для листя та стебел лохини. Речовина *n*-мент4(8)-єн-9-ол та 4-(2,2,6-триметилбіцикло[4,1,0]-гепт-1-іл)бутан-2-он притаманна для листя та плодів рослини.

У складі леткої фракції плодів лохини високорослої виявили 47 речовин, 3 не ідентифікували. Для плодів характерні 5 речовин: 2-метилкапринат, 1-(2,6,6-триметилциклогекс-2-єніл)ацетон, гексадекан, гераніол, 1-бутилциклогекс-2-єн-1-ол.

У складі леткої фракції стебла лохини високорослої виявили 50 речовин, одну не ідентифікували. Для стебел характерні 6 речовин: 4-(2,6,6-триметилциклогекс-1,3-дієніл)пент-3-єн-2-ол, 2-етилкапронат, похідна 1-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1-Н-інден-4-іл)етанон, метилолеат, метиллінолеат і метилліноленоат.

Досліджуючи летку фракцію вегетативних органів лохини високорослої, в листі виявили 36 речовин

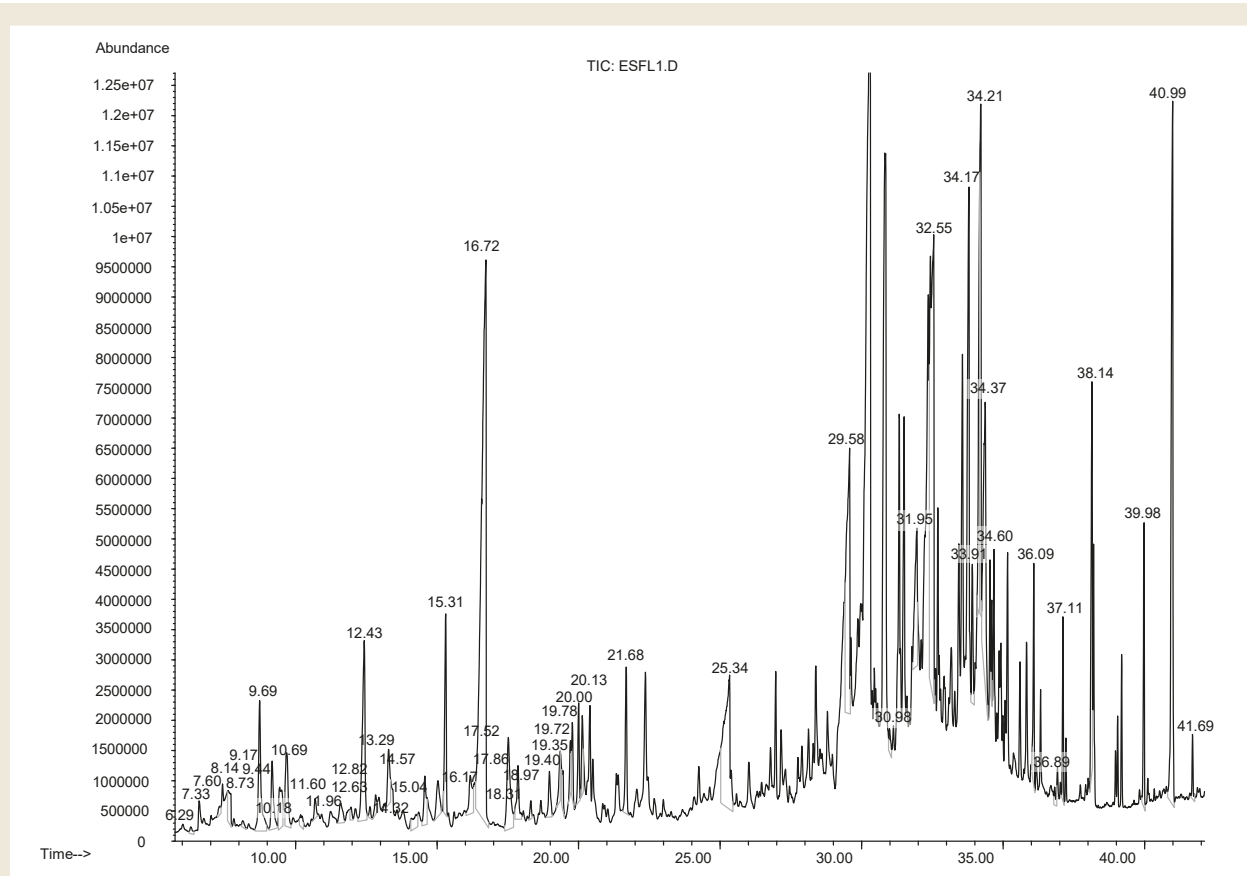


Рис. 1. Типова хроматограма леткої фракції листа лохини високорослої.

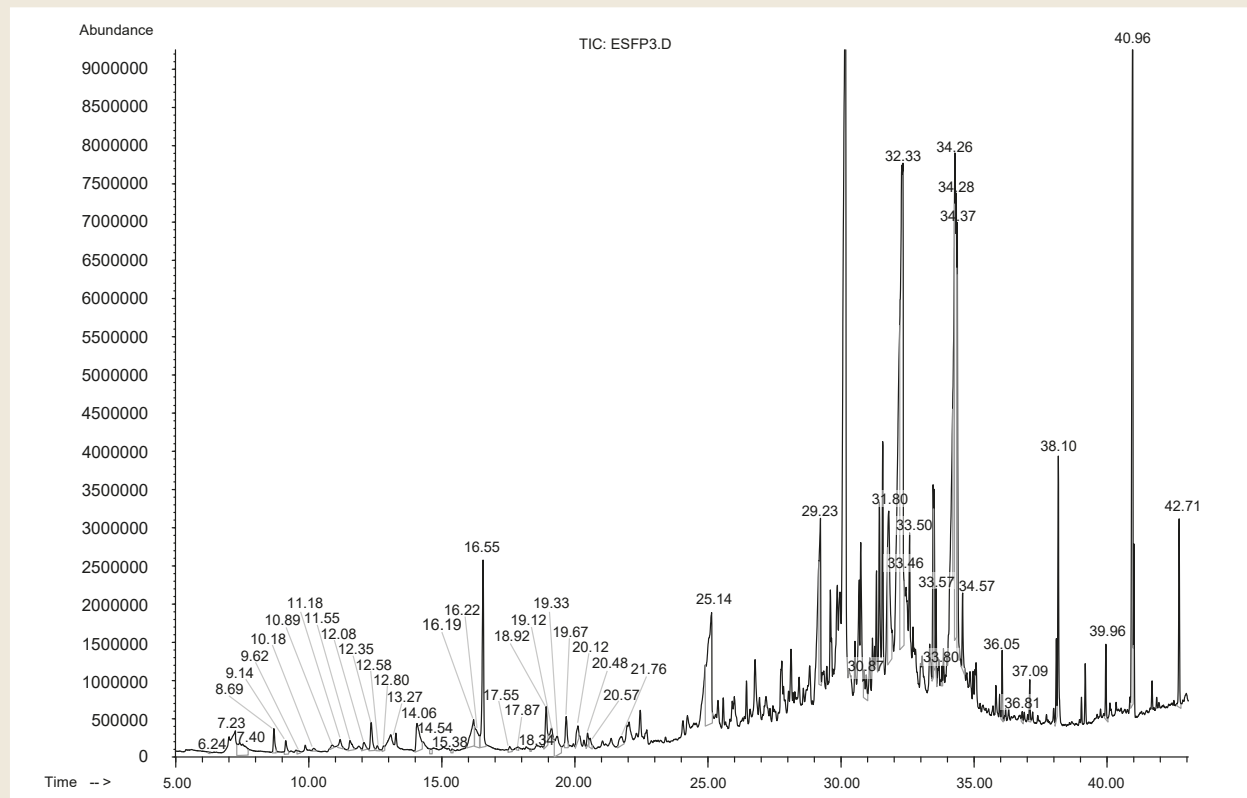


Рис. 2. Типова хроматограма леткої фракції стебла лохини високорослої.



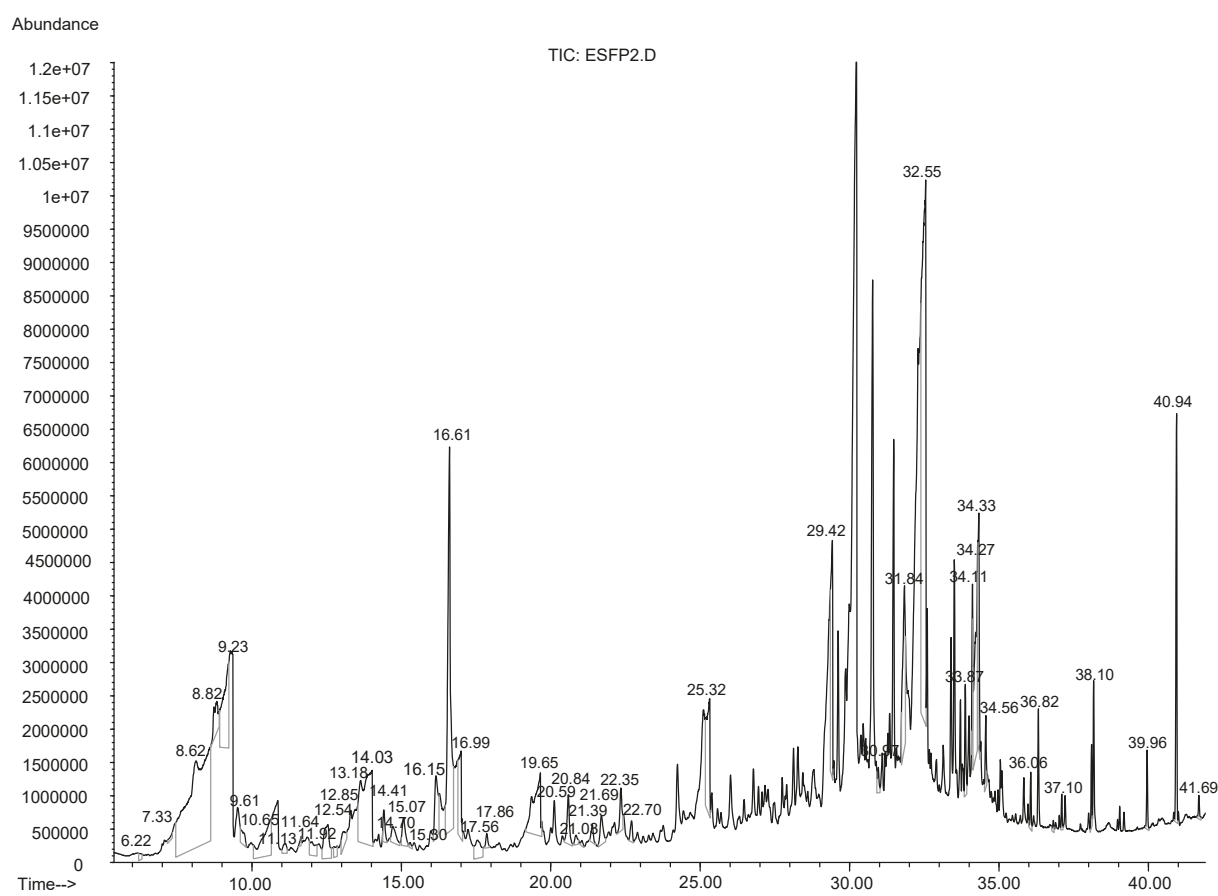


Рис. 3. Типова хроматограма леткої фракції плодів лохини високорослої.

Таблиця 1. Склад леткої фракції листя, плодів і стебла лохини високорослої

№	Сполука	Листя			Стебло			Плоди		
		Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %
1	Гексеналь	6,29	0,48	0,15	6,24	0,46	0,03	6,24	0,82	0,17
2	Бензацетальдегід	7,33	0,59	0,19	7,23	3,93	0,30	7,33	0,72	0,15
3	Капронова кислота	7,60	2,54	0,80	7,40	19,02	1,45	8,62	86,87	18,13
4	4-Метилбензальдегід	8,14	0,44	0,14	–	–	–	–	–	–
5	транс-Ліналоол оксид	8,73	8,86	2,79	8,69	7,47	0,57	8,82	6,49	1,35
6	цис-Ліналоол оксид	9,17	4,42	1,39	9,14	5,28	0,40	9,23	20,44	4,27
7	6-метилгепта-3,5-діен-2-он	9,44	3,71	1,17	–	–	–	–	–	–
8	Триенол	9,69	5,20	1,64	9,62	1,37	0,10	9,61	2,42	0,51
9	Гептанова кислота	10,18	0,93	0,29	10,18	1,24	0,09	10,65	13,65	2,85
10	β-Терпеніол	10,69	1,04	0,33	10,89	1,69	0,13	11,13	1,55	0,32
11	2-Етилкапронат	–	–	–	11,18	4,09	0,31	–	–	–
12	Оцименол	11,60	1,84	0,58	11,55	5,72	0,43	–	–	–
13	Неідентифікована речовина 1	–	–	–	–	–	–	11,64	0,55	0,11

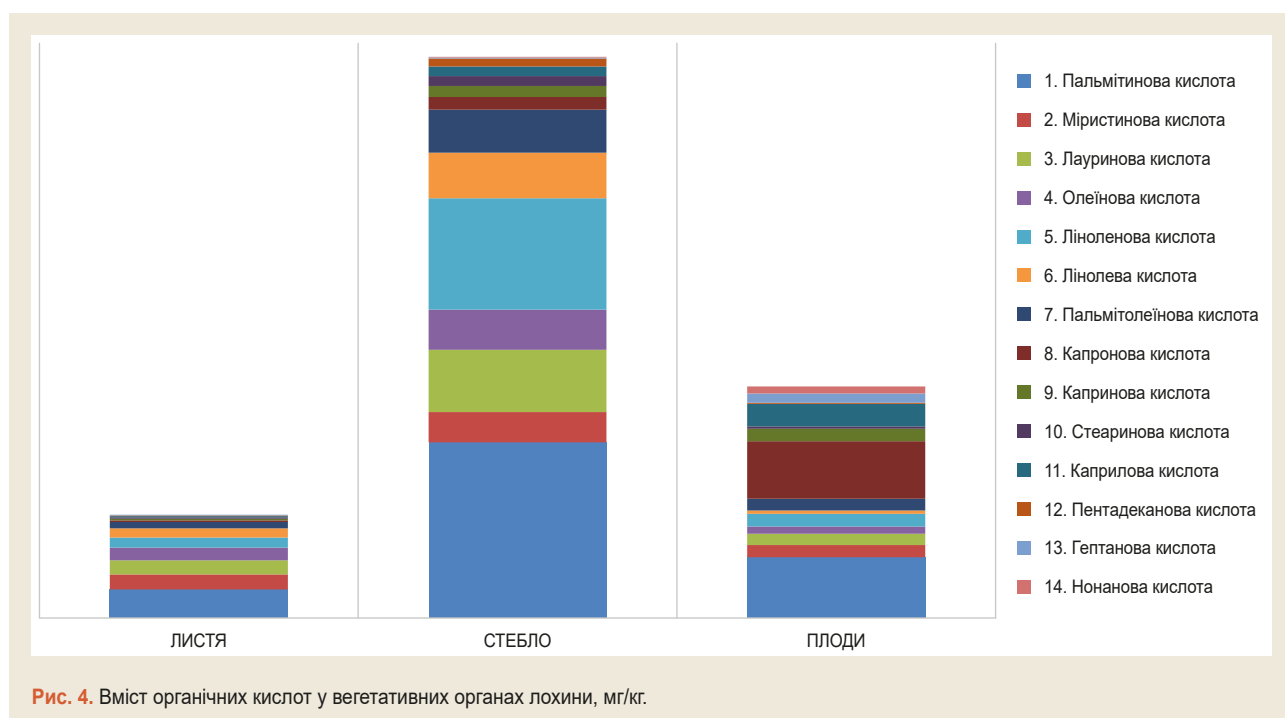
Продовження таблиці 1.

№	Сполука	Листя			Стебло			Плоди		
		Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %
14	4-Терпеніол	11,96	0,6	0,19	12,08	3,88	0,30	11,92	3,73	0,78
15	п-Мент-1-єн-8-ол	12,43	12,82	4,03	12,35	11,46	0,87	12,54	8,26	1,72
16	Камфора	12,63	0,49	0,15	12,58	2,37	0,18	12,85	1,41	0,29
17	Каприлова кислота	13,29	1,77	0,56	13,27	14,31	1,09	14,03	34,17	7,13
18	Неідентифікована речовина 2	–	–	–	14,07	20,08	1,53	–	–	–
19	Неідентифікована речовина 3	14,32	1,86	0,58	–	–	–	–	–	–
20	Неідентифікована речовина 4	–	–	–	–	–	–	14,41	2,68	0,56
21	Дек-2-еналь	14,57	3,27	1,03	14,54	1,98	0,15	–	–	–
22	Гераніол	–	–	–	–	–	–	14,70	3,27	0,68
23	1-Бутилциклогекс-2-єн-1-ол	–	–	–	–	–	–	15,07	3,83	0,80
24	п-Мент4(8)-єн-9-ол	15,04	3,08	0,97	–	–	–	15,30	0,44	0,09
25	Нонанова кислота	–	–	–	15,38	1,26	0,10	16,99	10,65	2,22
26	Вітиспіран	15,31	5,27	1,66	16,19	18,39	1,40	16,15	9,37	1,96
27	4-Вініл-2-метоксифенол	16,17	3,54	1,11	16,22	13,43	1,02	–	–	–
28	Евгенол	17,52	8,36	2,63	17,55	2,53	0,19	17,56	4,94	1,03
29	Ундек-2-еналь	17,86	3,22	1,01	17,87	1,22	0,09	17,86	1,31	0,27
30	3-(2,6,6-Триметилциклогекс-1-єніл)проп-2-еналь	18,97	2,51	0,79	18,92	14,36	1,09	–	–	–
31	Капринова кислота	19,40	2,45	0,77	19,33	16,76	1,27	19,65	19,04	3,97
32	1-(1,1-Диметил-2,3-дигідро-1-Н-інден-4-іл)-етанон	19,72	2,20	0,69	19,76	11,14	0,85	–	–	–
33	Похідна 1-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1-Н-інден-4-іл)-етанон)	–	–	–	20,12	6,99	0,53	–	–	–
34	4-(2,6,6-Триметилциклогекс-1,5-дієніл)бут-3-єн-2-он	20,00	2,56	0,80	–	–	–	–	–	–
35	Неідентифікована речовина 5	20,13	3	0,94	–	–	–	–	–	–
36	4-(2,6,6-Триметилциклогекс-1,3-дієніл)пент-3-єн-2-ол	–	–	–	20,48	3,78	0,29	–	–	–
37	Геранілацетон	20,56	0,42	0,13	20,57	3,75	0,29	20,59	5,29	1,10
38	2-Метилкапринат	–	–	–	–	–	–	20,84	1,17	0,24
39	Неідентифікована речовина 6	–	–	–	–	–	–	21,03	0,49	0,10
40	1-(2,6,6-Триметилциклогекс-2-єніл)ацетон	–	–	–	–	–	–	21,39	1,78	0,37
41	2,6,10-Триметилдодекан	21,68	5,97	1,88	21,76	6,94	0,53	21,69	3,98	0,83
42	4-(2,2,6-триметил-біцикло[4,1,0]-гепт-1-іл)бутан-2-он	22,35	–	–	–	–	–	22,35	4,1	0,86
43	Гексадекан	–	–	–	–	–	–	22,7	1,96	0,41
44	Лауринова кислота	25,34	21,43	6,74	25,14	93,94	7,14	25,32	16,96	3,54
45	Міристинова кислота	29,58	22,44	7,06	29,23	45,82	3,48	29,42	18,36	3,83
46	Пентадеканова кислота	30,98	1,13	0,36	30,87	12,28	0,93	30,97	1,8	0,38

Продовження таблиці 1.

№	Сполука	Листя			Стебло			Плоди		
		Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	Відсоток, %
47	Пальмітолейнова кислота	31,95	9,41	2,96	31,80	64,92	4,94	31,84	17,71	3,70
48	Деканаль	32,18	2,19	0,69	31,92	5,54	0,42	13,18	2,99	0,62
49	Пальмітинова кислота	32,55	43,19	13,58	32,33	264,77	20,13	32,55	91,77	19,15
50	Метилліноленоат	–	–	–	33,46	34,62	2,63	–	–	–
51	Метиллінолеат	–	–	–	33,50	30,52	2,32	–	–	–
52	Метилолеат	–	–	–	33,57	11,77	0,90	–	–	–
53	Фітол	33,91	4,89	1,54	33,80	3,06	0,23	33,87	5,29	1,10
54	Лінолева кислота	34,17	13,96	4,39	34,26	68,71	5,23	34,11	4,87	1,02
55	Ліноленова кислота	34,21	15,22	4,79	34,28	167,78	12,76	34,27	18,99	3,96
56	Олеїнова кислота	34,37	19,1	6,01	34,37	60,65	4,61	34,33	11,05	2,31
57	Стеаринова кислота	34,60	2,24	0,70	34,57	15,09	1,15	34,56	3,34	0,70
58	Трикозан	36,09	5,85	1,84	36,05	11,4	0,87	36,06	2,42	0,51
59	Тетракозан	36,90	0,86	0,27	36,81	2,28	0,17	36,82	0,58	0,12
60	Пентакозан	37,11	4,38	1,38	37,10	6,54	0,50	37,10	1,48	0,31
61	4-(2,6,6-Триметилциклогекс-1,3-дієніл)бут-3-єн-2-он	38,09	3,21	1,01	18,34	0,57	0,04			
62	Гексакозан	38,14	13,01	4,09	38,10	13,48	1,03	38,10	3,2	0,67
63	Гептакозан	39,98	7,39	2,32	39,96	12,49	0,95	39,96	3,33	0,70
64	Сквален	40,99	32,97	10,37	40,96	150,4	11,44	40,94	18,43	3,85
65	Нонакозан	41,69	1,73	0,54	42,71	33,48	2,55	41,69	1,16	0,24
Загалом		318,04			1315,01			479,11		

–: речовина не виявлена.



**Таблиця 2.** Кількісні характеристики легкої фракції листя, плодів і стебла лохини високорослої

	Листя	Стебло	Плоди
Кількість речовин	49	50	47
Неідентифіковані речовини	2	1	3
Речовини-маркери	3	6	5
Речовини терпенової природи, мг/кг	162,23	468,46	129,88
Органічні кислоти, мг/кг	155,81	846,55	349,23
Загальний вміст речовин, мг/кг	318,04	1315,01	479,11

терпенової природи, домінували сквален, гексакозан, *n*-мент-1-ен-8-ол, *транс*-ліналоол оксид і евгенол; у плодах – *цис*-ліналоол оксид, сквален, вітиспіран, *n*-мент-1-ен-8-ол, *транс*-ліналоол оксид; у стеблах концентрація терпенових сполук у 2,9–3,6 раза більша, ніж у листях і плодах – 468,46 мг/кг, домінували сквален, нонакозан, вітиспіран, 3-(2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл)проп-2-еналь, гексакозан, 4-вініл-2-метоксифенол, гептакозан, *n*-мент-1-ен-8-ол, трикозан та 1-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1-*n*-інден-4-іл)етанол.

Аналізуючи легку фракцію з сировини лохини, встановили вміст 14 органічних кислот, пальмітинова кислота домінувала в усіх вегетативних органах лохини високорослої. Крім пальмітинової кислоти у стеблах лохини високорослої (20 мг/кг) виявили міристинову, олеїнову, лінолеву, лауринову та ліноленову кислоти; для листя характерні лауринова, міристинова кислоти, для плодів – каприлова й капронова кислоти.

## Висновки

1. У результаті фітохімічних досліджень уперше встановили компонентний склад легких фракцій листя, стебел і плодів лохини високорослої флори України.

2. Ідентифікували і встановили вміст 65 речовин, з-поміж них 14 органічних кислот, 39 сполук терпенової природи.

3. Сировина лохини високорослої перспективна та буде використана для розроблення нових лікарських форм.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати досліджень можна використати під час стандартизації сировини та лікарських засобів на її основі, визначення специфічних маркерів для хімічної ідентифікації, встановлення кореляційних зв'язків між вмістом БАР і фармакологічною активністю.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому», № держреєстрації 0120U102486.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Стремоухов О. О., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0956-389X](https://orcid.org/0000-0003-0956-389X)

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9545-8548](https://orcid.org/0000-0001-9545-8548)

Комисаренко М. А., асистент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1161-8151](https://orcid.org/0000-0002-1161-8151)

## Information about authors:

Stremoukhov O. O., PhD student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshovyi O. M., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Komisarenko M. A., Assistant of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Стремоухов О. О., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Комиссаренко Н. А., ассистент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

## Список літератури

- [1] Выращивание голубики с ориентацией на экспорт // *InVenture*. 2019. URL : <https://inventure.com.ua/investments/vyrashivanie-golubiki>
- [2] A Review of the Fruit Volatiles Found in Blueberry and Other Vaccinium Species / H. M. Sater, L. N. Bizzio, D. M. Tieman, P. D. Munoz. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020. Vol. 68, Iss. 21. P. 5777-5786. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01445>
- [3] The Chemical and Biological Profiles of Leaves from Commercial Blueberry Varieties / B. E. Stefanescu, L. F. Calinoiu, F. Ranga et al. *Plants*. 2020. Vol. 9, Iss. 9. Article 1193. <https://doi.org/10.3390/plants9091193>
- [4] Bioactive Compounds and Antioxidant Capacity of Small Berries / M. Zorzi, F. Gai, C. Medana et al. *Foods*. 2020. Vol. 9, Iss. 5. P. 623. <https://doi.org/10.3390/foods9050623>
- [5] Гродзінський А. М. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. Київ. Голов. ред. УРЕ, 1991. 544 с.
- [6] Fern K. *Vaccinium uliginosum* // *Temperate Plants Database*. 2020. URL : <http://temperate.theferns.info/plant/Vaccinium+uliginosum>
- [7] Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. Москва : Новая Волна, 2012. 1216 с.
- [8] Компендиум 2014 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Київ. : МОРИОН, 2014. 2700 с.
- [9] Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради В. П. Черних. 3-те вид., переробл. і доповн. Київ : МОРИОН, 2016. 1952 с.
- [10] Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.
- [11] Phytochemical and pharmacological study of the northern highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) leaves dry extract / A. Stremoukhov, O. Koshovyi, G. Kravchenko et al. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2021. Vol. 10, Iss. 4. P. 1-8.
- [12] 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. 1128 с.
- [13] Кошовий О. М. Фенольний склад деяких представників підроду *Sclarea* роду *Salvia*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3. С. 11-14.
- [14] Изопреноидный состав спиртового экстракта листьев *Eucalyptus viminalis* / О. Н. Кошевой, Б. А. Виноградов, А. М. Ковалева, А. Н. Комиссаренко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Вип. 24, № 2. С. 23-25.
- [15] Хромато-мас-спектрометричне дослідження низькомолекулярних аліфатичних, жирних та ароматичних кислот кореневища *Veronica teucrium* L. / А. П. Осьмачко, А. М. Ковальова, Т. В. Ільїна, О. М.



- Кошовий. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 2. С. 22-25. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.99317>
- [16] Порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *Salvia verticillata* та *Salvia officinalis* для встановлення перспективи створення нового лікарського засобу / М. М. Мига, О. М. Кошовий, О. В. Гамуля та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1. С. 61-71. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198136>
- [17] The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine / O. Koshovyi, A. Raal, A. Kovaleva et al. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. 2020. Vol. 8, Iss. 3. P. 29-36. <https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80306>
- References**
- [1] Vyrashchivanie golubiki s orientatsiei na eksport [Export-oriented blueberry cultivation]. (2019, January 12). *InVenture*. <https://investure.com.ua/investments/vyrashivanie-golubiki>
- [2] Sater, H. M., Bizzio, L. N., Tieman, D. M., & Munoz, P. D. (2020). A Review of the Fruit Volatiles Found in Blueberry and Other Vaccinium Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(21), 5777-5786. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01445>
- [3] Stefanescu, B. E., Calinoiu, L. F., Ranga, F., Fetea, F., Mocan, A., Vodnar, D. C., & Crisan, G. (2020). The Chemical and Biological Profiles of Leaves from Commercial Blueberry Varieties. *Plants-Basel*, 9(9), Article 1193. <https://doi.org/10.3390/plants9091193>
- [4] Zorzi, M., Gai, F., Medana, C., Aigotti, R., Morello, S., & Peiretti, P. G. (2020). Bioactive Compounds and Antioxidant Capacity of Small Berries. *Foods*, 9(5), 623. <https://doi.org/10.3390/foods9050623>
- [5] Hrodzinskyi, A. M. (1991). *Likarski roslyny. Entsiklopedychnyi dovidnyk* [Medicinal plants. Encyclopedic reference book]. Kyiv: Heads. ed. URE. [in Ukrainian].
- [6] Fern, K. (2020). *Vaccinium uliginosum*. *Temperate Plants Database*. <http://temperate.theferns.info/plant/Vaccinium+uliginosum>
- [7] Mashkovskii, M. D. (2012). *Lekarstvennyye sredstva* [Medicines] (16th ed.). Novaya Volna. [in Russian].
- [8] Kovalenko, V. N. (Ed.). (2014). *Kompendium 2014 – lekarstvennyye preparaty* [Compendium 2014 – medicines]. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
- [9] Chernykh, V. P. (Ed.). (2016). *Farmatsevtichna entsyklopediia* [Pharmaceutical encyclopedia]. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
- [10] Minarchenko, V. M., & Butko, A. Yu. (2017). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia [Research of the domestic market of herbal medicines]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (1), 30-36. [in Ukrainian].
- [11] Stremoukhov, A., Koshovyi, O., Kravchenko, G., Krasilnikova, O., Dimova, G., & Zhelev, I. (2021). Phytochemical and pharmacological study of the northern highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) leaves dry extract. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 10(4), 1-8.
- [12] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [13] Koshovyi, O. M. (2012). Fenolnyi sklad deiakykh predstavnykiv pidrodu Sclarea rodu *Salvia* [Phenolic composition of some members of the subgenus Sclarea of the genus *Salvia*]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, (3), 11-14. [in Ukrainian].
- [14] Koshevoi, O. N., Vinogradov, B. A., Kovaleva, A. M., & Komissarenko, A. N. (2011). Izoprenoidnyi sostav spirtovogo ekstrakta list'ev *Eucalyptus viminalis* [Isoprenoid composition of the alcoholic extract of the leaves of *Eucalyptus viminalis*]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 24(2), 23-35. [in Russian].
- [15] Osmachko, A., Kovaleva, A., Ilyina T., Koshovyi, O., & Sidora, N. (2017). Khromato-mas-spektrometrychne doslidzhennia nyzko-molekuliarnykh alifatychnykh, zhyrnykh ta aromatychnykh kyslot korenevyscha *Veronica teucrium* L. [Chromatography-mass spectrometry study of low molecular aliphatic, fatty and aromatic acids of *Veronica teucrium* L. rhizomes]. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2), 22-25. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.99317>
- [16] Myha, M. M., Koshovyi, O. M., Hamulia, O. V., Verkhovodova, Yu. V., Kireiev, I. V., Komissarenko, A. M. (2020). Porivnialne farmakohnostychnye ta farmakohichne doslidzhennia lystia *Salvia verticillata* ta *Salvia officinalis* dlia vstanovlennia perspektyvy stvorennia novoho likarskoho zasobu [Comparative pharmacognostic and pharmacological study of *Salvia verticillata* and *Salvia officinalis* leaves to establish the prospect of creating a new medicines]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 13(1), 61-71. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198136>
- [17] Koshovyi, O., Raal, A., Kovaleva, A., Myha, M., Ilyina, T., Borodina, N., & Komissarenko A. (2020). The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8(3), 29-36. <https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80306>



## The study in cockscomb mineral composition

A. S. Deyneka <sup>ID</sup><sup>B,C,D</sup>, V. V. Protska <sup>ID</sup><sup>\*A,C,D,E</sup>, I. O. Zhuravel <sup>ID</sup><sup>A,E,F</sup>, O. A. Kyslychenko <sup>ID</sup><sup>B</sup>, V. Yu. Kuznietsova <sup>ID</sup><sup>E</sup>

National University of Pharmacy, Kharkiv, 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

Cockscomb (*Celosia cristata* (L.) Kuntze) is grown in Ukraine mostly as a decorative plant. According to literature, it contains phenolic, terpenic, steroid, and nitrogen-containing compounds, showing a large range of biological activity.

**The aim of the work** was to study qualitative composition and determination of quantitative content of mineral elements in cockscomb roots, stems, leaves, flowers, and seeds.

**Materials and methods.** The mineral composition of cockscomb raw material was studied by atomic absorption spectroscopy.

**Results.** In cockscomb roots, stems, leaves, flowers, and seeds 19 mineral elements were identified and determined. The bulk of mineral elements was accumulated in cockscomb leaves –  $11580.54 \pm 289.51 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . In all samples of the herb potassium dominated within the limits of  $1125.00 \pm 28.12 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  to  $7000.00 \pm 175.00 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . Prevailing microelements were iron in plant roots and seeds ( $210.00 \pm 5.25 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  and  $81.00 \pm 2.02 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  respectively), aluminum in leaves and flowers ( $215.00 \pm 2.25 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  and  $44.00 \pm 1.10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  respectively), zinc in stems ( $5.70 \pm 0.14 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ). Besides, such microelements as zinc ( $53.00 \pm 1.33 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) and strontium ( $21.20 \pm 0.53 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) were mostly accumulated in roots, manganese ( $27.00 \pm 0.68 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) in leaves, copper ( $2.00 \pm 0.05 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) in flowers. The content of heavy metals was within the limits stipulated in Ukrainian Pharmacopoeia.

**Conclusions.** The obtained results will be used in the standardization of cockscomb raw material and in the development of medicines on the basis of this raw material.

**Key words:** cockscomb, Amaranthaceae, absorption spectrometry, minerals.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 194–199**

### Дослідження мінерального складу целозії гребінчастої

A. С. Дейнека, В. В. Процька, І. О. Журавель, О. А. Кисличенко, В. Ю. Кузнєцова

Целозію гребінчасту (*Celosia cristata* (L.) Kuntze) вирощують в Україні здебільшого як декоративну рослину. За даними фахової літератури, вона містить фенольні, терпенові, стероїдні та нітрогенвмісні сполуки, має широкий спектр біологічної активності.

**Мета роботи** – дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту мінеральних елементів у коренях, стеблах, листі, квітках і насінні целозії гребінчастої.

**Матеріали та методи.** Мінеральний склад сировини целозії гребінчастої досліджували методом атомно-абсорбційної спектроскопії.

**Результати.** У коренях, стеблах, листі, квітках і насінні целозії гребінчастої ідентифікували та визначили вміст 19 мінеральних елементів. Встановили, що найбільша кількість мінеральних елементів накопичувалася в листі целозії гребінчастої –  $11580,54 \pm 289,51 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ . У всіх зразках сировини елемент, що домінує, – калій, його вміст становив від  $1125,00 \pm 28,12 \text{ мкг}/100 \text{ г}$  до  $7000,00 \pm 175 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ . Серед мікроелементів за вмістом у коренях і насінні цієї рослини кількісно переважав ферум ( $210,00 \pm 5,25 \text{ мкг}/100 \text{ г}$  та  $81,00 \pm 2,02 \text{ мкг}/100 \text{ г}$  відповідно), у листі та квітках – алюміній ( $215,00 \pm 2,25 \text{ мкг}/100 \text{ г}$  та  $44,00 \pm 1,10 \text{ мкг}/100 \text{ г}$  відповідно), у стеблах – цинк ( $5,70 \pm 0,14 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ ). Крім того, такі мікроелементи, як цинк ( $53,00 \pm 1,33 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ ) і стронцій ( $21,20 \pm 0,53 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ ) максимально накопичувалися в коренях, манган ( $27,00 \pm 0,68 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ ) – у листі, купрум ( $2,00 \pm 0,05 \text{ мкг}/100 \text{ г}$ ) – у квітках. Концентрації важких металів – у межах припустимих за вимогами ДФУ.

**Висновки.** Результати дослідження будуть використані під час стандартизації сировини целозії гребінчастої та впровадження розроблення лікарських рослинних засобів на основі цієї сировини.

**Ключові слова:** целозія гребінчаста, амарантові, абсорбційна спектрометрія, мінерали.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 194–199**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/230561>

UDC 615.32:54.061/062:582.663.2

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.230561](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230561)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 194–199**

**Key words:** cockscomb, Amaranthaceae, absorption spectrometry, minerals.

\*E-mail: [vprotskaya@gmail.com](mailto:vprotskaya@gmail.com)

Received: 29.03.2021 // Revised: 23.04.2021 // Accepted: 27.04.2021

## Исследование минерального состава целозии гребенчатой

А. С. Дейнека, В. В. Процкая, И. А. Журавель, А. А. Кисличенко, В. Ю. Кузнецова

Целозию гребенчатую (*Celosia cristata* (L.) Kuntze) выращивают в Украине преимущественно как декоративное растение. По данным научной литературы, она содержит фенольные, терпеновые, стероидные и азотсодержащие соединения, проявляет широкий спектр биологической активности.

**Цель работы** – исследование качественного состава и определение количественного содержания минеральных элементов в корнях, стеблях, листьях, цветках и семенах целозии гребенчатой.

**Материалы и методы.** Минеральный состав сырья целозии гребенчатой исследовали методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

**Результаты.** В корнях, стеблях, листьях, цветках и семенах целозии гребенчатой идентифицировали и определили содержание 19 минеральных элементов. Установлено, что наибольшее количество минеральных элементов накапливалось в листьях целозии гребенчатой –  $11580,54 \pm 289,51$  мкг/100 г. Во всех образцах сырья доминирующий элемент – калий, его содержание составляло от  $28,12$  до  $7000,00 \pm 175,00$  мкг/100 г. Среди микроэлементов по содержанию в корнях и семенах этого растения преобладало железо ( $210,00 \pm 5,25$  мкг/100 г и  $81,00 \pm 2,02$  мкг/100 г соответственно), в листьях и цветках – алюминий ( $215,00 \pm 2,25$  мкг/100 г и  $44,00 \pm 1,10$  мкг/100 г соответственно), в стеблях – цинк ( $5,70 \pm 0,14$  мкг/100 г). Кроме того, такие микроэлементы, как цинк ( $53,00 \pm 1,33$  мкг/100 г) и стронций ( $21,20 \pm 0,53$  мкг/100 г) в максимальном количестве содержались в корнях, марганец ( $27,00 \pm 0,68$  мкг/100 г) – в листьях, медь ( $2,00 \pm 0,05$  мкг/100 г) – в цветках. Содержание тяжелых металлов – в пределах допустимых концентраций по требованиям ГФУ.

**Выводы.** Результаты исследования будут использованы при стандартизации сырья целозии гребенчатой и в ходе разработки лекарственных растительных средств на основе этого сырья.

**Ключевые слова:** целозия гребенчатая, амарантовые, абсорбционная спектрометрия, минералы.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** 2021. Т. 14, № 2(36). С. 194–199

Mineral elements are important in the provision of a human organism's normal function. Such mineral elements as sodium and potassium are present in interstitial liquors, they support homeostasis, normalize arterial pressure. Abnormally low potassium concentration in blood plasma leads to hypokalemia and osteoporosis, increases risks of a stroke [1–3]. Sodium deficit causes hyponatremia which may lead to renal and cardiac disease, provokes cerebral edema with corresponding neurological consequences [1]. Calcium participates in nerve impulse transmissions, it is a structural component of conjunctive tissue and ensures bone strength [1,3]. Copper, iron, manganese, selenium, and zinc are hormone and enzyme cofactors, participating in numerous biochemical reactions in organism [3,4].

Copper controls free radical reactions and lipid peroxidation processes. Copper deficit affects the antioxidant system which leads to an increase of active oxygen forms level, damage of lipids, proteins, and DNA, provokes liver fatty degeneration, and favors high cholesterol concentration in blood plasma [1,2]. Cobalt and iodine participate in red blood cell formation [4]. Iron as a component of hemoglobin and cytochromes supports cell respiration [3]. Molybdenum activates antioxidant enzymes [4]. Copper, selenium, and zinc control humoral immunity and increase organism resistivity [4]. Iodine deficit leads to goiter, irreversible mental deficiency, reproductive insufficiency [1,5]. As the human organism is unable to produce mineral elements, they must be introduced with food or replenished by taking medicines [1,4].

On a par with this, in the evaluation of medicinal herbs equally important is the content of heavy metals. Such elements as lead, cobalt, mercury, arsenic, cadmium, etc., may accumulate in body tissues, and their excess leads

to intoxication with severe consequences. Under chronic intoxication with mercury compounds, we witness mental disorders, encephalopathy, vision and hearing disorders, tremor, tachycardia, nephrosis, and gastroenteritis [3,6,7]. Cadmium excess in organisms leads to osteoporosis, anemia, hypertension, nephropathy, cardiopathy, liver lesions. Toxic lead doses hinder hemopoiesis processes, cause anemia, nephropathy, encephalopathy [3,6,7]. Arsenic compounds affect the nervous system, hemolyzed red cells, and cause severe forms of cardiac, renal, and hepatic insufficiency [6,7]. Besides, cadmium and lead ions displace calcium, iron, copper, zinc, and magnesium ions from biological structures, such as hemoglobin and enzymes, thus destroying hemopoiesis, affecting nervous, cardiovascular, and locomotor systems [8].

Therefore, the content of heavy metals in medicinal herbs and in food products is strictly limited by the Ukrainian Food Product Safety and Quality Basic Principles and Requirements Act, Order of Ukrainian Ministry of Health on State Sanitary Norms and Regulations “Medical Requirements to Quality and Safety of Food Products and Food Raw Materials” No 1140 of 09.01.2013 and General Article 2.4.27 “Heavy Metals in Medicinal Herbs and Plant-based Medicines” of Ukrainian Pharmacopoeia 2.0.1 [9,10].

Genus *Celosia* (*Celosia cristata* L.) belongs to the Amaranthaceae family (*Amaranthaceae* L.) and includes about 60 species which are popular at all continents for landscape decoration, whereas in West Africa, North America, China, Indonesia, India they are cultivated as food plants [1,11,12]. Their name means “fiery, lurid” and corresponds to the peculiar shape and bright coloring of inflorescences [13,14]. Cockscomb (*Celosia cristata* (L.) Kuntze) some authors treat

as a subspecies of quail grass [11,15], whereas others rank it as a separate species [1,12,13].

In South East Asia flowers of this plant serve as medicines from hypertension, dysentery, coughing, conjunctivitis, blood diseases, oral cavity infections, menstrual pains, menostasia, intestinal, pulmonary and hemorrhoid bleedings [11]. Many researchers specify that celosias display anti-diabetes, anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-microbial, anti-sun, anti-diarrhea, anti-helminthic, liver protecting effect as well as stimulate immunity [12,16].

As follows from the literature, overground parts of cockscomb contain mainly steroid and phenolic compounds, including flavonoids cochliophyllin and cristatein [13,14]. Its leaves accumulate glycoproteins at the time of blossoming. From cockscomb inflorescences nitrogen-containing pigments betacyanin and betaxanthin (celosianin I and celosianin II) were extracted [12,13,17]. Flowers are also known to contain carbohydrates, amino acids and phenolic compounds [13,14]. From cockscomb seeds saponins cristatain, celosine A, celosine B, celosine C and celosine D, as well as semenoside A, glycoproteins,  $\beta$ -sitosterol and stigmasterol were extracted [12,17]. Also its seeds contain kaempferol and quercetin [13]. Researchers from India, China, South Africa studied mineral composition of cockscomb and related species [1,12,18].

In cockscomb flowers from India, six mineral elements were identified. According to this study, in cockscomb flowers potassium content ( $520.40 \pm 1.12$  mg/100 g) was almost four times higher than that of calcium ( $128.68 \pm 1.53$  mg/100 g) and 6.8 times higher than that of magnesium ( $76.40 \pm 0.52$  mg/100 g). The content of sodium, zinc, and iron never exceeded 10 mg/100 g [12]. The study in mineral composition of quail grass leaves, stems, and flowers from India ascertained potassium (30.55–37.66 mg/g) and sodium (0.52–1.06 mg/g) content in those parts of the herb to be very close. Magnesium content (67.18 mg/g) was twice higher in leaves than in stems and flowers. Calcium content was almost identical in quail grass leaves and stems (79.70–86.60 mg/kg) and 5 times lower in flowers, whereas all samples of this raw material contained less than 0.52 mg/kg iron, zinc, and copper [19].

African samples of quail grass and wheat celosia showed as much as 178–242 mg/100 g calcium in leaves. Nevertheless, data on other elements substantially differ. Thus, leaves of wheat celosia contained 659 mg/100 g potassium, whereas those of quail grass contained 5 times less. Magnesium (463 mg/100 g) and phosphorus (102 mg/100 g) grossly prevailed in wheat celosia leaves. Quail grass leaves contained sodium (71.32 mg/100 g) and iron (15.25 mg/100 g) almost three times more than those of wheat celosia. Content of copper, zinc, and manganese in these plants never exceeded 8 mg/100 g [1]. Other Indian authors determined the content of macro- and microelements in quail grass herb before, during, and after blossoming. Potassium prevailed in all samples within the range of 5995 to 10340 mg/100 g. Calcium was concentrated in those samples within the limits 1365–1540 mg/100 g. The content of magnesium (755–765 mg/100 g) and phos-

phorus (645–845 mg/100 g) was almost identical. It should be noted that potassium, calcium, phosphorus, and copper (1.70 mg/100 g) mostly accumulated in quail grass herb before blossoming, the maximum content of magnesium, zinc (12.30 mg/100 g) and iron (21.30 mg/100 g) was during blossoming, sodium (65.00 mg/100 g), and manganese (7.65 mg/100 g) mostly accumulated after blossoming [18]. The chemical composition of plant bioactive substances is known to differ depending on the climatic conditions and vegetation area. Therefore, it is necessary to study the mineral composition of cockscomb grown in Ukraine.

## Aim

The aim of the work was to study qualitative composition and determination of quantitative content of mineral elements in cockscomb roots, stems, leaves, flowers, and seeds.

## Materials and methods

We used air-dried milled roots, stems, leaves, flowers, and seeds of cockscomb collected in the Kharkiv Region, Ukraine in 2019–2020 for the mineral composition study. Mineral composition of cockscomb raw material was studied by atomic absorption spectroscopy according to the method described in general article 2.0.1 “Atomic absorption spectroscopy” of Ukrainian Pharmacopoeia [20]. The research was performed on the basis on A. B. Blank Analytical Chemistry Department, Institute of Monocrystals, National Academy of Sciences of Ukraine, under the guidance of Junior Scientist Olena Hryshyna.

Charred at muffle furnace and treated with dilute sulfuric acid a sample of raw material (about 2 g) was evaporated from graphite electrodes at intermittent current intensity. Arc discharge of this current was 16 A, the exposition was 60 sec [20]. Spectra were generated at IBC-28 unit at pressure 0.04 MPa and flame temperature 2250 °C [20]. Spectra were registered at DFS-8 spectrograph with grating 600 grooves/mm and a three-lens slit lighting system. The intensity of obtained spectra was measured with MF-1 microphotometer with firing phase 60 °C, spectrograph slit width being 0.015 mm. The firing impulse frequency was 100 discharges per second at spectrum range 230 nm to 347 nm [20].

Copper was dissolved in nitric acid, whereas all other elements were analyzed using chemically pure reagents and double-purified water. For all elements line and background, blackening differences were calculated ( $S = S_{I+bg} - S_{bg}$ ) for sample ( $S_{sam}$ ) and graduating standard ( $S_{GS}$ ) spectra. On the basis of these results, we have built a graduation plot in coordinates: average background (S) and background ( $S_{GS}$ ) blackening average value – logarithm of element content in graduation standard (lg C), where C is expressed as a percent of basis [20].

The content of mineral elements in ashes (a, %) was found from the plot. Element content in raw material (X, %) was calculated by the formula:



**Table 1.** Qualitative composition and quantitative content of mineral elements in cockscomb raw material

Element	Content of macro- and microelements in cockscomb raw material as absolutely dry raw material, µg/100 g				
	Roots	Leaves	Stems	Flowers	Seeds
<b>Macroelements</b>					
Silicon	1485.00 ± 37.12	270.00 ± 6.75	11.00 ± 0.28	175.00 ± 4.38	540.00 ± 13.50
Phosphorus	32.00 ± 0.80	245.00 ± 6.12	57.00 ± 1.42	115.00 ± 2.88	110.00 ± 2.75
Magnesium	635.00 ± 15.88	1080.00 ± 27.00	265.00 ± 6.62	265.00 ± 6.62	135.00 ± 3.38
Calcium	1485.00 ± 37.12	2430.00 ± 60.75	920.00 ± 23.00	530.00 ± 13.25	160.00 ± 4.00
Sodium	425.00 ± 10.63	190.00 ± 4.75	210.00 ± 5.25	44.00 ± 1.10	40.00 ± 1.00
Potassium	5935.00 ± 148.38	7000.00 ± 175.00	3100.00 ± 77.50	2640.00 ± 66.00	1125.00 ± 28.12
Total macroelements	9997.00 ± 249.93	11215.00 ± 280.38	4563.00 ± 114.08	3769.00 ± 94.22	2110.00 ± 52.75
<b>Microelements</b>					
Iron	210.00 ± 5.25	75.00 ± 1.88	4.60 ± 0.12	22.00 ± 0.55	81.00 ± 2.02
Aluminum	210.00 ± 5.25	215.00 ± 5.38	1.00 ± 0.03	44.00 ± 1.10	54.00 ± 1.35
Manganese	21.20 ± 0.53	27.00 ± 0.68	1.10 ± 0.03	4.00 ± 0.10	13.50 ± 0.34
Nickel	0.21 ± 0.01	0.13 ± 0.01	<0.03	0.07 ± 0.01	0.54 ± 0.01
Molybdenum	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Copper	0.70 ± 0.02	1.00 ± 0.03	0.52 ± 0.01	2.00 ± 0.05	0.78 ± 0.02
Zinc	53.00 ± 1.33	27.00 ± 0.67	5.70 ± 0.14	8.80 ± 0.22	12.60 ± 0.32
Strontium	21.20 ± 0.53	20.20 ± 0.51	2.50 ± 0.06	1.60 ± 0.04	0.22 ± 0.01
Total microelements	516.52 ± 12.91	365.54 ± 9.14	15.53 ± 0.39	82.60 ± 2.07	162.73 ± 4.07
Grand total mineral elements	10513.52 ± 262.84	11580.54 ± 289.51	4578.53 ± 114.46	3851.60 ± 96.29	2272.73 ± 56.82
<b>Content of toxic elements</b>					
Lead	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Cobalt	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Cadmium	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Arsenic	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Mercury	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

$$X = \frac{a \times m_1}{m}$$

where  $m_1$  – ash mass, g;

$m$  – raw material (dry) mass, g;

$a$  – element content in ash, % [20].

## Results

According to the results of the mineral composition study in all samples of cockscomb raw material, we identified and determined 6 macroelements (silicon, phosphorus, magnesium, calcium, sodium, and potassium), 8 microelements (iron, aluminum, manganese, nickel, molybdenum, copper, zinc, and strontium) and 5 heavy metals (lead, cobalt, cadmium, arsenic, and mercury).

Qualitative composition and quantitative content of mineral elements in cockscomb raw material presented in *Table 1*.

## Discussion

In the course of the research, we established that the bulk of mineral elements was accumulated in cockscomb leaves and roots that were  $11580.54 \pm 289.51$  µg/100 g and  $10513.52 \pm 262.84$  µg/100 g respectively. The total content of mineral elements in the stems ( $4578.53 \pm 114.46$  µg/100 g) of tested plant was almost 2.5 times lower than that in its leaves. Flowers ( $3851.60 \pm 96.29$  µg/100 g) of cockscomb contained 1.7 times more mineral elements than its seeds ( $2272.73 \pm 56.82$  µg/100 g). Total mineral content increased from seeds, flowers, and stems up to roots and leaves. Microelements in cockscomb roots, leaves, stems, and flowers possess only 1 % to 5 % of total mineral content, and only in seeds, it reached as much as 7 %.

Quantitative content of identified mineral elements gradually decreased in succession  $K > Ca > Mg > Si > P > Al > Na > Fe > Zn > Mn > Sr > Cu > Mo > Ni$ . A similar situation was observed in stems, roots, and seeds.

Nevertheless, in stems sodium prevailed over phosphorus and silicon, zinc over iron. In seeds and roots potassium, silicon, calcium, and magnesium dominated. In seeds phosphorus prevailed over aluminum, sodium, and zinc, whereas in roots it was vice versa. Besides, seeds contained much more nickel than copper and strontium. This distribution can be explained by the physiological feature of the plant. They can capability to accumulate individual macro- and micronutrients in certain organs and tissues.

The highest content of macroelements was in cockscomb leaves that was  $11215.00 \pm 280.38 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ , that of microelements was in its roots ( $516.52 \pm 12.91 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ). At the same time, the leaves of the tested plant contained total microelements almost 1,5 times less ( $365.54 \pm 9.14 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) than its roots.

Potassium was proved to prevail among macroelements in all tested samples of cockscomb herb, within the limits from  $1125.00 \pm 28.12 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  in cockscomb seeds to  $7000.00 \pm 175.00 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  in its leaves. The highest amount of silicon ( $1485.00 \pm 37.12 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) and sodium ( $425.00 \pm 10.63 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) was accumulated in cockscomb roots, that of phosphorus ( $245.00 \pm 6.12 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ), magnesium ( $1080.00 \pm 27.00 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ), calcium ( $2430.00 \pm 60.75 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) was accumulated in its leaves.

Dominating microelements in cockscomb roots were iron and aluminum in almost identical amounts that was  $210.00 \pm 5.25 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . Aluminum prevailed in leaves and flowers, iron prevailed in seeds. Aluminum contented in cockscomb leaves ( $215.00 \pm 5.38 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) was almost 5 times higher than in flowers ( $44.00 \pm 1.10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ). Cockscomb seeds contained 2.6 times less iron than their roots that was only  $81.00 \pm 2.02 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ .

The prevailing microelement in cockscomb stems was zinc to the amount of  $5.70 \pm 0.14 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . Iron content in this part of the herb was somehow less that is  $4.60 \pm 0.12 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . At the same time, the results of our experiment showed zinc accumulation most in roots ( $53.00 \pm 1.33 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ). Identically high molybdenum content was found in cockscomb roots and leaves that is  $0.21 \pm 0.01 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . Manganese content prevailed in leaves ( $27.00 \pm 0.68 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ), copper content prevailed in flowers ( $2.00 \pm 0.05 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ) and that of nickel prevailed in seeds of this plant ( $0.54 \pm 0.01 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ).

The content of heavy metals in all tested samples of cockscomb raw material met the requirements of Ukrainian Pharmacopoeia never exceeding acceptable limits for medicinal raw material.

## Conclusions

1. According to this research in roots, leaves, stems, flowers, and seeds of cockscomb were identified and quantitatively determined 6 macroelements, 8 microelements, and 5 heavy metals by atomic absorption spectroscopy.

2. The high content of mineral elements was found in the roots and leaves of the tested plant –  $10513.52 \pm 262.84 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  and  $11580.54 \pm 289.51 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  respectively. In all raw

material samples potassium, calcium, and magnesium prevailed which were mostly accumulated in cockscomb leaves that is  $7000.00 \pm 175.00 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ,  $2430.00 \pm 60.75 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ , and  $1080.00 \pm 27.00 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  respectively. Among microelements iron dominated in roots and seeds ( $210.00 \pm 5.25 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  and  $81.00 \pm 2.02 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  respectively), aluminum in leaves and flowers ( $215.00 \pm 5.38 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  and  $44.00 \pm 1.10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  respectively). Zinc was a prevailing element in cockscomb stems ( $5.70 \pm 0.14 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ ). The obtained results correlate with data from the literature.

3. The content of heavy metals in cockscomb raw material met the requirements of Ukrainian Pharmacopoeia.

**Prospects for further research.** The obtained results will be used in the standardization of cockscomb raw material and in the development of medicines on the basis of this raw material.

---

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

---

## Information about authors:

Deyneka A. S., PhD-student of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3765-9290](https://orcid.org/0000-0003-3765-9290)

Protska V. V., PhD, Assistant of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2439-138X](https://orcid.org/0000-0002-2439-138X)

Zhuravel I. O., PhD, DSc, Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8092-733X](https://orcid.org/0000-0001-8092-733X)

Kyslychenko O. A., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9667-2535](https://orcid.org/0000-0002-9667-2535)

Kuznietsova V. Yu., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4146-689X](https://orcid.org/0000-0002-4146-689X)

## Відомості про авторів:

Дейнека А. С., аспірант каф. хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Процька В. В., канд. фарм. наук, асистент каф. хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Журавель І. О., д-р фарм. наук, професор каф. хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кисличенко О. А., д-р фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кузнецова В. Ю., д-р фарм. наук, доцент каф. хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

## Сведения об авторах:

Дейнека А. С., аспирант каф. химии природных соединений и нутрициологии, Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина.

Процкая В. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. химии природных соединений и нутрициологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Журавель І. А., д-р фарм. наук, професор каф. хімії природних сполучень і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Кисличенко А. А., д-р фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Кузнецова В. Ю., д-р фарм. наук, доцент каф. хімії природних сполучень і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

## References

- [1] Adegbaaju, O. D., Otunola, G. A., & Afolayan, A. J. (2019). Potential of celosia species in alleviating micronutrient deficiencies and prevention of diet-related chronic diseases: A review. *AIMS Agriculture and Food*, 4(2), 458-484. <https://doi.org/10.3934/AGRFOOD.2019.2.458>
- [2] Al-Fartusie, F. S., & Mohssan, S. N. (2017). Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, 5(3), 127-136.
- [3] Pavlenko-Badnaoui, M., Protska, V., & Zhuravel, I. (2019). The study of the mineral composition of *Heliopsis helianthoides*. *Norwegian Journal of development of the International Science*, (6-1), 50-53.
- [4] Sousa, C., Moutinho, C., Vinha, A. F., & Matos, C. (2019). Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine. *International Journal of Science and Research Methodology*, 13(3), 57-80.
- [5] Soetan, K. O., Olaiya, C. O., & Oyewole, O. E. (2010). The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African Journal of Food Science*, 4(5), 200-222.
- [6] Oves, M., Saghir, K. M., Huda, Q. A., Nadeen F. M., & Almeelbi T. (2016). Heavy Metals: Biological Importance and Detoxification Strategies. *Journal of Bioremediation & Biodegradation*, 7(2), 334. <https://doi.org/10.4172/2155-6199.1000334>
- [7] Sharma, R. K., & Agrawal, M. (2005). Biological effects of heavy metals: an overview. *Journal of environmental biology*, 26(2 Suppl), 301-313.
- [8] Trace Elements and Metals. (2019). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [10] *Verkhovna Rada of Ukraine*. (1997, December 23). *Pro osnovni pryncypy ta vymohy do bezpechnosti ta yakosti kharchovykh produktiv*. Zakon Ukrainy vid 23.12.1997 No. 771/97-VR [On Quality and Safety of Food Products and Food Raw Materials (No. 771/97-VR)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80?lang=en#Text>
- [11] Gaibimeh, P., Yousuf, O., Singh, A., & Devi, N. M. (2018). A study on phytochemical screening of *Celosia argentea* var. *cristata* inflorescence extract. *The Pharma Innovation Journal*, 7(10), 284-287.
- [12] Sayeed, R., Thakur, M., & Gani, A. (2020). *Celosia cristata* Linn. flowers as a new source of nutraceuticals- A study on nutritional composition, chemical characterization and in-vitro antioxidant capacity. *Heliyon*, 6(12), e05792. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05792>
- [13] Sultan F. I. (2018). Chromatographic Separation and Identification of Many Fatty acids and Phenolic Compounds from Flowers of *Celosia cristata* L. and Its Inhibitory Effect on Some Pathogenic Bacteria. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 12(7), 25-31. <https://doi.org/10.22587/ajbas.2018.12.7.4>
- [14] Oyeyinka, B. O., & Afolayan, A. J. (2020). Potentials of *Musa* Species Fruits against Oxidative Stress-Induced and Diet-Linked Chronic Diseases: In Vitro and In Vivo Implications of Micronutritional Factors and Dietary Secondary Metabolite Compounds. *Molecules*, 25(21), 5036. <https://doi.org/10.3390/molecules25215036>
- [15] Surse, S. N., Shrivastava, B., Sharma, P., Sharma, J., & Gide P. S. (2014). Pharmacognostic Standardisation of Whole Plant of *Celosia argentea*, var. *cristata* (L). *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 3(3), 387-392.
- [16] Malomo, S. O., Ore, A., & Yakubu, M. T. (2011). In vitro and in vivo antioxidant activities of the aqueous extract of *Celosia argentea* leaves. *Indian journal of pharmacology*, 43(3), 278-285. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.81519>
- [17] Varadharaj V., Muniyappan J. (2017). Phytochemical and Phytotherapeutic Properties of *Celosia* species- A Review. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(6), 820-825. <https://doi.org/10.25258/phyto.v9i6.8185>
- [18] Adegbaaju, O. D., Otunola, G. A., & Afolayan, A. J. (2019). Proximate, mineral, vitamin and anti-nutrient content of *Celosia argentea* at three stages of maturity. *South African Journal of Botany*, 124, 372-379. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.05.036>
- [19] Fayaz, M., Bhat, M. H., Kumar, A., & Kumar A. J. (2019). Phytochemical Screening and Nutritional Analysis of Some Parts of *Celosia argentea* L. *Chemical Science Transactions*, 8(1), 12-19. <https://doi.org/10.7598/cst2019.1561>
- [20] Kyslychenko, O., Protska, V., & Zhuravel, I. (2019). Phytochemical research of vagrant *Parmelia* thalli as a prospective source of certain nutrients. *Norwegian Journal of development of the International Science*, (30), 44-49.



## Порівняльна характеристика настоек плодів деяких представників родини селерових

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Родина *Apiaceae* нараховує 474 родів і 3992–4050 видів, які поширені на всій земній кулі. З усього різноманіття видів нашу увагу привернула сировина анісу звичайного *Anisum vulgare Gaertn.*, фенхелю звичайного *Foeniculum vulgare Mill.*, що містить похідні фенілпропану, коріандру посівного *Coriandrum sativum L.*, кропу городнього *Anethum graveolens L.*, кмину звичайного *Carum carvi L.*, яка багата на похідні монотерпеноїдів.

Ці рослини широко застосовують у медичній практиці як протимікробні, спазмолітичні, відхаркувальні, гіпотензивні, сечогінні, жовчогінні, вітрогінні засоби. Такий спектр дії зумовлений наявністю в сировині рослин різних груп біологічно активних речовин.

**Мета роботи** – за допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек плодів *Anisum vulgare Gaertn.*, *Foeniculum vulgare Mill.*, *Coriandrum sativum L.*, *Anethum graveolens L.* та *Carum carvi L.*

**Матеріали та методи.** Настойки виготовлені у співвідношенні (1:5) (екстрагент – 70 % етиловий спирт) з анісу, фенхелю, коріандру, кропу та кмину плодів, заготовлених на дослідному полі Запорізького державного медичного університету в серпні 2019 р. Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснили за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST14.

**Результати.** За допомогою хромато-мас-спектрометрії з'ясували, що настойки з плодів *Anisum vulgare Gaertn.*, *Foeniculum vulgare Mill.*, *Coriandrum sativum L.*, *Anethum graveolens L.* та *Carum carvi L.* відрізняються за якісним і кількісним складом компонентів. Настойки з *Anethum fructus* містять 28 компонентів, з-поміж них переважають 8.028 RT (-)-Carvone – 52,63 %, 4.861 RT D-Limonene – 17,74 %; *Coriandrum fructus* містять 37 компонентів, найбільший вміст мають 11.016 RT Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl – 20,7 %, 19.372 RT 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one – 8,57 %; *Carum carvi L.* містять 33 компоненти, переважають 7.988 RT Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl) – 47,37 %, 19.311 RT невизначена сполука – 5,88 %; *Anisum fructus* – 22 компоненти, найбільший вміст мають 8.531 RT Estragole – 60,32 %, 4.852 RT D-Limonene – 5,15 %; *Foeniculum fructus* містять 52 компоненти, переважають 5.745 RT Fenchone – 15,39 %; 8.5 RT Anethole – 11,37 %.

**Висновки.** Результати дослідження методом газової хроматографії плодів представників родини *Apiaceae* суттєво розширюють відомості про хімічний склад сировини, вказують на перспективність використання у фармацевтичній і медичній практиці. Під час аналізу результатів газової хроматографії з'ясували, що настойки з плодів родини *Apiaceae* відрізняються за якісним і кількісним складом компонентів. Настойки з *Foeniculum fructus* містять 52 компоненти, *Coriandrum fructus* – 37, *Carum carvi L.* – 33, *Anethum fructus* – 28, *Anisum fructus* – 22 компоненти. Експериментальні дані, які одержали під час дослідження, можна використати для створення нормативно документації на певний вид лікарської рослинної сировини.

**Ключові слова:** *Apiaceae*, настойки з плодів, хромато-мас-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2021. Т. 14, № 2(36). С. 200–210

### Comparative characteristics of fruit tinctures of some representatives of the family

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

The family *Apiaceae* includes 474 genera and 3992–4050 species that are distributed around the globe. Of all the variety of species, our attention was drawn to the raw material of anise – *Anisum vulgare Gaertn.*; fennel – *Foeniculum vulgare Mill.*, which contains derivatives of phenylpropane; coriander – *Coriandrum sativum L.*; dill – *Anethum graveolens L.*; caraway – *Carum carvi L.*, which is rich in monoterpenoid derivatives.

These plants are widely used in medical practice and known to have antimicrobial, antispasmodic, expectorant, antihypertensive, diuretic, choleric, carminative effects. This versatility is due to the presence of different groups of biologically active substances in the raw materials of plants.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/234723>

UDC 615.451.1:582.794.1-147]-021.272  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.234723](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234723)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 200–210

Key words: *Apiaceae*, tincture, chromato-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

\*E-mail: [odyntsova1505@gmail.com](mailto:odyntsova1505@gmail.com)

Received: 27.04.2021 // Revised: 05.05.2021 // Accepted: 17.05.2021



**The aim of the research** is to determine, by means of gas chromatography, a component composition of fruit tinctures of *Anisum vulgare* Gaertn., *Foeniculum vulgare* Mill., *Coriandrum sativum* L., *Anethum graveolens* L. and *Carum carvi* L.

**Materials and methods.** Tinctures were prepared in ratio 1:5 (extractant – 70 % ethyl alcohol) from anise, fennel, coriander, dill, and caraway fruits, which had been harvested in the experimental field of Zaporizhzhia State Medical University in August 2019. Qualitative and quantitative determination of the active compounds was performed using an Agilent 7890B gas chromatograph with a 5977B mass spectrometric detector. The NIST14 mass spectrum library was used to identify the components.

**Results.** It has been revealed that the tinctures of *Anisum vulgare* Gaertn., *Foeniculum vulgare* Mill., *Coriandrum sativum* L., *Anethum graveolens* L., and *Carum carvi* L. differ in qualitative and quantitative composition of components of chromat-mass spectrometry. Tinctures of *Anethum fructus* contain 28 components, among which 8.028 RT (-)-Carvone (52.63 %) and 4.861 RT D-Limonene (17.74 %) prevail. Tinctures of *Coriandrum fructus* contain 37 components with the highest content of 11,016 RT Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl (20.7 %) and 19.372 RT 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one (8.57 %). In the tincture of *Carum carvi* L., which contains 33 components, the following may be considered predominant: 7.988 RT Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl) (47.37 %) and 19,311 RT undetermined compound (5.88 %). The tincture of *Anisum fructus* has 22 components, with the highest content of 8.531 RT Estragole (60.32 %) and 4.852 RT D-Limonene (5.15 %); *Foeniculum fructus* tincture contains 52 components, among which 5.745 RT Fenchone (15.39 %) and 8.5 RT Anethole (11.37 %) prevail.

**Conclusions.** The results of gas chromatography of fruits of the *Apiaceae* family significantly expand the information about the chemical composition of raw materials and indicate the prospects for use in pharmaceutical and medical practice. Analyzing the results of gas chromatography, it has been found that tinctures of fruits of the *Apiaceae* family differ in qualitative and quantitative composition of components. Tinctures of *Foeniculum fructus* contain 52 components, *Coriandrum fructus* – 37 components, *Carum carvi* L. contain 33 components, *Anethum fructus* – 28 components, *Anisum fructus* – 22 components. The obtained experimental data can be used to create regulatory documentation for a particular type of medicinal plant raw materials.

**Key words:** *Apiaceae*, tincture, chromat-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 200–210**

## Сравнительная характеристика настоек плодов некоторых представителей семейства сельдерейных

В. Н. Одинцова, В. Г. Корниевская, Н. Н. Малецкий, Ю. И. Корниевский

Семейство *Apiaceae* насчитывает 474 рода и 3992–4050 видов, которые распространены по всему земному шару. Из всего многообразия видов наше внимание привлекло сырье аниса обыкновенного *Anisum vulgare* Gaertn., фенхеля обыкновенного *Foeniculum vulgare* Mill., которое содержит производные фенилпропана, кориандра посевного *Coriandrum sativum* L., укропа огородного *Anethum graveolens* L., тмина обыкновенного *Carum carvi* L., богатое производными монотерпеноидов.

Эти растения широко применяют в медицинской практике как противомикробные, спазмолитические, отхаркивающие, гипотензивные, мочегонные, желчегонные, слабительные средства. Такое разностороннее действие обусловлено наличием в сырье растений различных групп биологически активных веществ.

**Цель работы** – с помощью газовой хроматографии определить компонентный состав настоек плодов *Anisum vulgare* Gaertn., *Foeniculum vulgare* Mill., *Coriandrum sativum* L., *Anethum graveolens* L. и *Carum carvi* L.

**Материалы и методы.** Настойки изготовлены в соотношении (1: 5) (экстрагент – 70 % этиловый спирт) из аниса, фенхеля, кориандра, укропа и тмина плодов, заготовленных на опытном поле Запорожского государственного медицинского университета в августе 2019 г. Качественное и количественное определение действующих соединений осуществляли с помощью газовой хроматографа Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B. Для идентификации компонентов использовали библиотеку масс-спектров NIST14.

**Результаты.** С помощью хромато-масс-спектрометрии установили, что настойки из плодов *Anisum vulgare* Gaertn., *Foeniculum vulgare* Mill., *Coriandrum sativum* L., *Anethum graveolens* L. и *Carum carvi* L. отличаются по качественному и количественному составу компонентов. Настойки из *Anethum fructus* содержат 28 компонентов, среди которых преобладают 8.028 RT (-)-Carvone – 52,63 %, 4.861 RT D-Limonene – 17,74 %; *Coriandrum fructus* содержат 37 компонентов, наибольшее содержание имеют 11.016 RT Benzene, 1 (1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl – 20,7 %; 19.372 RT 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one – 8,57 %; *Carum carvi* L. содержат 33 компонента, среди которых преобладают 7.988 RT Benzaldehyde, 4(1-methylethyl) – 47,37 %; 19,311 RT неопределенное соединение – 5,88 %; *Anisum fructus* – 22 компонента, наибольшее содержание имеют 8.531 RT Estragole – 60,32 %; 4.852 RT D-Limonene – 5,15 %; *Foeniculum fructus* содержат 52 компонента, среди которых преобладают 5.745 RT Fenchone – 15,39 %; 8.5 RT Anethole – 11,37 %.

**Выводы.** Результаты исследований методом газовой хроматографии плодов представителей семейства *Apiaceae* существенно расширяют сведения о химическом составе сырья, указывают на перспективность использования в фармацевтической и медицинской практике. В ходе анализа результатов газовой хроматографии выяснили, что настойки из плодов семейства *Apiaceae* отличаются по качественному и количественному составу компонентов. Настойки из *Foeniculum fructus* содержат 52 компонента, *Coriandrum fructus* – 37, *Carum carvi* L. – 33, *Anethum fructus* – 28, *Anisum fructus* – 22 компонента. Экспериментальные данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы для создания нормативной документации на определенный вид лекарственного растительного сырья.

**Ключевые слова:** *Apiaceae*, настойки из плодов, хромато-масс-спектрометрия, компонентный состав, количественное содержание.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 200–210**

Одне з основних завдань, що стоїть перед фармацевтичною наукою, – пошук нових джерел біологічно активних субстанцій для створення безпечних високоєфективних лікарських засобів із різноманітною фармакологічною активністю, потреба в яких постійно зростає.

Однією з найважливіших родин квіткових рослин і в медичній практиці, і в ботанічній науці є зонтичні, або селерові (*Umbelliferae* = *Apiaceae*). Селерові – найбільша та найважливіша господарська родина квіткових рослин, до неї належать багато кормових, харчових, декоративних, лікарських (традиційних і доказових), ароматичних, кормових та інших корисних рослин, які використовує населення різних країн. Отруйних рослин у родині мало, але деякі з них становлять велику небезпеку (*Cicuta virosa* L., *Conium maculatum* L. тощо) [5].

Опубліковані відомості про біологічну активність багатьох видів селерових. Представники селерових у всіх частинах містять ефірні олії, смоли, кумарини, лектон, флавоноїди, різні терпеноїди, інколи сапоніни [4,10,12,13].

Особливу увагу привертає вивчення представників роду *Apiaceae* флори південно-східної України. Родина селерові нараховує 474 родів і 3992–4050 видів [11], що поширені на всій земній кулі [3,6,9]. З усього різноманіття видів нашу увагу привернула сировина анісу звичайного *Anisum vulgare* Gaertrn., фенхелю звичайного *Foeniculum vulgare* Mill., яка містить похідні фенілпропану, коріандру посівного *Coriandrum sativum* L., кропу городнього *Anethum graveolens* L., кмину звичайного *Carum carvi* L., яка багата на похідні монотерпеноїдів.

Ці рослини широко застосовують у медичній практиці як протимікробні, спазмолітичні, відхаркувальні, гіпотензивні, сечогінні, жовчогінні, вітрогінні засоби [1,7,8]. Такий спектр дії зумовлений наявністю в сировині рослин різних груп біологічно активних речовин.

## Мета роботи

За допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек плодів *Anisum vulgare* Gaertrn., *Foeniculum vulgare* Mill., *Coriandrum sativum* L., *Anethum graveolens* L. і *Carum carvi* L.

## Матеріали і методи дослідження

Настойки виготовлені за традиційною виробничою рецептурою настоек у співвідношенні (1:5) (екстрагент – 70 % етиловий спирт) [2] з анісу, фенхелю, коріандру, кропу та кмину плодів, заготовлених на дослідному полі Запорізького державного медичного університету в серпні 2019 р.

Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснили за допомогою газового хроматографа з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, США) та хроматографічної колонки DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм). Умови хроматографування: колонка DB-5ms довжиною 30 м, із внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною фази 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1:5. Температура блоку введення проб – 265 °С. Температура термостата: програмована – 70 °С (витримка 1 хв), до 150 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 1 хв), до 270 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 4 хв). Для ідентифікації компонентів використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

## Результати

Хроматограми настоек із плодів наведені на рис. 1–5, порівняльна характеристика мас-спектроскопії основних компонентів настоек представників родини *Apiaceae* – у таблиці 1.

За допомогою хромато-мас-спектрометрії з'ясували, що настойки з плодів *Anisum vulgare* Gaertrn., *Foeniculum vulgare* Mill., *Coriandrum sativum* L., *Anethum graveolens* L. і *Carum carvi* L. відрізняються за якісним і кількісним складом компонентів.

## Обговорення

Під час аналізу враховували площу піків, час утримання (рис. 1, табл. 1), у настойці плодів *Anisum vulgare* Gaertrn. ідентифікували 22 компоненти, які представлені естерами (99), монотерпенами (3, 6, 12, 13, 14, 18), ароматичними сполуками (10, 32, 38, 40, 43, 48, 49, 75), кетонами (55), ангітридами (67, 69), глікозидами (80), органічними

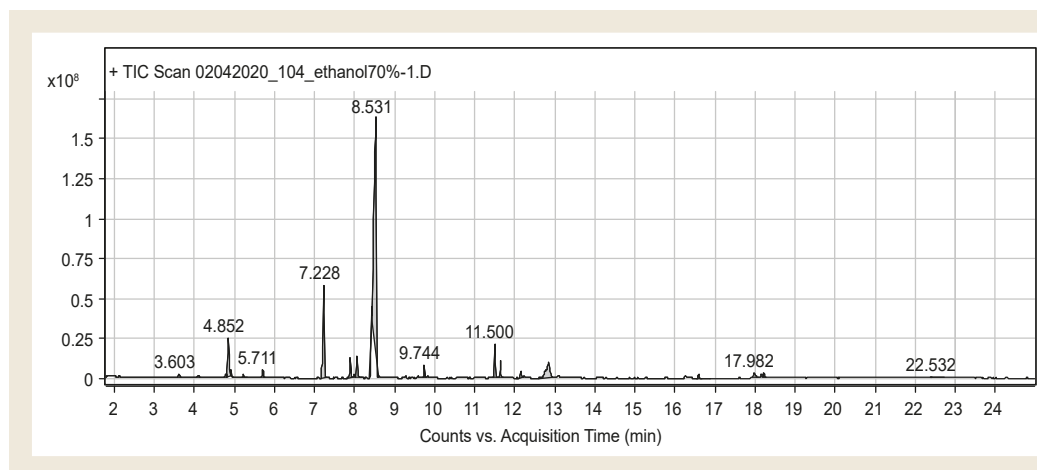
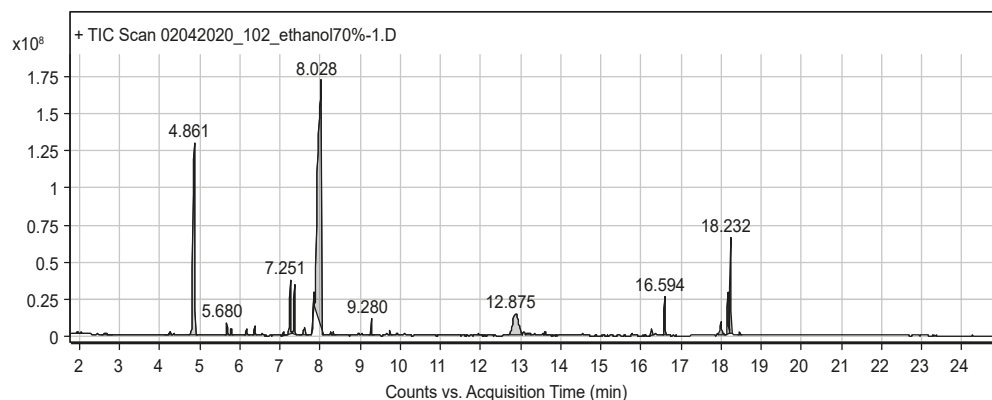
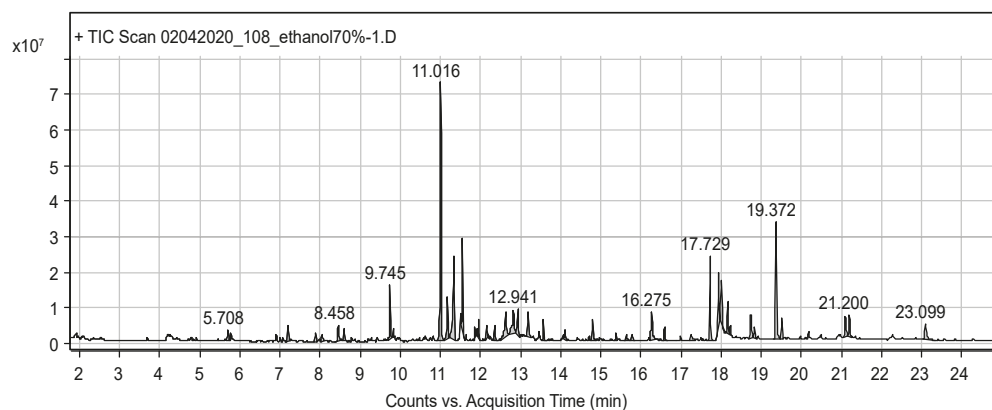


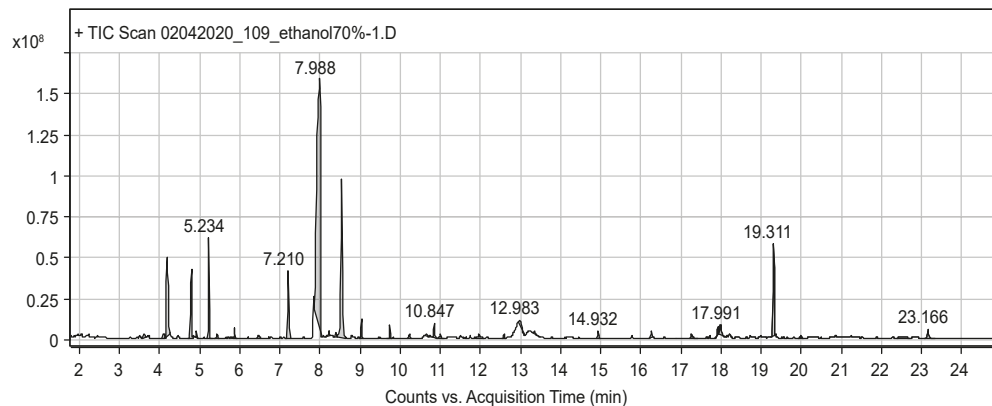
Рис. 1. Хроматограма настоек плодів *Anisum vulgare* Gaertrn.



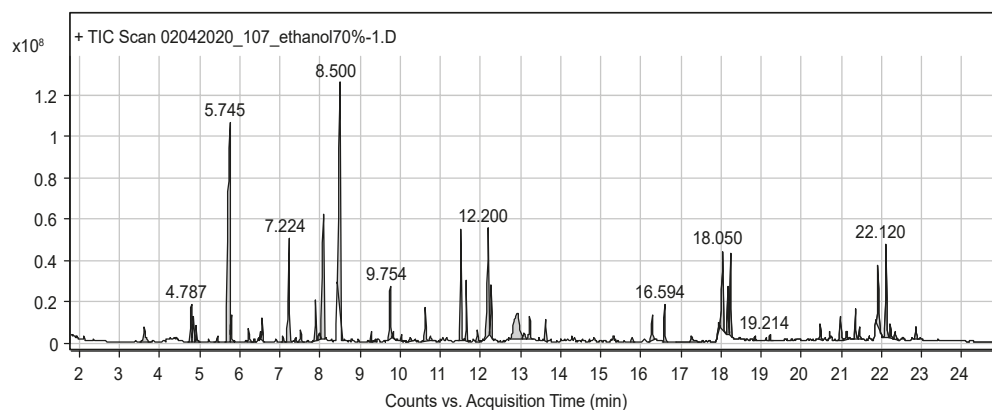
**Рис. 2.**  
Хроматограма  
настойки плодів  
*Anethum  
graveolens* L.



**Рис. 3.**  
Хроматограма  
настойки плодів  
*Coriandrum sativum* L.



**Рис. 4.**  
Хроматограма  
настойки плодів  
*Carum carvi* L.



**Рис. 5.** Хроматограма  
настойки плодів  
*Foeniculum vulgare*  
*Mill.*

Таблиця 1. Порівняльна характеристика мас-спектрокопії основних компонентів настоек представників родини *Ariaceae*

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек представників родини <i>Ariaceae</i>	Формула	<i>Anisum vulgare</i> , вміст %	<i>Anethum gra.</i> , вміст %	<i>Coriandrum sativum</i> , вміст %	<i>Carum carvi L.</i> , вміст %	<i>Foeniculum vulgare</i> , вміст %
1.	1.956	Acetic acid, hydroxy-, ethyl ester	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>		0,21			
2.	2.656	Formamide, N,N-dimethyl-	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO		0,17			
3.	3.603	Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,3,3-trimethyl-(Cyclofenchene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	0,65				
4.	3.606	3-Carene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>				0,38	
5.	3.615	Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,3,3-trimethyl-(Cyclofenchene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>					0,98
6.	4.092 4.099	beta.-Phellandrene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	0,35			0,45	
7.	4.191	Bicyclo[3.1.1]heptane, 6,6-dimethyl-2-methylene-, (1S)- (β-Pinene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>				7,27	
8.	4.262	0	0		0,3			
9.	4.787	4.787 o-Cymene 1,55	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>					1,55
10.	4.789	Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl) (m-Cymene)	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>	0,36				
11.	4.789	p-Cymene	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>				4,43	
12.	4.849 4.852 4.861	D-Limonene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	5,15	17,74			0,91
13.	4.921	Eucalyptol	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	0,51			0,36	
14.	5.232 5.234	gamma.-Terpinene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	0,35			5,23	
15.	5.43	Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.)-(trans-Sabinene hydrate)	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O				0,27	
16.	5.44	5-Isopropyl-2-methylbicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (Sabinene hydrate)	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O					0,2
17.	5.68	Benzene, 2-ethenyl-1,3dimethyl-	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub>		0,65			
18.	5.708 5.711 5.745	Fenchone	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	0,9		0,68		15,39
19.	5.788 5.793	Linalool	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O		0,41			0,74
20.	5.871	Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.alpha.,5.alpha.)-(trans-Sabinenehydrate)	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O				0,46	
21.	6.162	2-Cyclohexen-1-ol, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-,trans-	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O		0,35			
22.	6.224	alpha.-Campholenal	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O					0,56
23.	6.365	2-Cyclohexen-1-ol, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-, trans- (cis-p-Mentha-2,8-dien-1-ol)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O					0,15
24.	6.368	cis-p-Mentha-2,8-dien-1-ol	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O		0,53			
25.	6.469	2-Cyclohexen-1-ol, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-, cis-(p-Menth-2-en-1-ol)	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O				0,3	
26.	6.509	trans-Verbenol	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O					0,29
27.	6.562	(+)-2-Bornanone	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O					0,56
28.	7.078	Benzenemethanol, .alpha.,.alpha.,4-trimethyl-(α,α,4-Trimethylbenzyl alcohol);	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O					0,27
29.	7.087	3,6-Dimethyl-2,3,3a,4,5,7a hexahydrobenzofuran	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O		0,28			

## Продовження таблиці 1

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек представників родини <i>Apiaceae</i>	Формула	<i>Anisum vulgare</i> , вміст %	<i>Anethum gra.</i> , вміст %	<i>Coriandrum sativum</i> , вміст %	<i>Carum carvi</i> L., вміст %	<i>Foeniculum vulgare</i> , вміст %
30.	7.2	L- $\alpha$ -Terpineol	$C_{10}H_{18}O$			1,11		
31.	7.21	3-p-Menthen-7-al	$C_{10}H_{16}O$				3,83	
32.	7.228 7.224	Estragole	$C_{10}H_{12}O$	11,58				3,85
33.	7.251	Cyclohexanone, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-(cis-Dihydrocarvone)	$C_{10}H_{16}O$		3,22			
34.	7.354	Cyclohexanone, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-,trans-	$C_{10}H_{16}O$		2,76			
35.	7.4	Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one, 4,6,6-trimethyl-,(1S)-(D-Verbenone)	$C_{10}H_{14}O$					0,15
36.	7.522	2-Cyclohexen-1-ol, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-, cis- (trans-Carveol)	$C_{10}H_{16}O$					0,47
37.	7.618	2-Cyclohexen-1-ol, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-, cis- (trans-Carveol)	$C_{10}H_{16}O$		0,87			
38.	7.846 7.884 7.887 7.889 8.028	(-)-Carvone	$C_{10}H_{14}O$	1,81	0,38 52,63	0,58		1,26
39.	7.979	Trichloroacetic acid, 1-adamantylmethyl ester	$C_{13}H_{17}Cl_3O_2$					0,26
40.	7.988	Anethole	$C_{10}H_{12}O$	0,36				
41.	7.988	Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl)-	$C_{10}H_{12}O$				47,37	
42.	8.05	Benzaldehyde, 4-methoxy				0,62		
43.	8.062 8.087	Benzaldehyde, 3-methoxy-	$C_8H_8O_2$	2,41				7,55
44.	8.227	p-Menth-2-en-7-ol, trans-	$C_{10}H_{18}O$				0,23	
45.	8.266	2-Cyclohexen-1-one, 3-methyl-6-(1-methylethenyl)-, (S)- (p-Mentha-1,8-dien-3-one)	$C_{10}H_{14}O$		0,17			
46.	8.333	1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (1-Carvone oxide)	$C_{10}H_{14}O_2$		0,17			
47.	8.397	1-Cyclohexene-1-carboxaldehyde, 4-(1-methylethyl)- (Phellandral)	$C_{10}H_{16}O$				0,26	
48.	8.425 8.458 8.5	Anethole	$C_{10}H_{12}O$	1,07		1,13		11,37
49.	8.531	Estragole	$C_{10}H_{12}O$	60,32				
50.	8.546	4-Isopropylcyclohexa-1,3-dienecarbaldehyde (Terpinen-7-al)	$C_{10}H_{14}O$				15,33	
51.	8.598	3-Methyl-4-isopropylphenol (p-Thymol)	$C_{10}H_{14}O$			0,71		
52.	9.035	1,4-Cyclohexadiene-1-methanol, 4-(1-methylethyl)-(p-Mentha-1,4-dien-7-ol);	$C_{10}H_{16}O$				0,88	
53.	9.28 9.275	1,2-Cyclohexanediol, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)- (Limonen-1,2-diol)	$C_{10}H_{18}O_2$		0,97			0,32
54.	9.735	0	0		0,33			
55.	9.744 9.754	2-Propanone,1-(4 methoxy phenyl) (анісовий кетон)	$C_{10}H_{12}O_2$	1,22		3,15	0,62	2,57
56.	9.823	4-methoxyphenylpropane-2-ol (Benzyl alcohol, $\alpha$ -ethyl-p-methoxy)-	$C_{10}H_{14}O_2$					0,22
57.	10.024	Benzenemethanol, $\alpha$ -ethyl-4-methoxy-	$C_{10}H_{14}O_2$					0,19



## Продовження таблиці 1

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек представників родини <i>Ariaceae</i>	Формула	<i>Anisum vulgare</i> , вміст %	<i>Anethum gra.</i> , вміст %	<i>Coriandrum sativum</i> , вміст %	<i>Carum carvi L.</i> , вміст %	<i>Foeniculum vulgare</i> , вміст %
58.	10.23	Benzoic acid, 4-(1-methylethyl)-	$C_{10}H_{12}O_2$				0,31	
59.	10.259	Benzoic acid, 4-methoxy-	$C_8H_8O_3$					0,34
60.	10.629	1-Propanone, 1-(4 methoxy phenyl)- (кетон)	$C_{10}H_{12}O_2$					1,36
61.	10.657	3,4-dihydroxyphenyl-2-propanone	$C_9H_{10}O_3$				0,2	
62.	10.748	2-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl) propan-1-one	$C_{10}H_{12}O_3$					0,24
63.	10.847	4-Propylbenzaldehyde diethyl acetal					0,68	
64.	11.01 11.016	Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl-(-)-Ar-Curcumene;	$C_{15}H_{22}$			20,7	0,36	
65.	11.175	1,3-Cyclohexadiene, 5-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-2-methyl-, [S-(R*,S*)]-( $\beta$ -Sesquiphellandrene)	$C_{15}H_{24}$			2,62		
66.	11.335	gamma.-Muurolene	$C_{15}H_{24}$			9,06		
67.	11.5 11.511 11.65	3,4-Dimethoxybenzoic anhydride	$C_{18}H_{18}O_7$	3,05				3,83 2,15
68.	11.551	Cyclohexene, 3-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-6-methylene-, [S-(R*,S*)]-( $\beta$ -Sesquiphellandrene)	$C_{15}H_{24}$			6,17		
69.	11.644	3,4-Dimethoxybenzoic anhydride	$C_{18}H_{18}O_7$	1,48				
70.	11.868	Ylangelol	$C_{15}H_{24}O$			0,52		
71.	11.925	Benzeneacetic acid, 4-methoxy-.alpha.-oxo-(Chrysocteraric acid, methyl ether)	$C_9H_8O_4$					0,45
72.	11.949	Ethanone, 1-(3,4 dimethoxyphenyl) (Acetoveratrone)	$C_{10}H_{12}O_3$		0,17			
73.	11.956	1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, (E)-( $\pm$ )-trans-Nerolidol)	$C_{15}H_{26}O$			0,78		
74.	11.969	Benzenepropanol, 4-methoxy-.gamma.-methyl-	$C_{11}H_{16}O_2$				0,34	
75.	12.149 12.15 12.2 12.265	1-(4-Methoxyphenyl)propane-1,2-diol	$C_{10}H_{14}O_3$	0,6		0,73		6,77 1,75
76.	12.352	trans-Sesquisabinene hydrate	$C_{15}H_{26}O$			0,84		
77.	12.585	Carotol	$C_{15}H_{26}O$				0,19	
78.	12.633	d-Mannose	$C_6H_{12}O_6$			2,8		
79.	12.828	d-Mannose	$C_6H_{12}O_6$			2,83		
80.	12.848 12.875 12.915	Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside	$C_8H_{16}O_6$	5,62	6,68			4,87
81.	12.941	Butan-2-one, 4-(3-hydroxy-2-methoxyphenyl)-	$C_{11}H_{14}O_3$			2,03		
82.	12.983	Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside	$C_8H_{16}O_6$				0,35	
83.	13.09	0	0					0,27
84.	13.19	2-Naphthalenemethanol, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-.alpha.,.alpha.,.4a,8-tetramethyl-, (2.alpha.,.4a.alpha.,.8a.alpha.)-	$C_{15}H_{26}O$			1,71		
85.	13.206	Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside	$C_8H_{16}O_6$		0,19			
86.	13.227	1-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-one	$C_{10}H_{12}O_3$					1,07
87.	13.339	0	0				0,23	
88.	13.573	(1R,2R,4S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylen tricyclo [4.4.0.0.2,7] decan-4-ol (Lemnalol)	$C_{15}H_{24}O$			1,38		

## Продовження таблиці 1

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек представників родини <i>Apiaceae</i>	Формула	<i>Anisum vulgare</i> , вміст %	<i>Anethum gra.</i> , вміст %	<i>Coriandrum sativum</i> , вміст %	<i>Carum carvi</i> L., вміст %	<i>Foeniculum vulgare</i> , вміст %
89.	13.612	(3-Fluorophenyl) methanol, 1-methylpropyl	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> FO		0,26			
90.	13.624	1-(4-Methoxyphenyl) propane-1,2-diol	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>					0,74
91.	14.108	Phenol, 5-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-2-methyl-,(R)-((R)-(-)-Xanthorizol)	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O			0,48		
92.	14.798	Neoclovene oxide	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O			1,28		
93.	14.932	2(1H)-Naphthalenone, 4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-6-[1-(hydroxymethyl)ethenyl]-4,8a-dimethyl-, [4a(4a.alpha.,6.alpha.,8a.beta.)]- 0,4	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>				0,4	
94.	15.384	5-Hydroxymethyl-1,1,4a-trimethyl-6-methylene decahydronaphthalen-2-ol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>			0,48		
95.	15.639	Spiro[4.5]decan-7-one, 1,8-dimethyl-8,9-epoxy-4-isopropyl-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>			0,5		
96.	15.777	1-(4-Methoxyphenyl) imidazoline-2-thione	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS			0,49		
97.	15.777	(1H) Quinolin-4-ol-2-one, 8-nitro-	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>					0,19
98.	16.269 16.271 16.275 16.285	n-Hexadecanoic acid	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>		0,34	2,5	0,4	1,08
99.	16.591 16.593 16.594	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	0,38	2,05	0,86		1,22
100.	17.251 17.263	Pyridine, 4-(3-mercapto-4-methyl-5-(4H-1,2,4-triazolyl))-	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S			0,74	0,41	0,41
101.	17.729	0	0			5,47		
102.	17.921 17.946	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>				0,42	0,25
103.	17.982 17.991	6-Octadecenoic acid, (Z)-	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	0,9	1,06		0,76	
104.	18.050	9-Octadecenoic acid, (E)-						5,08
105.	18.171 18.174	Linoleic acid ethyl ester	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>		2,2			1,41
106.	18.223 18.228 18.232 18.233	Ethyl Oleate	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	0,51	4,74	0,59		2,46
107.	18.457	Octadecanoic acid, ethyl ester	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>		0,18			
108.	18.742	(E)-1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-3-en-5-one	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>			1,99		
109.	18.836	3-Decanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>			0,62		
110.	18.851	1-Naphthalenepropanol, .alpha.-ethenyldecahydro-2-hydroxy-.alpha.,2,5,5,8a pentamethyl-, [1R[1.alpha.(R*),2.beta.,4a.beta.,8a.alpha.]]-	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>					0,15
111.	19.214	6-Methoxy-2-(methylamino) tropone	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>					0,22
112.	19.311	0	0				5,88	
113.	19.372	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>			8,57		
114.	19.513	Benzoic acid, 3,5-dimethoxy-, 3-methoxy-5-methylphenyl ester	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>			1,23		
115.	19.987	0	0				0,18	
116.	20.474	(2R,4R,5S)-2,4-bis(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-						0,18

## Продовження таблиці 1

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек представників родини <i>Ariaceae</i>	Формула	<i>Anisum vulgare</i> , вміст %	<i>Anethum gra.</i> , вміст %	<i>Coriandrum sativum</i> , вміст %	<i>Carum carvi</i> L., вміст %	<i>Foeniculum vulgare</i> , вміст %
117.	21.097	1-(4-Hydroxy-3-methoxy phenyl)dodec-4-en-3-one ([6]-Isosogaol)	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>			1,81		
118.	21.127	1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-(4-nitrophenyl) ethanone	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>					0,37
119.	21.2	0	0			1,51		
120.	21.353	.alpha.,.alpha.-Diethyl-o-methoxybenzyl alcohol	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>					1,32
121.	21.451	2(3H)-Benzothiazolone, hydrazone	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S					0,53
122.	22.12	22.12 Ethanone, 2-hydroxy-1,2-bis(4-methoxyphenyl) 4,71 (p-Anisoin)-	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>					4,71
123.	22.227	0	0					0,6
124.	22.347	0	0					0,38
125.	22.532 22.538	gamma.-Sitosterol	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	0,43			0,45	
126.	22.859	0	0					0,63
127.	23.099	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)tetradec-4-en-3-one	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>			1,82		
128.	23.166	0	0				0,76	

кислотами (103), етил олеатом (106),  $\gamma$ -ситостеролом (125). Найбільший вміст мають 8.531 RT Estragole – 60,32 %, 7.228 RT Estragole – 11,58 %, 4.852 RT D-Limonene – 5,15 %, 11.5 RT 3,4-Dimethoxybenzoic anhydride – 3,05 %, 9.744 RT 2-Propanone,1-(4 methoxy phenyl) – 1,22 %, 5.711 RT Fenchone – 0,90 %, 17.982 RT 6-Octadecenoic acid, (Z) – 0,90 %, 3.603 RT Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,3,3-trimethyl – 0,65 %, 22.532 RT gamma.-Sitosterol – 0,43 %.

У настойці плодів *Anethum graveolens* L. (рис. 2, табл. 1), ідентифікували 28 компонентів, які представлені естерами (1, 89, 99, 105, 107), аміносполуками (2), невизначеними сполуками (8, 54), монотерпенами (12, 19, 24, 29, 33, 34, 37, 53), ароматичними сполуками (21, 38, 45, 46), кетонами (72), глікозидами (80, 85), органічними кислотами (98, 103), етил олеатом (106). Найбільші концентрації мають 8.028 RT (-)-Carvone – 52,63 %, 4.861 RT D-Limonene – 17,74 %, 12.875 RT Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside – 6,68 %, 18.232 RT Ethyl Oleate – 4,74 %, 7.25 RT Cyclohexanone, 2-methyl-5-(1-methylethenyl) – 3,22 %, 16.594 RT Hexadecanoic acid, ethyl ester – 2,05 %, 9.28 RT 1,2-Cyclohexanediol, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)- 0,97 %, 5.68 RT Benzene, 2-ethenyl-1,3dimethyl – 0,65 %.

У настойці плодів *Coriandrum sativum* L. (рис. 3, табл. 1), ідентифікували 37 компонентів, які представлені монотерпенами (18, 30), ароматичними сполуками (38, 42, 48, 51, 75, 81, 108, 109, 113, 117, 127), кетонами (55); сесквітерпенами (64, 65, 66, 68, 70, 73, 76, 84, 88, 91, 92, 94, 95), цукрами (78, 79), похідними імідазолу (96), органічними кислотами (98), естерами (99, 114), похідними піридину (100), невизначеними сполуками (101, 119), етил олеатом (106). Найбільший вміст мають 11.016 RT

Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl – 20,70 %, 19.372 RT 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one – 8,57 %, 17.729 RT невизначена сполука – 5,47 %, 9.745 RT 2-Propanone,1-(4 methoxy phenyl) – 3,15 %, 16.275 RT n-Hexadecanoic acid – 2,5 %, 12.941 RT Butan-2-one, 4-(3-hydroxy-2-methoxyphenyl) – 2,03 %, 23.099 RT 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl) tetradec-4-en-3-one – 1,82 %, 21,2 RT невизначена сполука – 1,51 %, 8.458 RT Anethole – 1,13 %, 5.708 RT Fenchone – 0,68 %.

У настойці плодів *Carum carvi* L. (рис. 4, табл. 1), ідентифікували 33 компоненти, які представлені монотерпенами (4, 6, 7, 11, 13, 14, 15, 20, 25, 31, 44, 47, 50, 52), ароматичними сполуками (41, 61, 63, 64, 74), кетонами (55), органічними кислотами (58, 98, 102, 103), сесквітерпенами (77, 93), глікозидами (82), невизначеними сполуками (87, 112, 115, 128), похідними піридину (100),  $\gamma$ -ситостеролом (125). Найбільші концентрації мають 7.988 RT Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl) – 47,37 %, 19,311 RT невизначена сполука – 5,88 %, 5.234 RT gamma.-Terpinene – 5,23 %, 7.21 RT 3-p-Menthen-7-al – 3,83 %, 17.991 RT 6-Octadecenoic acid, (Z) – 0,76 %, 23,166 RT невизначена сполука – 0,76 %, 10.847 RT 4-Propyl benz aldehyde diethyl acetal – 0,68 %, 14.932 RT 2(1H)-Naphthalenone, 4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-6-[1-(hydroxymethyl)ethenyl]-4,8a-dimethyl-, [4ar (4a. alpha., 6.alpha., 8a. beta.)] – 0,40 %, 12.983 RT Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside – 0,35 %.

У настойці плодів *Foeniculum vulgare* Mill. (рис. 5, табл. 1), ідентифікували 52 компоненти, які представлені монотерпенами (5, 9, 12, 16, 18, 19, 22, 23, 26, 27, 32 35, 36, 38, 48, 53, 57), спиртами (28, 56, 120), органічними кислотами (59, 98, 102, 103), естерами (39, 71, 99, 105), ароматичними сполуками (43, 62, 75, 86, 90, 116, 118,

110, 122), кетонами (55, 60), ангідридами (67), глікозидами (80), невизначеними сполуками (83, 123, 124, 126), нітропохідними (97), похідними піридину (100), етил олеатом (106), амінопохідними (111), похідними гідразонів (121). Найбільший вміст мають 5.745 RT Fenchone – 15,39 %, 8.5 RT Anethole – 11,37 %, 12.2 RT 1-(4-Methoxyphenyl)propane-1,2-diol – 6,77 %, 18.050 RT 9-Octadecenoic acid, (E) – 5,08 %, 22.12 RT Ethanone, 2-hydroxy-1,2-bis(4-methoxyphenyl) – 4,71 %, 7.224 RT Estragole – 3,85 %, 9.754 RT 2-Propanone,1-(4 methoxy phenyl) – 2,57 %, 4.787 RT o-Cymene – 1,55 %, 16.594 RT Hexadecanoic acid, ethyl ester – 1,22 %, 19.214 RT 6-Methoxy-2-(methylamino) tropone – 0,22 %.

## Висновки

1. Результати дослідження методом газової хроматографії плодів представників родини *Apiaceae* суттєво розширюють відомості про хімічний склад сировини, вказують на перспективність використання у фармацевтичній і медичній практиці.

2. Під час аналізу результатів газової хроматографії з'ясували, що настойки з плодів родини *Apiaceae* відрізняються за якісним і кількісним складом компонентів. Настойки з *Anethum fructus* містять 28 компонентів, *Coriandrum fructus* – 37, *Carum carvi* L. – 33, *Anisum fructus* – 22, *Foeniculum fructus* – 52 компоненти.

3. Експериментальні дані, що одержали під час дослідження, можна використати для створення нормативно-аналітичної документації на певний вид сировини.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні фармакогностичних досліджень видів родини *Apiaceae* флори України для створення на їхній основі нових лікарських засобів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Пошук та дослідження нових джерел лікарської рослинної сировини, створення субстанцій та лікарських засобів на їх основі», № держреєстрації 0120U102600.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

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

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

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

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

Малецький М. М., канд. фарм. наук, старший викладач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9404-9467](https://orcid.org/0000-0002-9404-9467)

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

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

## Information about authors:

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

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

Maletskyi M. M., PhD, Senior Lecturer of the Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Korniiivskiy Yu. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

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

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

Малецкий Н. Н., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

## Список літератури

- [1] Вітаміни в рослинному світі / Ю. І. Корнієвський, В. В. Россіхін, А. Г. Сербін та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2019. 372 с.
- [2] Державна Фармакопея України / ДП «Наук.-експерт. фармакоп. Центр». 1-е вид. Харків : ДП «Наук.-експерт. фармакоп. Центр», 2001. С. 513-514.
- [3] Курбанов А. Р. Новые для Северного Таджикистана виды семейства Umbelliferae. *Ботанический журнал*. 2016. Т. 101, № 4. С. 439-444. <https://doi.org/10.1134/S0006813616040086>
- [4] Морфологические компоненты фенхеля как эфиромасличное сырье / Н. Рошка, Г. Мустафэ, Н. Баранова, Т. Железняк. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка*. 2009. Т. 29. С. 138-141.
- [5] Пименов М. Г., Остроумова Т. А. Зонтичные (Umbelliferae) России. Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2012. 480 с.
- [6] Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин. Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2008. 384 с.
- [7] Фітокосметологія : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, В. Г. Корнієвська, С. В. Панченко, Н. Ю. Богуславська. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 383 с.
- [8] Фітотерапія в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Запоріжжя : вид-во ЗДМУ, 2015. 765 с.
- [9] Флора Восточной Европы / под. ред. Н. Н. Цвелёва. Москва-СПб. : Товарищество научных изданий КМК, 2004. Т. 11. 315 с.
- [10] Damayanti A., Setyawan E. Essential, Oil Extraction of Fennel Seed (*Foeniculum vulgare*) Using Steam Distillation. *International Journal of Science and Engineering*. 2012. Vol. 3, Iss. 2. P. 12-14. <https://doi.org/10.12777/ijse.3.2.12-14>
- [11] Pimenov M. G., Leonov M. V. The genera of Umbelliferae. Kew: Royal Botanic Gardens, 1993. 164.
- [12] Shner, Ju. V., Alexeeva, T. V., Kurbanov, A., & Pimenov, M. G. (2016). Apiaceae. In K. Marhold, J. Kučera (Eds.), IAPT/IOPB chromosome data 22. *Taxon*, 65(5), 1206, E19-E23.
- [13] Wörz, A. Revision of Eryngium L. (Apiaceae – Saniculoideae): General part and Palaeoartic species. *Bibliotheca Botanica*. Stuttgart: Schweizerbart Science Publishers, 2011. 498 p.

## References

- [1] Korniiivskiy, Yu. I., Rossikhin, V. V., Serbin A. H., Skoryna, D. Yu., Korniiivska, V. H., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2019). *Vitaminy v roslynnomu sviti* [Vitamins in the Flora]. Zaporizhzhia: ZDMU. [in Ukrainian].
- [2] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. (1st ed.). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].

- [3] Kurbanov, A. R. (2016). Novye dlya Severnogo Tadzhiqistana vidy semeistva Umbelliferae [Species of *Umbelliferae* new to the northern Tajikistan]. *Botanicheskii zhurnal*, 101(4), 439-444. [in Russian]. <https://doi.org/10.1134/S0006813616040086>
- [4] Roshka, N., Mustyatse, G., Baranova, N. & Zheleznyak, T. (2009). Morfologicheskie komponenty fenkhelya kak efiromaslichnoe syr'e [Morphological components of fennel as an essential oil raw material]. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka*, 29, 138-141. [in Russian].
- [5] Pimenov, M. G., & Ostroumova, T. A. (2012). *Zontichnye (Umbelliferae) Rossii* [Umbelliferae (Umbelliferae) of Russia]. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK. [in Russian].
- [6] Safonov, M. M. (2008). *Povnyi atlas likarskykh roslyn* [Complete atlas of medicinal plants]. Ternopil: Navchalna knyha – Bohdan. [in Ukrainian].
- [7] Korniiivskiy, Yu. I., Korniiivska, V. H., Panchenko, S. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2016). *Fitokosmetolohiia* [Phytocosmetology]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [8] Kryvenko, B. I., Kolesnyk, M. Yu., Pakhomova, S. P., Fedorova, O. P., Bohuslavskaya, N. Yu., & Panchenko, S. V. (2015). *Fitoterapiia v praktytsi simeinoho likaria* [Phytotherapy in the practice of a family doctor]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [9] Tsvelev, N., & Roshka, N. (Eds.). (2004). *Flora Vostochnoi Yevropy* [Flora of Eastern Europe (Vol. 11)]. Moscow, SPb : Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK. [in Russian].
- [10] Damayanti, A., & Setyawan, E. (2012). Essential, Oil Extraction of Fennel Seed (*Foeniculum vulgare*) Using Steam Distillation. *International Journal of Science and Engineering*, 3(2), 12-14. <https://doi.org/10.12777/ijse.3.2.12-14>
- [11] Pimenov, M. G., & Leonov, M. V. (1993). The genera of Umbelliferae. *Royal Botanic Gardens*.
- [12] Shner, Ju. V., Alexeeva, T. V., Kurbonov, A., & Pimenov, M. G. (2016). Umbelliferae / Apiaceae. In K. Marhold (Ed.), *IAPT/IOPB chromosome data 22*. *Taxon*, 65(5), 1206, E19-E23.
- [13] Wörz, A. (2011). Revision of *Eryngium* L. (Apiaceae – Saniculoideae): General part and Palaeoartic species. *Bibliotheca Botanica*. Stuttgart: Schweizerbart Science Publishers.





# Study of the antimicrobial and fungicidal activity of the essential oil *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen"

Ya. M. Steshenko <sup>\*A,B,D</sup>, O. V. Mazulin <sup>A,E,D</sup>, N. M. Polishchuk <sup>A,E</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The main problem of modern phytotherapy is the medicinal plants that have a sufficient raw material base and contain a large number of biologically active substances. Treatment of diseases with synthetic drugs leads to the development of resistance to pathogenic microflora and the appearance of allergic reactions. Therefore, to solve this problem, it is necessary to find new plant-based antimicrobials that are safe for long-term use and have a wide spectrum of action.

**The aim of the work** was to study the antibacterial and fungicidal activity of the essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen".

**Materials and methods.** The essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" was used for the experimental part. To test the antimicrobial and antifungal action of the essential oil, reference test strains, gram-positive and gram-negative bacteria, as well as yeast-like fungi of the genus *Candida* were selected. The studies were performed *in vitro* using the disco-diffusion method.

**Results.** Studies have shown that the essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" has a significant antibacterial effect against *S. aureus* ATCC 25923 (diameters of growth inhibition were  $14.60 \pm 1.52$  mm) and fungicidal effect *Candida albicans* ATCC 885-6530 ( $29.30 \pm 2.82$  mm). Antibacterial activity of the essential oil was detected in relation to *E. coli* ( $19.60 \pm 1.85$  mm). It was experimentally proven that the essential oil had no bactericidal effect on the test strain of *P. aeruginosa*.

**Conclusions.** It was found that the essential oil of the studied hybrid species *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" shows a significant antibacterial activity and is promising for further research.

**Key words:** *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen", antibacterial activity, essential oil, herb, resistance, fungicidal activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 211–214**

## Дослідження антибактеріальної та фунгіцидної активності ефірної олії *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»

Я. М. Стешенко, О. В. Мазулін, Н. М. Поліщук

Основна проблема сучасної фітотерапії – пошук лікарських рослин, які мали б достатню сировинну базу та містили б велику кількість біологічно активних речовин. Лікування захворювань синтетичними лікарськими засобами призводить до розвитку резистентності патогенної мікрофлори та появи алергічних реакцій. Отже, для вирішення цього завдання необхідний пошук нових антимікробних засобів на рослинній основі, які були б безпечними під час тривалого використання та мали широкий спектр дії.

**Мета роботи** – дослідження антибактеріальної та фунгіцидної активності ефірної олії чебрецю лимоннозапашного (*Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»).

**Матеріали та методи.** Для експериментальної частини використали ефірну олію з трави чебрецю лимоннозапашного (*Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»). Для вивчення протимікробної та протигрибкової дії ефірної олії взяли еталонні тест-штами грам позитивних і грам негативних бактерії, а також дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Дослідження виконали *in vitro* за допомогою диско-дифузійного методу.

**Результати.** Під час досліджень встановили, що ефірна олія чебрецю лимоннозапашного (*Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen») має виражену антибактеріальну дію щодо *S. aureus* ATCC 25923 (діаметри затримки росту становили  $14,60 \pm 1,52$  мм) і фунгіцидну дію *Candida albicans* ATCC 885–6530 ( $29,30 \pm 2,82$  мм). Антибактеріальну активність ефірної олії чебрецю виявили щодо *E. coli* ( $19,60 \pm 1,85$  мм). Експериментально довели, що ефірна олія не мала бактерицидного впливу на тест-штам *P. aeruginosa*.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/230049>

UDC 615.454:[615.322:582.929.4].076

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.230049](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230049)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 211–214**

**Key words:** *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen", antibacterial activity, essential oil, herb, resistance, fungicidal activity.

\*E-mail: [anastesenko07@gmail.com](mailto:anastesenko07@gmail.com)

Received: 07.04.2021 // Revised: 14.04.2021 // Accepted: 27.04.2021

**Висновки.** Встановили, що ефірна олія гібридного виду *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen» має виражену антибактеріальну активність і перспективна для наступних досліджень.

**Ключові слова:** *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen», антибактеріальна активність, ефірна олія, трава, резистентність, фунгіцидна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 211–214**

### Исследования антибактериальной и фунгицидной активности эфирного масла *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»

Я. Н. Стешенко, А. В. Мазулин, Н. Н. Полищук

Основная проблема современной фитотерапии – поиск лекарственных растений, которые обладали бы достаточной сырьевой базой и содержали большое количество биологически активных веществ. Лечение заболеваний синтетическими лекарственными средствами приводит к развитию резистентности патогенной микрофлоры и появлению аллергических реакций. Поэтому для решения этой задачи необходим поиск новых антимикробных средств на растительной основе, которые были бы безопасны при длительном использовании и имели широкий спектр действия.

**Цель работы** – исследование антибактериальной и фунгицидной активности эфирного масла *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen».

**Материалы и методы.** Для экспериментальной части использовали эфирное масло чабреца лимоннопахнущего (*Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»). Для изучения противомикробного и противогрибкового действия эфирного масла отобрали эталонные тест-штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Исследования проведены *in vitro* с помощью диско-диффузионного метода.

**Результаты.** В ходе исследований установлено, что эфирное масло чабреца лимоннопахнущего (*Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen») обладает выраженным антибактериальным действием по отношению к *S. aureus* ATCC 25923 (диаметры задержки роста составили  $14,60 \pm 1,52$  мм) и *Candida albicans* ATCC 88–6530 ( $29,30 \pm 2,82$  мм). Установили антибактериальную активность эфирного масла по отношению к *E. coli* ( $19,60 \pm 1,85$  мм). Экспериментально доказано, что эфирное масло не имеет бактерицидного влияния на тест-штамм *P. aeruginosa*.

**Выводы.** Установили, что эфирное масло гибридного вида *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen» проявляет антибактериальную активность и перспективно для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen», антибактериальная активность, эфирное масло, трава, резистентность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 211–214**

The study of antibacterial activity is relevant to the scientific community. Resistance to antibiotics affects the disease incidence, as well as the development of allergic reactions. Today, the main goal of the pharmaceutical industry is to find herbal medicines that would inhibit the growth and spread of antibiotic-resistant microorganisms to the maximum possible degree. Scientific data analysis indicates that essential oils of plants and their components have an antibacterial effect. They are low-toxic, mild, and safe to use. The essential oil can be a highly effective supplement to the treatment of infectious diseases. It should be noted that the production of essential oil does not require massive expenses and is safe for people. The little-studied species with high concentrations of essential oil and thymol have viable research potential.

The family *Lamiaceae* is one of the most numerous and widespread in the modern flora. It has up to 200 genera and 7.000 species of grasses, shrubs, and semi-shrubs, cultivated hybrids of various species. Plants are used in modern medicine, as ornamental plants in horticulture, and as industrial crops.

The genus *Thymus* L. (Thyme), one of the most famous in this family, contains about 400 species, of which up to 50 are identified in the modern flora of Ukraine. Essential oils and extracts are part of phytopreparations with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effects.

Comprehensive phytochemical study of species of the genus *Thymus* L. for further study and development of phytopreparations based on them is of great practical importance in medicine. *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. “Silver Queen” is a natural interspecific hybrid of broad-leaved *Thymus pulegoides* L. and common *Thymus vulgaris* L., which are widespread in the wild nature. Information on the accumulation of biologically active substances for this species in the scientific literature is limited. The genus has a large raw material base, a long growing season, which contributes to the accumulation of essential oil and thymol in its composition [1–5].

### Aim

The aim of the work was to study the antibacterial activity of the essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. “Silver Queen” by the method of *in vitro* against opportunistic pathogens of bacterial and fungal microorganisms cultures.

### Materials and methods

The first step of our work was to obtain the essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. “Silver Queen”, the herb of the plant was used. Plant raw materials were har-

**Table 1.** Studies of the antimicrobial and fungicidal activity of the oil according to the size of the zones of growth inhibition (mm) of microorganisms cultures ( $x \pm \Delta x$ ), %  $\mu = 3$ 

Object	Strains and the size of the zones of growth inhibition (mm) of microorganisms cultures			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 259220	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 90270	<i>C. albicans</i> ATCC 885/6530
Essential oil of <i>Thymus x citriodorus</i> (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen"	14.60 $\pm$ 1.52	19.60 $\pm$ 1.85	0	29.30 $\pm$ 2.82

vested during flowering in the central and south-eastern part of Ukraine in 2017–2018 (June–October) in accordance with the requirements of the SPU (2.3) subsection (2.3.2). Studies of the antibacterial activity essential oils of a series of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" were performed on the basis of the microbiological laboratory of ZSMU. The studies were performed in vitro using the disco-diffusion method using reference test strains belonging to different groups of microorganisms: *Escherichia coli* ATCC 25922 (gram-negative enterobacteria), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (non-fermenting gram-negative microorganisms), *Candida albicans* ATCC 885-653 (yeast-like fungi of the genus *Candida*).

The experiments used 24h cultures of bacteria, from which NS suspensions were prepared with a density of 0.5 according to McFarland, which corresponded to  $5 \times 10^6$  CFU/ml for *Candida albicans* and  $1.5 \times 10^8$  CFU/ml for all other microorganisms. Also, disks soaked with essential oil were used for experiments. For this purpose, ready-made paper disks with a diameter of 6 mm were used, which in laboratory practice were normally used for impregnation with antibiotics.

The disk was immersed in essential oil for a few seconds, after which it was dried and used in research. The day-old culture of the test strain was seeded on the surface of Mueller–Hinton agar, dried for 5–10 min, then impregnated discs were placed on the agar surface. Plates were incubated at  $35 \pm 1^\circ\text{C}$  for 18 h in studies with *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, and *Staphylococcus* and for 48 h in experiments with *Candida*. Sensitivity/ resistance to the essential oil was determined by the presence/absence of growth inhibition zones around the oil disk. The diameter of the growth inhibition was measured in millimeters to an accuracy of 1 mm. The study was performed in triplicate.

It was calculated using the standard statistical package of the licensed program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), as well as SPSS 16.0 and Microsoft Office Excel 2003).

## Results

Microbiological studies have shown that the essential oil has a significant antibacterial effect against *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 259220 and fungicidal activity *Candida albicans* ATCC 885/6530 (Table 1).

The essential oil has been represented by a wider range of bactericidal action. The activity against *S. aureus* was analyzed (growth retardation diameters amounted to  $14.60 \pm 1.52$ ), as well as for *E. coli* ( $19.60 \pm 1.85$ ), and *Candida albicans* ( $29.30 \pm 2.82$ ). It was experimentally proven that the essential oil had no bactericidal effect on the test strain of *P. aeruginosa*.

## Discussion

Upon analysis of the study results, we can state that in our in vitro antibacterial studies we obtained data confirming that the essential oil has an antibacterial effect against the reference test strains of *S. aureus*, *C. albicans* and *E. coli*. The obtained results were indicated the prospect of further research and studied of the essential oil of the little-studied hybrid species of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" as a main antibacterial component for phytopreparations [6–11].

## Conclusions

1. Upon analysis of the study results, it was found that the essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" has a pronounced antibacterial effect against the reference test strains of *S. aureus* ATCC 25923, *C. albicans* and *E. coli* ATCC 259220.

2. The data obtained were indicated that further study of the hybrid species had a promising medicinal perspective as a source of herbal antibacterial drugs.

**Prospects for further research.** The data obtained indicate positive further prospects for the study of essential oil of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" as an active ingredient in herbal antibacterials.

**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., PhD, DSc, 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)

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

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

### 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.

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, 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.

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

**References**

- [1] Pavel, M., Ristic, M., & Stevic, T. (2010). Essential oils of *Thymus pulegioides* and *Thymus glabrescens* from Romania: chemical composition and antimicrobial activity. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(1), 27-34. <https://doi.org/10.2298/jsc1001027p>
- [2] 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>
- [3] Wong, W. F., & Santiago, M. (2017). Microbial approaches for targeting antibiotic-resistant bacteria. *Microbial Biotechnology*, 10(5), 1047-1053. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12783>
- [4] El Amri, J., Elbadaoui, K., Zair, T., Bouharb, H., Chakir, S., & Alaoui, T. (2014). Étude de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Teucrium capitatum* L et l'extrait de *Silène vulgaris* sur différentes souches testées [Study the antibacterial activity of essential oils *Teucrium capitatum* L and *Silene vulgaris* extract on different strains tested]. *Journal of Applied Biosciences*, 82, 7481-7492. <https://doi.org/10.4314/jab.v82i1.16>
- [5] El Asbahani, A., Jilale, A., Voisin, S. N., Addi, E. A., Casabianca, H., El Mousadik, A., Hartmann, D. J., & Renaud, F. N. R. (2015). Chemical composition and antimicrobial activity of nine essential oils obtained by steam distillation of plants from the Souss-Massa Region (Morocco). *Journal of Essential Oil Research*, 27(1), 34-44. <https://doi.org/10.1080/10412905.2014.964426>
- [6] Oubih, A., Ouryemchi, I., Nounah, I., Tarfaoui, K., Harhar, H., Ouhssine, M., & Guessous, Z. (2020). Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Thymus leptobotrys* Murb essential oil. *Advances in Traditional Medicine*, 20(4), 673-679. <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00488-w>
- [7] Nikolic, M., Glamoclija, J., Ciric, A., Peric, T., Markovic, D., Stevic, T., & Sokovic, M. (2012). Antimicrobial activity of ozone gas and colloidal silver against oral microorganisms. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 7(4), 1693-1699.
- [8] Pina-Vaz, C., Gonçalves Rodrigues, A., Pinto, E., Costa-de-Oliveira, S., Tavares, C., Salgueiro, L., Cavaleiro, C., Gonçalves, M. J., & Martinez-de-Oliveira, J. (2004). Antifungal activity of *Thymus* oils and their major compounds. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 18(1), 73-78. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00886.x>
- [9] Reis, F. S., Martins, A., Barros, L., & Ferreira, I. C. (2012). Antioxidant properties and phenolic profile of the most widely appreciated cultivated mushrooms: a comparative study between in vivo and in vitro samples. *Food and chemical toxicology*, 50(5), 1201-1207. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.013>
- [10] Venkateshappa, S. M., & Sreenath, K. P. (2013). Potential Medicinal Plants of Lamiaceae. *American International Journal of Research in Formular*, 3(1), 82-87.
- [11] Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 86(6), 985-990. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x>





## Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract

O. Yu. Maslov<sup>ID A,B,C,D</sup>, S. V. Kolisnyk<sup>ID \*A,E,F</sup>, M. A. Komisarenko<sup>ID C,E</sup>, O. O. Altukhov<sup>ID E</sup>,  
K. V. Dynnyk<sup>ID E</sup>, V. I. Stepanenko<sup>ID E</sup>

National University of Pharmacy, Kharkiv, 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** is to determine and evaluate the antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract, as well as to introduce conditional terms of the level of AOA.

**Materials and methods.** The object of the study was dietary supplements of different manufactures: “Green Tea Extract” of Natural Sources, USA (DS1), “Extract of green tea” of Elit-Pharm, Ukraine (DS2) and “Green tea” of Pharmakom, Ukraine (DS3).

Potentiometric measurements were conducted by pH meter Hanna 2550 (Germany) with a combined platinum electrode EZDO 5010. Epigallocatechin-3-O-gallate >98.0 % (Sigma Aldrich),  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_4[Fe(CN)_6]$ ,  $NaHPO_4$ ,  $KH_2PO_4$  were analytical grade.

**Results.** It was established that a value of the antioxidant activity of DS1 was 36.51 mmol/tab, DS2 – 29.78 mmol/tab, and DS3 – 16.67 mmol/tab. DS1 had the highest value of the antioxidant activity, which correlated with the content of catechins ( $r^2 = 0.9314$ ).

According to the proposed conditional terms of antioxidant activity dietary supplements, DS1 and DS2 possessed a low level of antioxidant activity, whereas DS3 corresponded to very low level of antioxidant activity.

**Conclusions.** It was found that the studied dietary supplements with green tea extract have antioxidant activity, which correlates with the content of catechins.

**Key words:** dietary supplements, green tea, antioxidant activity, potentiometry.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 215–219**

### Дослідження та оцінювання антиоксидантної активності дієтичних добавок з екстрактом зеленого чаю

О. Ю. Маслов, С. В. Колісник, М. А. Комісаренко, О. О. Алтухов, К. В. Динник, В. І. Степаненко

**Мета роботи** – визначення та оцінювання антиоксидантної активності дієтичних добавок з екстрактом зеленого чаю, а також уведення умовних позначень рівня антиоксидантної активності.

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження – дієтичні добавки різних виробників: «Екстракт зеленого чаю» Natural Sources, США (ДД1), «Екстракт зеленого чаю» Еліт-Фарм, Україна (ДД2) та «Зелений чай» Фармаком, Україна (ДД3).

Потенціометричні вимірювання виконали на рН-метрі Hanna 2550 (ФРН) із комбінованим платиновим електродом EZDO 5010. Епігалокатехін-3-О-галлат >98,0 % (Sigma Aldrich),  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_4[Fe(CN)_6]$ ,  $NaHPO_4$ ,  $KH_2PO_4$  мали кваліфікацію х. ч.

**Результати.** Встановлено, що величина антиоксидантної активності ДД1 становить 36,51 ммоль/таб., ДД2 – 29,78 ммоль/таб., ДД3 – 16,67 ммоль/таб. ДД1 мав найвище значення антиоксидантної активності, що корелювало з вмістом катехінів ( $r^2 = 0,9314$ ).

Згідно з умовними позначеннями антиоксидантної активності, які запропонували, дієтичні добавки ДД1 і ДД2 відповідали низькому рівню, а ДД3 – дуже низькому рівню антиоксидантної активності.

**Висновки.** Встановили, що досліджені дієтичні добавки з екстрактом зеленого чаю мають антиоксидантну активність, що корелює з вмістом катехінів.

**Ключові слова:** дієтичні добавки, зелений чай, антиоксидантна активність, потенціометричний метод.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 215–219**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/233306>

UDC 615.32:582.687.21:001.891

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.233306](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233306)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 215–219**

**Key words:** dietary supplements, green tea, antioxidant activity, potentiometry.

\*E-mail: [s\\_kolesnik@nuph.edu.ua](mailto:s_kolesnik@nuph.edu.ua)

Received: 22.04.2021 // Revised: 30.04.2021 // Accepted: 07.05.2021



## Исследование и оценка антиоксидантной активности диетических добавок с экстрактом листьев зеленого чая

А. Ю. Маслов, С. В. Колесник, Н. А. Комиссаренко, А. А. Алтухов, Е. В. Дынник, В. И. Степаненко

**Цель работы** – определение и оценка антиоксидантной активности диетических добавок с экстрактом зеленого чая, а также введение условных обозначений уровня антиоксидантной активности.

**Материалы и методы.** Объект исследования – диетические добавки различных производителей: «Экстракт зеленого чая» Natural Sources, США (ДД1), «Экстракт зеленого чая» Элит-Фарм, Украина (ДД2) и «Зеленый чай», Украина Фармаком (ДД3). Потенциометрические измерения выполнены на рН-метре Hanna 2550 (ФРГ) с комбинированным платиновым электродом EZDO 5010. Эпигаллокатехин-3-О-галлат >98,0 % (Sigma Aldrich),  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_4[Fe(CN)_6]$ ,  $NaHPO_4$ ,  $KH_2PO_4$  имели квалификацию х. ч.

**Результаты.** Установлено, что величина антиоксидантной активности ДД1 составляет 36,51 ммоль/таб., ДД2 – 29,78 ммоль/таб., ДД3 – 16,67 ммоль/таб. ДД1 имеет высокое значение антиоксидантной активности, которое коррелировало с содержанием катехинов ( $r^2 = 0,9314$ ). Согласно предлагаемым условным обозначениям антиоксидантной активности, диетические добавки ДД1 и ДД2 соответствовали низкому уровню антиоксидантной активности, а ДД3 – очень низкому уровню антиоксидантной активности.

**Выводы.** Установлено, что исследованные диетические добавки с экстрактом зеленого чая обладают антиоксидантной активностью, которая коррелирует с содержанием катехинов.

**Ключевые слова:** диетические добавки, зеленый чай, антиоксидантная активность, потенциометрический метод.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 215–219**

In light of the widespread degradation of environmental situation, a decrease in the content of nutrients in food, an increase in the negative impact of living in stressful conditions of a modern urban metropolis, interest in antioxidant substances that reduce the negative impact and consequences of all these processes is inexorably increasing. Antioxidants take part in the system of the defense mechanism of the human body, which main aim is combating pathologies and diseases associated with the attack of free radicals and reactive oxygen, helping to inhibit oxidative processes. The benefit of antioxidants (AO) bases on their healing counteraction to free radicals in particular, oxidative stress in general, as well as in promoting the prevention and treatment of a number of cancers, improving human health, and increasing life [1].

More and more and more, it is possible to find in the market several new products claiming their antioxidant properties. Indeed, these are becoming an important and emerging parameter to assess the quality of the product. It has observed a high demand and interest of people on dietary supplements with green tea extract on account of their high values of antioxidant activity (AOA) [2]. Green tea has a significant high antioxidant potential owing to the presence in leaves flavon-3-ols or other name catechins [3]. These compounds differ from other polyphenols in that both carbonyl and hydroxyl groups are absent in the 4 positions. It is the most recovered of the flavonoids and therefore has the greatest antioxidant potential [4].

The major catechins in green tea are epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epicatechin-3-gallate, epigallocatechin, and epicatechin. EGCG is the major catechin in green tea and accounts for 50–80 % representing 200–300 mg/ brewed cup of green tea [5]. EGCG is with inhibitory effects in many aspects of abnormal changes, such as antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, anticollagenase, and antifibrosis effects, appearing in its wide functional range [6]. Although, the amount of tea catechins has the highest level of AOA: it is 25–100 times higher than that of  $\alpha$ -tocopherol and ascorbate under comparable conditions, and epigallocatechin-3-O-gallate is one of the most powerful known plant AO [7].

However, today there is no regulation documents in which a universal method would be used for determining and assessing the level of AOA of test samples, such as a dietary supplement, drug, cosmetic product, alcoholic beverages. Also, there are no specific conditional terms for evaluating AOA, which does not allow to evaluate, compare the obtained values of AOA and conduct quality control of products with antioxidant property.

### Aim

The aim of our study is to determine and evaluate the antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract, as well as to introduce conditional terms of the level of AOA.

### Materials and methods

The object of the study was three dietary supplements: “Green Tea Extract” (DS1), “Extract of green tea” (DS2) and “Green tea” (DS3). DS1 contains 35 mg epigallocatechin-3-O-gallate in the form of dry standardized extract of green tea leaves, dosage form – tablets; manufacturer – “Source Naturals”, USA; DS2 contains 200 mg of dry extract of green tea leaves; dosage form – tablets; manufacturer – “Elite Farm”, Ukraine; DS3 contains of dry extract (31.25 mg), ascorbic acid – 12.5 mg; dosage form – tablets; manufacturer – “Pharmacom”, Ukraine.

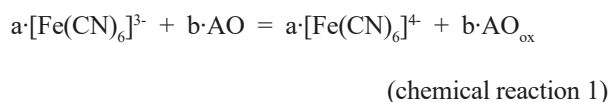
Potentiometric measurements were conducted by pH meter Hanna 2550 (Germany) with a combined platinum electrode EZDO 5010. Weighing was carried out using digital analytical balance AN100 (AXIS, Ukraine) with  $d = 0.0001$  g.

Epigallocatechin-3-O-gallate >98.0 % (Sigma Aldrich),  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_4[Fe(CN)_6]$ ,  $NaHPO_4$ ,  $KH_2PO_4$  were analytical grade.

**The preparation solutions of dietary supplements.** A crushed one tablet of each investigated dietary supplement was completely dissolved in 96 % ethanol solution and filtered into a measuring flask with a capacity of 50.0 ml and makeup to mark with the same solvent.

**The preparation standard solutions of epigallocatechin-3-O-gallate.** Accurately weighed 2.29 g of epigallocatechin-3-O-gallate was transferred into a 10 mL volumetric flask and dissolved in 96 % ethanol solution and made up to the mark with the same solvent to give a stock solution having 0.5 mol/L concentration. Different aliquots were taken to prepare solution with following concentrations: 0.1 mol/L, 0.01 mol/L, 0.001 mol/L, 0.0001 mol/L, 0.00001 mol/L.

**The procedure of determining the level of AOA.** A 2 mmol/L solution of  $K_3[Fe(CN)_6]$  was prepared by weighing 0.8232 g into a 25.0 mL volumetric flask, dissolving a compound in a distilled water, and filling the flask to volume with the same solvent. A 0.02 mmol/L of  $K_4[Fe(CN)_6]$  was prepared by weighing 0.0921 g into a 250.0 mL volumetric flask, dissolving a compound in a distilled water, and filling the flask to volume with the same solvent. Then a 5.00 mL aliquot of both prepared solutions was taken and transferred into a 250.0 mL volumetric flask and made up to the mark by 0.067 mol/L phosphate buffer solution. A 50.00 mL of prepared mediator solution was transferred to an electrochemical cell. The initial potential of the mediator solution was measured after the initial one was established, 1.00 mL of the aliquot of the prepared solutions was added and a final potential was measured. The difference ( $\Delta E$ ) between the initial ( $E_0$ ) and final ( $E_1$ ) potentials were found. The shift of potential was explained by the change of the ratio of oxidized and reduced forms of the mediator system as a result of the following chemical reaction:



where AO – antioxidant;  $AO_{ox}$  – oxidized form of antioxidant; a, b – stoichiometric coefficients.

Antioxidant activity was calculated according to the expression 1 and expressed as mmol/tab:

$$AOA = \frac{C_{ox} - \alpha \times C_{red}}{1 + \alpha} \times K_{dil} \times V \times 10^3, \text{ (expression 1)}$$

In order to calculate in mmol/tab the expression 2 was used:

$$AOA = \frac{C_{ox} - \alpha \times C_{red}}{1 + \alpha} \times K_{dil} \times V_1 \times 10^3, \text{ (expression 2)}$$

where  $\alpha = \frac{C_{ox}}{C_{red}} \cdot 10^{(\Delta E - E_{ethanol})nF/2.3RT}$ ;  $C_{ox}$  – concentration of  $K_3[Fe(CN)_6]$ , mol/L;  $C_{red}$  – concentration of  $K_4[Fe(CN)_6]$ , mol/L;  $E_{ethanol} = 0.0546 \cdot C_{\%} - 0.0091$ ;  $C_{\%}$  – concentration of ethanol;  $\Delta E$  – change of potential;  $F = 96485.333$  Cl/mol – Faraday constant;  $n = 1$  – number of electrons in electrode reaction;  $R = 8.314$  J/mol · K – universal gas constant;  $T = 298$  K; – coefficient of dilution,  $V$  – volume of measuring flask at which tablets of dietary supplements were dissolved, mL,  $V_1 = 100$ , mL.

Statistical analysis was performed in Microsoft Excel 2010 with the accepted significance level  $\alpha = 0.05$ . Results were expressed as mean  $\pm$  confident interval from five measurements.

## Results

The level of AOA of DS1 was exceptionally high and contained  $36.51 \pm 0.46$  mmol/tab, DS2 had  $29.78 \pm 0.35$  mmol/tab, and DS3 –  $16.67 \pm 0.29$  mmol/tab. These values were found by expression 1. In addition, the values of AOA of dietary supplements were calculated in mmol/100 mL in order to classify them by offered conditional terms, in this case, expression 2 was used. As result, the DS1 had 73.02 mmol/100 mL, DS2 – 59.56 mmol/100 mL and DS3 – 33.28 mmol/100 mL. In our previous research [8], the total content of catechins was established by absorption spectrophotometry. It was found that the total content of catechins was  $146.80 \pm 1.36$ ,  $79.0 \pm 0.88$ ,  $28.0 \pm 0.75$  mg in DS1, DS2, and DS3, respectively. The results of the study are in Table 1.

For elaborating conditional terms, the levels of AOA of EGCG were determined for following concentrations: 0.5, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 и 0.00001 mol/L, the results of the study are shown in Table 2.

Six conditional terms were identified: very high – more than 27322 mmol/100 mL, high – from 5692 to 27322 mmol/100 mL, middle – from 1423 to 5692 mmol/100 mL, lower middle – from 365 to 1423 mmol/100 mL, low – from 45 to 365 mmol/100 mL, very low – from 25 to 45 mmol/100 mL, do not possess – lower 25 mmol/100 mL. The results of the study are in Table 3.

## Discussion

According to the obtained data it easy to see that DS1 had the highest value of the antioxidant activity, second place took DS2 and last one – DS3.

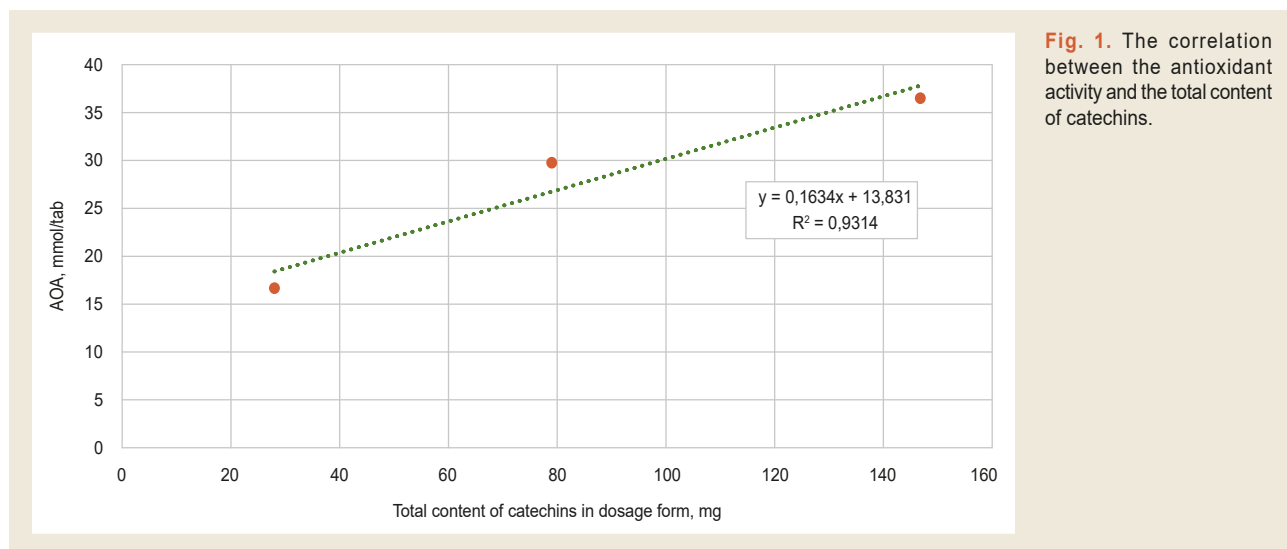
For evaluation of the antioxidant potentials of the investigated dietary supplements, the potentiometric assay was applied. This method was chosen for the following reasons: firstly, it does not request expansive reagents and equipment, secondly, the method is quite sensitive, precise and fastness in comparison with other assays of evaluation AOA and moreover potentiometric method enables a prompt screening of the antioxidant capacity of a series of organic biocompounds even in complex or colored samples [9]. Although, potentiometric assay represents a single electron transfer-based method.

A simple linear regression analysis was used to investigate the correlation between the content of catechins and values of AOA. As shown in Figure 1, there was a significant positive correlation ( $r^2 = 0.9314$ ) between the content of catechins and values of AOA.

Today, there are no uniform criteria for assessing antioxidant activity, which in turn complicates the understanding of what is good and what is bad. It is also impossible to compare the results of determining the AOA of the analyzed objects and to carry out quality control by the parameter of AOA.

**Table 1.** Antioxidant activity and content of the catechins of dietary supplements

Dietary supplement	AOA, mmol/tab	AOA, mmol/100 mL	Total content of catechins in dosage form, mg
DS1	36.51 ± 0.46	73.02	146.80 ± 1.36
DS2	29.78 ± 0.35	59.56	79.0 ± 0.88
DS3	16.67 ± 0.29	33.28	28.0 ± 0.75



**Table 2.** Results of determination antioxidant activity of EGCG

Concentration of EGCG, mol/L	AOA, mmol/100 ml
0.5	28530.00 ± 141.00
0.1	5702.00 ± 37.66
0.01	1427.00 ± 31.91
0.001	362.00 ± 9.15
0.0001	45.00 ± 0.85
0.00001	25.00 ± 0.58

**Table 3.** Conditional terms of antioxidant activity

Conditional term of antioxidant activity	AOA, mmol/100 mL
very high	more than 28530
high	from 5702 to 28530
middle	from 1427 to 5702
lower middle	from 362 to 1427
low	from 45 to 362
very low	from 25 to 45
do not possess	lower 25

Hence, it was decided to create conditional terms denoting the AOA of the analyzed samples. Epigallocatechin-3-O-gallate was chosen as the “gold” standard for creating these conditional terms and this choice is associated with a reason that in many comparative studies to determine the value of AOA of antioxidants [10–12], EGCG had the highest ability

to scavenge free radicals. According to created conditional terms of AOA, dietary supplements DS1 and DS2 possess a low AOA, whereas “Green tea” has very low AOA.

### Conclusions

1. This study reported that all investigated dietary supplements with green tea extract had antioxidant activity.
2. The greatest value of antioxidant activity was found in the dietary supplement, which had the highest content of catechins.
3. The created conditional terms can be used in evaluating the antioxidant activity of products of the pharmaceutical, food, and cosmetology industries.

**Prospects for further research.** Introduction of regulation documents of determination antioxidant activity in products that associated with antioxidant activity and labeling information about level and conditional term of antioxidant activity.

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

### Information about authors:

Maslov O. Yu., Assistant of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0001-9256-0934](https://orcid.org/0000-0001-9256-0934)  
 Kolisnyk S. V., DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-4920-6064](https://orcid.org/0000-0002-4920-6064)  
 Komisarenko M. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-1161-8151](https://orcid.org/0000-0002-1161-8151)

Altukhov O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4105-0296](https://orcid.org/0000-0002-4105-0296)

Dynnyk K. V., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8483-435X](https://orcid.org/0000-0001-8483-435X)

Stepanenko V. I., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1381-8015](https://orcid.org/0000-0003-1381-8015)

#### Відомості про авторів:

Маслов О. Ю., асистент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Колісник С. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Комісаренко М. А., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Алтухов О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Динник К. В., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Степаненко В. І., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

#### Сведения об авторах:

Маслов А. Ю., ассистент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Колесник С. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Комиссаренко Н. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Алтухов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Дынник Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Степаненко В. И., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

#### References

- [1] Vyatkin, A. V., Pastushkova, E. V., & Feofilaktova, O. V. (2018). Obzor metodov opredeleniya obshchei antioksidantnoi aktivnosti [The review of methods for antioxidant activity determination]. *Sovremennaa nauka i innovacii*, (1), 58-66. [in Russian].
- [2] Costa, A. S. G., Nunes, M. A., Almeida, I. M. C., Carvalho, M. R., Barroso, M. F., Alves, R. C., & Oliveira, M. B. P. P. (2012). Teas, dietary supplements and fruit juices: A comparative study regarding antioxidant activity and bioactive compounds. *LWT – Food Science and Technology*, 49(2), 324-328. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.02.030>
- [3] Houston, N., & Kimball, A. B. (2014). Green Tea Extract. In P. K. Farris (Ed.), *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice* (Ch. 12, pp. 122-132). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118384824.ch12>
- [4] Katekhiny chainogo rasteniya: struktura, aktivnost', primeneniye [Catechins of tea: structure, activity, application]. *Biotekhnolohiia*, 1(3), 25-36. [in Russian].
- [5] Singh, B. N., Shankar, S., & Srivastava, R. K. (2011). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical pharmacology*, 82(12), 1807-1821. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.093>

- [6] Chu, C., Deng, J., Man, Y., & Qu, Y. (2017). Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *BioMed research international*, 2017, 5615647. <https://doi.org/10.1155/2017/5615647>
- [7] Xu, Z., & Howard, L. R. (2012). *Analysis of antioxidant-rich phytochemicals*. John Wiley & Sons.
- [8] Maslov, O. Y., Kolisnyk, S. V., Hrechana, O. V., & Serbin, A. H. (2021). Study of the qualitative composition and quantitative content of some groups of BAS in dietary supplements with green tea leaf extract. *Zaporozhye Medical Journal*, 23(1), 132-137. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224932>
- [9] Pisoschi, A. M., Cimpeanu, C., & Predoi, G. (2015). Electrochemical methods for total antioxidant capacity and its main contributors determination: A review. *Open Chemistry*, 13(1), 824-856. <https://doi.org/10.1515/chem-2015-0099>
- [10] Xu, Y. Q., Gao, Y., & Granato, D. (2021). Effects of epigallocatechin gallate, epigallocatechin and epicatechin gallate on the chemical and cell-based antioxidant activity, sensory properties, and cytotoxicity of a catechin-free model beverage. *Food chemistry*, 339, 128060. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128060>
- [11] Boulmouk, Y., Belguidoum, K., Meddour, F., & Amira-Guebailia, H. (2021). Investigation of antioxidant activity of epigallocatechin gallate and epicatechin as compared to resveratrol and ascorbic acid: experimental and theoretical insights. *Structural Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/s11224-021-01763-5>
- [12] Tay, P. Y., Tan, C. P., Abas, F., Yim, H. S., & Ho, C. W. (2014). Assessment of extraction parameters on antioxidant capacity, polyphenol content, epigallocatechin gallate (EGCG), epicatechin gallate (ECG) and iriflophenone 3-C-β-glucoside of agarwood (*Aquilaria crassna*) young leaves. *Molecules*, 19(8), 12304-12319. <https://doi.org/10.3390/molecules190812304>





# Morphological features of histogenic differon cells in connective tissue of guinea pigs' lungs after sensitization with ovalbumin

S. S. Popko<sup>ID</sup>\*A,B,C,D, V. M. Yevtushenko<sup>E,F</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

An urgent issue of modern morphology is establishing a number of patterns of morphological changes and reactivity of connective tissue components of lungs in case of experimental sensitization with allergens.

**The aim** is to estimate morphological features of histogenic differon cells in connective tissue of guinea pigs' lungs after sensitization with ovalbumin.

**Materials and methods.** Using morphometric and histological method, we have estimated the lung connective tissue of 48 male guinea pigs with experimental ovalbumin-induced allergic inflammation, simulated by subcutaneous sensitization and aeroallergization with ovalbumin. The number of fibrocytes, fibroblasts per 5000  $\mu\text{m}^2$  and their ratio – fibroblast/fibrocyte coefficient were determined.

**Results.** We have established the regularity of morphological changes dynamics in the cellular elements of pulmonary connective tissue. Experimental sensitization and inhaled allergization with ovalbumin leads to a statistically significant increase in the average number of fibroblasts and fibrocytes throughout the observation period in all experimental groups. It has been proved that the dynamics of cells has a multidirectional character, demonstrated by indicators of the fibroblast/fibrocyte coefficient, which shows the disproportion in the fibroblast/fibrocyte ratio and proves the tendency to the development of fibrosis in guinea pigs' pulmonary connective tissue in case of experimental sensitization with ovalbumin.

**Conclusions.** A gradual increase in the number of fibrocytes, against the background of a decrease in the number of fibroblasts is observed from the 23<sup>rd</sup> day to the completion of experimental sensitization with ovalbumin in the lungs of guinea pigs, compared with control group. A decrease of fibroblast/fibrocyte coefficient from  $1.37 \pm 0.03$  in the early period to  $0.82 \pm 0.03$  in the late period of the allergic inflammation demonstrates multidirectional nature of the dynamics in the number of connective tissue cells and indicates a tendency towards the development of fibrosis in pulmonary connective tissue.

**Key words:** guinea pigs, fibrocyte, fibroblasts, pulmonary connective tissue, experimental allergic inflammation, ovalbumin.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 220–225**

## Морфологічні особливості клітин гістогенного диферону сполучної тканини легень після сенсibiliзації овальбуміном

С. С. Попко, В. М. Євтушенко

Актуальною проблемою сучасної морфології є питання щодо встановлення низки закономірностей морфологічних змін і реактивності компонентів сполучної тканини легень при експериментальній сенсibiliзації алергенами.

**Мета роботи** – з'ясувати морфологічні особливості клітин гістогенного диферону сполучної тканини легень морської свинки після сенсibiliзації овальбуміном.

**Матеріали та методи.** Використовуючи морфометричний і гістологічний методи, дослідили сполучну тканину легень 48 самців морської свинки з експериментальним алергічним запаленням, змодельованим сенсibiliзацією та аероалергізацією овальбуміном. Визначали середню кількість фіброцитів, фібробластів на умовну одиницю площі 5000  $\mu\text{m}^2$  та їхнє співвідношення – фібробластно-фіброцитарний коефіцієнт.

**Результати.** Встановили закономірність динаміки морфологічних змін клітинних елементів сполучної тканини легень. Експериментальна сенсibiliзація та інгаляційна алергізація овальбуміном призводять до статистично значущого збільшення середньої кількості фібробластів і фіброцитів протягом усіх термінів спостереження в усіх експериментальних групах. Динаміка клітин має різноспрямований характер, що підтверджено показниками фібробластно-фіброцитарного коефіцієнта, які свідчать про диспропорційність у співвідношенні фіброласти/фіброцити, показують тенденцію до розвитку фіброзу та склеротичних процесів у сполучній тканині легень морських свинок під час експериментальної сенсibiliзації овальбуміном.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/227582>

UDC 611.24-018.2:616-021.5-092.9].086  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.227582](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.227582)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 220–225**

**Key words:** guinea pigs, fibrocyte, fibroblasts, pulmonary connective tissue, experimental allergic inflammation, ovalbumin.

\*E-mail: [kuchkosv@gmail.com](mailto:kuchkosv@gmail.com)

Received: 25.03.2021 // Revised: 19.04.2021 // Accepted: 27.04.2021



**Висновки.** Від 23 до 44 доби після початку експериментальної сенсibiliзації овальбуміном у легенях морських свинок порівняно з контролем спостерігали поступове збільшення середньої кількості фіброцитів, але зменшення середньої кількості фібробластів. Різносторонній характер у динаміці кількості клітин сполучної тканини показує зменшення показника фібробластно-фіброцитарного коефіцієнта від  $1,37 \pm 0,03$  в ранньому періоді до  $0,82 \pm 0,03$  в пізньому періоді розвитку алергічного запалення, що свідчить про тенденцію до розвитку фіброзу в сполучній тканині легень морської свинки.

**Ключові слова:** морська свинка, фіброцит, фібробласт, сполучна тканина легень, експериментальне алергічне запалення, овальбумін.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 220–225**

### Морфологические особенности клеток гистогенного дифферона соединительной ткани лёгких после сенсibiliзации овальбумином

С. С. Попко, В. М. Евтушенко

Актуальная проблема современной морфологии – вопрос об установлении ряда закономерностей морфологических изменений и реактивности компонентов соединительной ткани лёгких при экспериментальной сенсibiliзации аллергенами.

**Цель работы** – установить морфологические особенности клеток гистогенного дифферона соединительной ткани лёгких морских свинок после сенсibiliзации овальбумином.

**Материалы и методы.** Используя морфометрический и гистологический методы, исследовали соединительную ткань лёгких 48 самцов морской свинки с экспериментальным аллергическим воспалением, смоделированным сенсibiliзацией и аэроаллергизацией овальбумином. Определяли среднее количество фиброцитов, фибробластов на условную единицу площади 5000 мкм<sup>2</sup> и их соотношение – фибробластно-фиброцитарный коэффициент.

**Результаты.** Установлена закономерность динамики морфологических изменений клеточных элементов соединительной ткани лёгких. Экспериментальная сенсibiliзация и ингаляционная аллергизация овальбумином приводят к статистически значимому увеличению среднего количества фибробластов и фиброцитов на протяжении всех сроков наблюдения во всех экспериментальных группах. Динамика клеток имеет разнонаправленный характер, который отражают показатели фибробластно-фиброцитарного коэффициента, свидетельствующие о диспропорции в соотношении фибробласты/фиброциты и являющиеся подтверждением тенденции к развитию фиброза и склеротических процессов в соединительной ткани лёгких морских свинок при экспериментальной сенсibiliзации овальбумином.

**Выводы.** С 23 по 44 сутки после начала экспериментальной сенсibiliзации овальбумином в лёгких морских свинок по сравнению с контролем отмечено постепенное увеличение среднего количества фиброцитов, но уменьшение среднего количества фибробластов. Уменьшение показателя фибробластно-фиброцитарного коэффициента с  $1,37 \pm 0,03$  в раннем периоде до  $0,82 \pm 0,03$  отражает разнонаправленный характер в динамике количества клеток соединительной ткани в позднем периоде развития аллергического воспаления, свидетельствует о тенденции к развитию фиброза в соединительной ткани лёгких морских свинок.

**Ключевые слова:** морская свинка, фиброцит, фибробласт, соединительная ткань лёгких, экспериментальное аллергическое воспаление, овальбумин.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 220–225**

The variety of connective tissue functions, such as morphogenetic, reparative, biomechanical, metabolic reflects a wide range of its morphological adaptive changes in response to various factors, including allergenic ones [1,2]. Airway hyperreactivity develops as a result of allergic airway inflammation in case of experimental sensitization with ovalbumin [3]. Asthma pathogenesis is represented as a multiple process in which nonspecific and specific immune and neuroendocrine points are involved. Interactions between them lead to the development of asthma hallmarks – inflammatory process and as its result – airway remodeling [4–6]. A specific sign of connective tissue reaction in response to the action of an allergen as a result of the development of allergic inflammation is subepithelial fibrosis in airways [7]. The thickened basal lamina of the airway epithelium and the connective tissue of their respiratory mucosa contain an increased number of collagens types I, III and V, fibronectin and tenascin, which is a pathognomonic point of allergic inflammation and is not observed in case

of other inflammatory diseases of the respiratory system [7,8]. The appearance and accumulation of deposits from glycosaminoglycans and collagen in the ground substance of extracellular matrix of connective tissue is associated with fibroblasts' or myofibroblasts' secretory function. The latter originate from resident cells of pulmonary connective tissue, such as fibroblasts and myocytes [8,9]. The mechanisms of differentiation of fibroblasts and myocytes into myofibroblasts, actively synthesized collagen types I, III, V in case of allergic inflammation, are currently being actively investigated by scientists [10,11]. However, morphological changes in the cellular component of the connective tissue of airways and lungs, experimentally sensitized, have not been sufficiently studied in the chronobiological aspect.

#### Aim

To estimate morphological features of histogenic differon cells in connective tissue of guinea pigs' lungs after sensitization with ovalbumin.

## Materials and research methods

The experiment was performed on 48 male guinea pigs weighing 450–600 g, which were housed under standard environmental conditions in the animal facility of Zaporizhzhia State Medical University. All experimental procedures and the animal care were carried out according to ethical guidelines (Strasbourg, 1986; Kyiv, 2001).

**Experimental model of allergic airway disease.** Allergic airway inflammation was induced as previously described [12]. Guinea pigs received three subcutaneous injections and eight inhalations with ovalbumin (OVA) (Sigma Aldrich, USA). We use alum (10 mg/mL in saline) as an adjuvant (AlumVax Hydroxide vaccine adjuvant, OZ Biosciences France) with OVA injections to counteract tolerance.

**Experimental design.** We use six groups of guinea pigs in the experimental protocol (8 guinea pigs each). Animals of the first four groups with asthma model were euthanized with an overdose of thiopental (50 mg/kg) on the 23<sup>rd</sup>, 30<sup>th</sup>, 36<sup>th</sup> and 44<sup>th</sup> days of the experiment respectively; control guinea pigs of group 5 were administered with equivalent amount of saline; group 6 was intact. We subdivided the experiment to the early (23<sup>rd</sup>, 30<sup>th</sup> days of the experiment) and late (36<sup>th</sup> and 44<sup>th</sup> days of the experiment) periods of the pulmonary allergic inflammatory process. Paraffin sections of guinea pigs' lungs were stained by the method of Mason to estimate the number and distribution of collagen fibers, alcian blue with a critical concentration of MgCl<sub>2</sub> 0.2 M to determine the dynamic of glycosaminoglycans distribution and morphometric evaluation of histogenic differon cells of connective tissue [13]. The sections were examined by light microscope (Primo Star, Zeiss, Germany). We counted the number of fibrocytes and fibroblasts per 5000 μm<sup>2</sup> in 10 fields of lung strip in each animal and their fibroblast/fibrocyte ratio coefficient. Fibroblasts and fibrocytes were identified and differentiated by their morphological points at the light-optical level. Fibroblasts are large polygonal cells up to 50 μm in size with rounded or oval euchromatic nucleus, have processes. Fibrocytes are spindle-shaped cells with the large, identical-shaped, dense nucleus, little volume of cytoplasm and long processes.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Data were evaluated by Shapiro–Wilk test and the Kolmogorov–Smirnov test. Values are expressed as means  $M \pm m$ . Multiple comparisons were made using the parametric Student's *t*-test ( $P^*$ ) and the nonparametric U-Whitney–Mann test ( $P^{**}$ ). The obtained data were compared between the median and interquartile range  $Me (Q_1; Q_3)$ .  $P$  value of  $<0.05$  was considered significant.

## Results

Morphological evaluation of guinea pigs' lungs after experimental sensitization with ovalbumin reveals reactive morphological changes in the connective tissue of airways and pulmonary interstitium. There is edema and disorganization

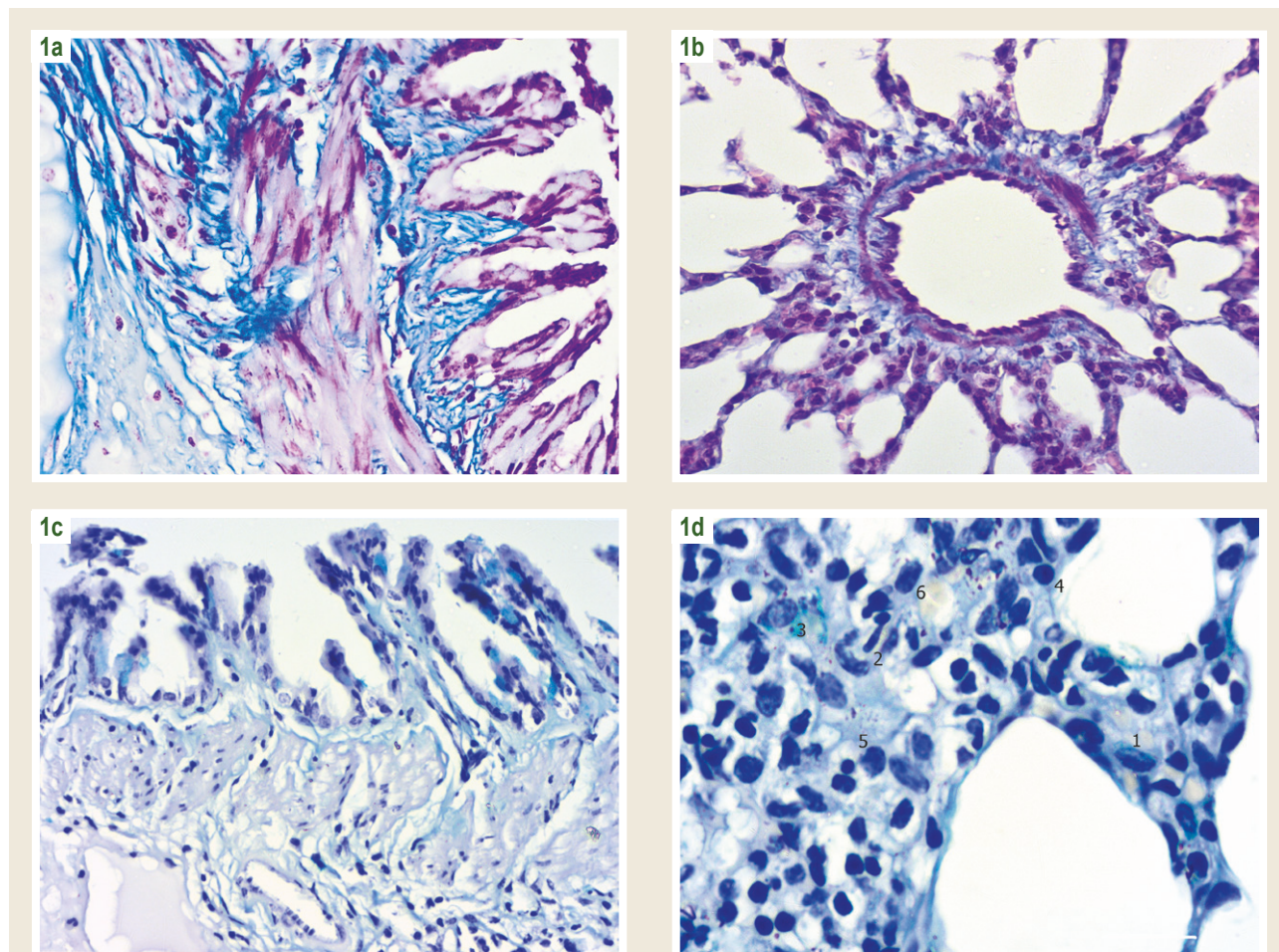
of collagen fibers and changes in the tinctorial properties of the ground substance, such as more intensive metachromatic staining, compared to the control group. Along with this, we observe a reaction from the fibroblastic elements of the connective tissue of lung. Some of the fibroblasts increase in size, the cytoplasm acquires a more pronounced basophilia. Some cells divide mitotically. In addition, in case of ovalbumin sensitization, intense diffuse and focal perivascular and peribronchial infiltration by lymphocytes is observed (*Fig 1*).

Morphometric assessment of diffusely located histogenic differon cells of connective tissue in lungs of intact group guinea pigs has shown that their average number was as follows: fibrocytes  $6.50 \pm 0.24$ , fibroblasts  $7.50 \pm 0.16$ , fibroblast/fibrocyte coefficient  $1.46 \pm 0.06$ . We have not found statistically significant difference in the number of cells between control and intact groups ( $P^{**} > 0.05$ ), indicated that the procedure has not influenced changes in data content from connective tissue cells. Therefore, we compare results of the experimental and control groups in further observation.

The number of fibrocytes and fibroblasts in the connective tissue of guinea pigs' lungs changes after sensitization and inhalation with ovalbumin. Analysis of the average number of fibrocytes in the early period of allergic inflammatory process in the lungs reveals that their number increases statistically significantly compared to the control group since the 23<sup>rd</sup> day after the experiment and is  $9.5 \pm 0.09$  in the field of view, which is 1.7 times more than in the control group (*Fig. 2*). We have declared a tendency to an increase in the number of fibrocytes on the 30<sup>th</sup> day of the experiment in the 2<sup>nd</sup> experimental group. There is also a statistically significant difference between the average number of fibrocytes in animals of the control group and after sensitization with ovalbumin, observed in the late period of the experiment (36<sup>th</sup> and 44<sup>th</sup> days) in animals of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> experimental groups. Thus, on the 36<sup>th</sup> day after the start of the experiment, the average number of fibrocytes is  $12.88 \pm 0.15$  in the field of view, the coefficient of increase is 2, compared to the control group. On the 44<sup>th</sup> day of observation, the maximum value of the average number of fibrocytes reaches  $13.38 \pm 0.14$  in the field of view. The maximum coefficient of increase (2.3) is observed in the 4<sup>th</sup> experimental group, compared to the control group (*Fig. 4*).

Analyzing the number of connective tissue fibroblasts in guinea pigs' lungs in the early period of allergic inflammation, we have found that their number increases statistically significantly ( $P^{**} < 0.05$ ) from the 23<sup>rd</sup> day of the experiment ( $12.75 \pm 0.21$  in the field of view), compared to the control group (*Fig. 3*). The maximum coefficient of increase in the average number of fibroblasts compared to the control group is 1.8 and is observed on the 23<sup>rd</sup> day of the experiment in the 1<sup>st</sup> experimental group. Fibroblast/fibrocyte coefficient is  $1.37 \pm 0.03$  in the 1<sup>st</sup> experimental group, which is slightly less than the same indicator in the control group. We have reported the tendency to increase of the number of fibroblasts on the 30<sup>th</sup> day of the experiment in the 2<sup>nd</sup> experimental group. The fibroblast-fibrocyte





**Fig. 1.** Microscopic changes of connective tissue elements of the airways and pulmonary interstitium of guinea pigs after sensitization and challenging with ovalbumin on the 30<sup>th</sup> (1a, 1b), 36<sup>th</sup> (1c), 44<sup>th</sup> (1d) days after the start of experiment. **1a, 1b:** edema and disorganization of collagen fibers of connective tissue in the bronchial wall (**1a**), uneven thickening of the subepithelial layer in terminal bronchiole (**1b**). **1c:** more intensive metachromatic staining of the ground substance of connective tissue in the bronchial wall; **1d:** connective tissue cells in lung: **1** – fibroblast; **2** – fibrocyte; **3** – mast cell; **4** – lymphocyte; **5** – macrophage; **6** – plasma cell. Staining: **1a, 1b** – Mason staining; **1c, 1d** – alcian blue. **1a, 1b, 1c** × 400; **1d** × 1000.

coefficient in the 2<sup>nd</sup> experimental group is  $1.30 \pm 0.04$  (Fig. 4).

The statistically significant difference in the average number of fibroblasts compared to similar indicators in animals of the control group is also observed in the late period of allergic inflammatory process in lung (36<sup>th</sup> and 44<sup>th</sup> day after the start of the experiment) in animals of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> experimental groups. On the 36<sup>th</sup> day after the start of the experiment, the average number of fibroblasts is  $10.38 \pm 0.27$  in the field of view, the magnification factor is 1.5, compared to the control group. The tendency to gradually significant decrease of the number of fibroblasts is shown with increasing experiment time. Fibroblast/fibrocyte coefficient decreases statistically significantly in 1.8 times in the late period of development of allergic inflammatory process in lung, compared to the similar indicator in the control group.

## Discussion

Thus, our study determines the pattern of dynamics of morphological changes in the cellular elements of

the respiratory connective tissue. Experimental sensitization and challenging with ovalbumin leads to a statistically significant increase in the average number of fibroblasts and fibrocytes during all observation periods in all experimental groups. The multidirectional nature of their dynamics attracts attention. The maximum number of fibroblasts occurs during the first period of pulmonary allergic inflammation on the 23<sup>rd</sup> day of observation, after which there is a tendency to gradually reduce their content to the 44<sup>th</sup> day of the experiment. In contrast to the dynamics of fibroblasts, the average content of fibrocytes gradually increases during the experiment, with the maximum coefficient of increase on the 44<sup>th</sup> day. This multidirectional nature of cell dynamics reflects the fibroblast/fibrocyte coefficient, during the experiment, indicated a disproportion in the fibroblast – fibrocyte ratio, especially in the late period of allergic inflammation. The latter fact is a confirmation of the tendency to the development of fibrosis and sclerotic processes in connective tissue of guinea pigs' lungs during experimental sensitization with ovalbumin.

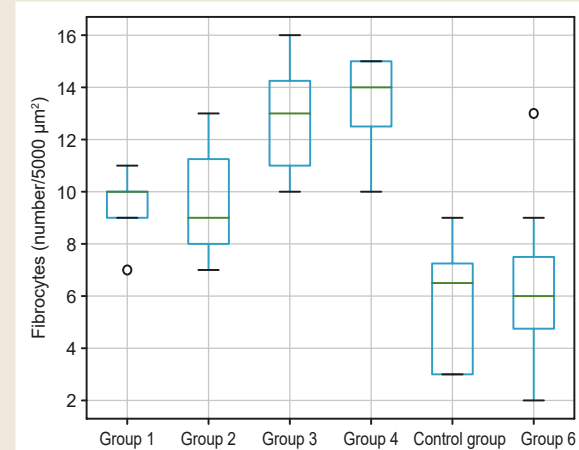
Our morphological observation of guinea pigs' lung connective tissue cells in general confirmed with previous studies. Previously reported persistently elevated number of fibrocytes in bronchial mucosa is observed in chronically undertreated or corticosteroid-resistant asthma and are associated with persistent airway inflammation and connective tissue remodeling of the bronchial wall [10]. The asthmatic bronchial epithelium is predominant source of fibrocyte chemoattractants in asthma and contributes with T helper type 2 lymphocytes and eosinophils to promote the proliferation and remodeling function of recruited fibrocytes. The presence of elevated numbers of fibrocytes in the bronchial mucosa of allergic patients may also increase the risk of acute exacerbations because these cells can amplify T helper type 2 inflammation to the clinically relevant allergen and can promote further inflammation [4,14,15]. Several studies have revealed subepithelial fibrosis, primarily mediated by submucosal resident fibroblasts proliferated and differentiated into myofibroblasts [9,10]. However, authors have shown that oncostatin M-induced products of connective tissue cells, such as monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), IL-6, and PGE2 can modulate macrophage function, including the expression of oncostatin M produced by macrophages and neutrophils, indicating feedback loops characterized macrophage and connective tissue cell interaction in extracellular matrix remodeling and allergic inflammation [16]. Oncostatin M receptor (OSMR $\beta$  chains) is expressed by pulmonary connective tissue fibroblasts and bronchial smooth muscle cells. Scientists have associated lung extracellular matrix hyperproduction with defective epithelial – connective tissue crosstalk during allergic inflammation, suggesting the aberrant activation of the asthmatic epithelial-mesenchymal trophic unit (EMTU) may lead to disease pathogenesis [14]. A similar trend has been recently showed in studies of other scientists [9,17].

In conclusion, our results may become a part of the foundation for the further investigation of morphological basis of mechanisms of epithelial neuroendocrine – immune interaction in the animal models of widespread diseases.

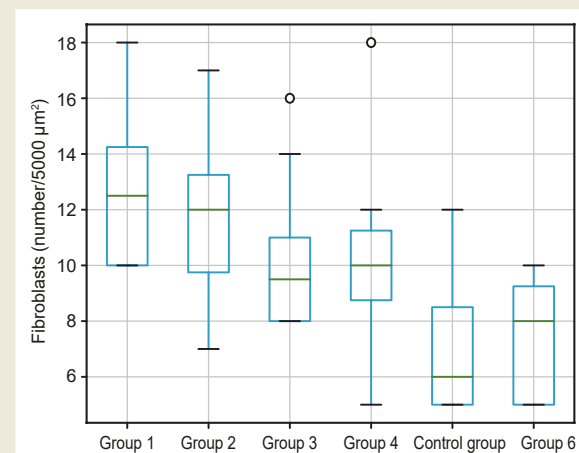
## Conclusions

1. There is a gradual increase in the average number of fibrocytes (respectively  $9.50 \pm 0.09$  in the 1<sup>st</sup> experimental group to  $13.38 \pm 0.14$  in the 4<sup>th</sup> experimental group) and a decrease in the average number of fibroblasts ( $12.75 \pm 0.21$  in the 1<sup>st</sup> experimental group to  $10.37 \pm 0.27$  in the 4<sup>th</sup> experimental group) from the 23<sup>rd</sup> to the 44<sup>th</sup> day after the start of experimental sensitization with ovalbumin in guinea pigs' lungs.

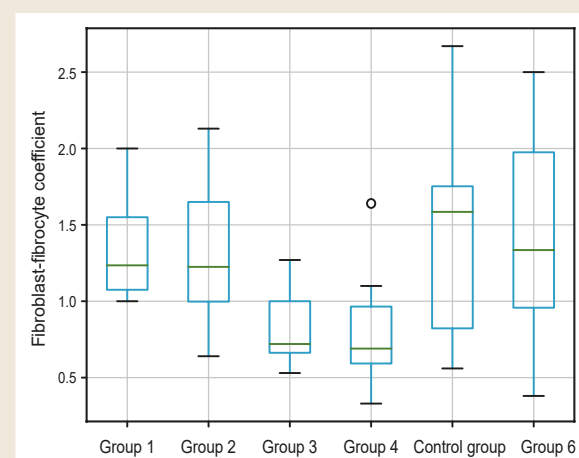
2. A decrease of the fibroblast/fibrocyte coefficient from  $1.37 \pm 0.03$  in the early period to  $0.82 \pm 0.03$  reflects a divergent nature in the dynamics of the number of connective tissue cells in the late period of allergic inflammation, indicated a tendency of development of fibrosis in the connective tissue of guinea pigs' lungs.



**Fig. 2.** Morphometric changes in the number of fibrocytes in the connective tissue of guinea pigs' lungs. \*:  $P < 0.05$  (Student's t-test); \*\*:  $P < 0.05$  (Whitney–Mann U-test) compared to the control, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),  $M \pm m$  ( $n = 8$ ).



**Fig. 3.** Morphometric changes in the number of fibroblasts in the connective tissue of guinea pigs' lungs. \*:  $P < 0.05$  (Student's t-test); \*\*:  $P < 0.05$  (Whitney–Mann U-test), compared to the control, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),  $M \pm m$  ( $n = 8$ ).



**Fig. 4.** Dynamics of fibroblast/fibrocyte coefficient. \*:  $P < 0.05$  (Student's t-test); \*\*:  $P < 0.05$  (Whitney–Mann U-test) comparing to the control group, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),  $M \pm m$  ( $n = 8$ ).

**Prospects for further research.** We are planning to study the components of ground substance of extracellular matrix and ultramicroscopic changes in the connective tissue cells of guinea pigs' lung in case of experimental sensitization with ovalbumin.

#### Funding

This research is a part of the research work of Zaporizhzhia State Medical University "Immunomorphological characteristics of internal organs under the influence of endo- and exogenous factors on the body", state registration No. 0118U004250.

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

#### Information about authors:

Popko S. S., PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-5533-4556](https://orcid.org/0000-0002-5533-4556)

Yevtushenko V. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Відомості про авторів:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Євтушенко В. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Евтушенко В. М., д-р мед. наук, профессор каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Ito, J. T., Lourenço, J. D., Righetti, R. F., Tibério, I., Prado, C. M., & Lopes, F. (2019). Extracellular Matrix Component Remodeling in Respiratory Diseases: What Has Been Found in Clinical and Experimental Studies?. *Cells*, 8(4), 342. <https://doi.org/10.3390/cells8040342>
- [2] Akdis, C. A., Arkwright, P. D., Brügggen, M. C., Busse, W., Gadina, M., Guttman-Yassky, E., Kabashima, K., Mitamura, Y., Vian, L., Wu, J., & Palomares, O. (2020). Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*, 75(7), 1582-1605. <https://doi.org/10.1111/all.14318>
- [3] Kiboneka, A., & Kibuule, D. (2019). The immunology of asthma and allergic rhinitis. *Rhinosinusitis*, 12, 77. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86964>
- [4] Klose, C. S., & Artis, D. (2016). Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nature immunology*, 17(7), 765-774. <https://doi.org/10.1038/ni.3489>
- [5] Molofsky, A. B., Savage, A. K., & Locksley, R. M. (2015). Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation. *Immunity*, 42(6), 1005-1019. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.006>
- [6] Popko, S. S., Yevtushenko, V. M., & Syrtsov, V. K. (2020). Influence of pulmonary neuroendocrine cells on lung homeostasis. *Zaporozhye medical journal*, 22(4), 568-574. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.4.208411>
- [7] Liu, L., Stephens, B., Bergman, M., May, A., & Chiang, T. (2021). Role of Collagen in Airway Mechanics. *Bioengineering*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8010013>
- [8] Bellini, A., Schmidt, M., & Mattoli, S. (2013). Interactions between the Bronchial Epithelium and Fibrocytes in the Pathogenesis of Airway Remodeling in Asthma. *Journal of Epithelial Biology & Pharmacology*, 6, 1-10. <https://doi.org/10.2174/1875044301306010001>
- [9] Michalik, M., Wójcik-Pszczola, K., Paw, M., Wnuk, D., Koczurkiewicz, P., Sanak, M., Pękala, E., & Madeja, Z. (2018). Fibroblast-to-myofibroblast transition in bronchial asthma. *Cellular and*

- molecular life sciences : CMLS*, 75(21), 3943-3961. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2899-4>
- [10] Mattoli, S. (2015). Involvement of fibrocytes in asthma and clinical implications. *Clinical and experimental allergy*, 45(10), 1497-1509. <https://doi.org/10.1111/cea.12525>
- [11] Banno, A., Reddy, A. T., Lakshmi, S. P., & Reddy, R. C. (2020). Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma. *Clinical science*, 134(9), 1063-1079. <https://doi.org/10.1042/CS20191309>
- [12] Popko, S. S. Morphological rearrangement of the metabolic link of the microcirculatory bed of guinea pigs lungs after sensitization with ovalbumin. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(1), 79-83. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226851>
- [13] Dey, P. (2018). *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology*. Boston, MA: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8252-8>
- [14] Osei, E. T., Booth, S., & Hackett, T. L. (2020). What Have In Vitro Co-Culture Models Taught Us about the Contribution of Epithelial-Mesenchymal Interactions to Airway Inflammation and Remodeling in Asthma?. *Cells*, 9(7), 1694. <https://doi.org/10.3390/cells9071694>
- [15] VanHook, A. M. (2020). Epithelial damage triggers allergic inflammation. *Science Signaling*, 13(623), eabb6894. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abb6894>
- [16] Richards, C. D., & Botelho, F. (2019). Oncostatin M in the Regulation of Connective Tissue Cells and Macrophages in Pulmonary Disease. *Biomedicines*, 7(4), 95. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7040095>
- [17] Hough, K. P., Curtiss, M. L., Blain, T. J., Liu, R. -M., Trevor, J., Deshane, J. S., & Thannickal, V. J. (2020). Airway Remodeling in Asthma. *Frontiers in Medicine*, 7, 191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>





## Are there benefits of low doses of ACE inhibitors, MRAs, diuretics and statins in the treatment of heart failure?

V. A. Lysenko \*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Treatment of chronic heart failure (CHF) is very controversial. The issue of optimal doses of beta-blockers, ACE inhibitors, aldosterone receptor antagonists, statins in patients with CHF has not been conclusively addressed. Achieving the maximum tolerated doses of drugs, though related to reduced mortality, but is accompanied by an increase in adverse drug reactions.

**The aim.** To present and discuss our own clinical and scientific data concerning the role of beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system, diuretics, statins in the treatment of CHF patients and optimization of dosage schemes.

**Material and methods.** The study included 88 patients with CHF of ischemic origin, with sinus rhythm, stage II AB, NYHA FC II–IV, 58 – with reduced LV EF (HFrEF) and 30 – with preserved LV EF (HFpEF). The mean age of patients was  $69.18 \pm 9.97$  years, men 52 % ( $n = 46$ ). The median follow-up of the CHF patients was 396 days, the maximum number of follow-up days was 1302. During the observation period, 14 endpoints were registered, which accounted for 15.91 % of events: 7 deaths (8.0 %), 2 strokes (2.3 %), 2 cases of acute coronary syndrome (2.3 %), 3 progressive heart failure cases (3.4 %). Kaplan–Mayer curves were drawn to assess survival rate, and the significance of difference between groups was calculated by the criteria of Gehan–Wilcoxon, Cox–Mantel and log-rank test. Risk factors were determined, and prognostic uni- and multi-variant Cox proportional hazards regression models were used. The cut-off values of quantitative risk factors were obtained by ROC analysis.

**Results.** The increase in the relative risk of adverse cardiovascular events in the CHF patients regardless of LV EF was associated with a daily carvedilol dose of more than 25 mg (HR = 1.05; 95 % CI 1.009–1.093;  $P = 0.0171$ ); eplerenone – more than 12.5 mg (HR = 1.073; 95 % CI 1.005–1.144;  $P = 0.034$ ), torasemide – more than 5 mg (HR = 1.13; 95 % CI 1.021–1.255;  $P = 0.019$ ); rosuvastatin – more than 10 mg (HR = 1.107; 95 % CI 1.007–1.203;  $P = 0.035$ ), and the trend in using atorvastatin at a dose of less than 10 mg (HR = 1.05; 95 % CI 0.951–1.165;  $P = 0.327$ ). The use of ramipril in a daily dose of less than 2.5 mg was accompanied by a trend towards the 22 % reduced relative risk of adverse cardiovascular events (HR = 0.78; 95 % CI 0.384–1.580;  $P = 0.491$ ).

**Conclusions.** Positive treatment outcomes in the CHF patients, regardless of the phenotype, were associated with low daily doses of ramipril (<2.5 mg), eplerenone/spironolactone (<12.5 mg), torasemide (<5.0 mg), rosuvastatin (<10.0 mg), but with high doses of atorvastatin (>10.0 mg).

**Key words:** chronic heart failure, ACE inhibitors, MRAs, diuretics, statins, treatment.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 226–231**

### Чи існують переваги низьких доз ІАПФ, АМР, діуретиків і статинів під час лікування хронічної серцевої недостатності?

В. А. Лисенко

Лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) дуже суперечливе. Питання про оптимальні дози бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів альдостерону, статинів у пацієнтів із ХСН остаточно не вирішене. Досягнення максимально переносних доз ліків хоча й пов'язане зі зниженням смертності, але супроводжується збільшенням побічних ефектів препаратів.

**Мета роботи** – навести й обговорити власні клінічні та наукові дані, що стосуються ролі бета-адреноблокаторів, інгібіторів ренін-ангіотензинової альдостеронової системи, діуретиків, статинів у лікуванні хворих на ХСН, а також оптимізації режимів дозування.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 88 хворих на ХСН ішемічного ґенезу з синусовим ритмом, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA: 58 осіб зі зниженою ФВ, 30 – зі збереженою ФВ лівого шлуночка. Середній вік хворих –  $69,18 \pm 9,97$  року, 52 % чоловіків ( $n = 46$ ). Медіана спостереження за хворими на ХСН становила 396 днів, максимальна кількість днів спостереження – 1302. За період спостереження зареєстрували 14 кінцевих точок, що становило 15,91 % подій: 7 (8 %) смертей, 2 (2,3 %) інсульти, 2 (2,3 %) випадки гострого коронарного синдрому, 3 (3,4 %) випадки прогресивної серцевої недостатності. Вживаність оцінювали шляхом побудови кривих Каплана–Маєра, вірогідність різниці між групами розраховували за критеріями Гегана–Вілкоксона, Кокса–Мантела та log-rank test. Визначили фактори ризику та побудували уні- та мультиваріантні моделі прогнозу регресійним аналізом пропорційних ризиків Кокса. ROC-аналізом встановлено граничні значення кількісних факторів ризику.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/232175>

UDC 616.12-008.46-085.22

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.232175](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232175)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 226–231**

**Key words:** chronic heart failure, ACE inhibitors, MRAs, diuretics, statins, treatment.

\*E-mail: [Vladm.d22@gmail.com](mailto:Vladm.d22@gmail.com)

Received: 31.03.2021 // Revised: 19.04.2021 // Accepted: 30.04.2021

**Результати.** Збільшення відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН незалежно від ФВ лівого шлуночка асоціювалося з добовою дозою карведілолу понад 25 мг (BP = 1,05; 95 % ДІ 1,009–1,093; p = 0,0171); еплеренону понад 12,5 мг (BP = 1,073; 95 % ДІ 1,005–1,144; p = 0,034), торасеміду понад 5 мг (BP = 1,13; 95 % ДІ 1,021–1,255; p = 0,019); розувастатину понад 10 мг (BP = 1,107; 95 % ДІ 1,007–1,203; p = 0,035), тенденцією в разі застосування аторвастатину в дозі менше ніж 10 мг (BP = 1,05; 95 % ДІ 0,951–1,165; p = 0,327). Застосування раміприлу в добовій дозі менше ніж 2,5 мг супроводжувалося тенденцією до зменшення на 22 % відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій (BP = 0,78; 95 % ДІ 0,384–1,580; p = 0,491).

**Висновки.** Позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу асоціювалися з низькими добовими дозами раміприлу (<2,5 мг), еплеренону/спіронолактону (<12,5 мг), торасеміду (<5 мг), розувастатину (<10 мг), але з високими дозами аторвастатину (>10 мг).

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, інгібітори АПФ, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (AMP), діуретики, статини, лікування.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 226–231**

### Существуют ли преимущества низких доз иАПФ, АМР, диуретиков и статинов при лечении хронической сердечной недостаточности?

В. А. Лысенко

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) очень противоречиво. Вопрос об оптимальных дозах бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов альдостерона, статинов у пациентов с ХСН окончательно не решен. Достижение максимально переносимых доз лекарств хотя и связано со снижением смертности, но сопровождается увеличением побочных эффектов препаратов.

**Цель работы** – представить и обсудить собственные клинические и научные данные, касающиеся роли бета-адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой альдостероновой системы, диуретиков, статинов в лечении больных ХСН, а также оптимизации режимов дозирования.

**Материалы и методы.** В исследование включили 88 больных ХСН ишемического генеза с синусовым ритмом, II–III стадии, II–IV ФК по NYHA: 58 человек со сниженной ФВ, 30 – с сохраненной ФВ левого желудочка. Средний возраст больных – 69,18 ± 9,97 года, 52 % мужчин (n = 46). Медиана наблюдения за больными с ХСН составила 396 дней, максимальное количество дней наблюдения – 1302. За период наблюдения зарегистрировали 14 конечных точек, что составило 15,91 % событий: 7 (8 %) смертей, 2 (2,3 %) инсульта, 2 (2,3 %) случая острого коронарного синдрома, 3 (3,4 %) случая прогрессивной сердечной недостаточности.

Выживаемость оценивали путем построения кривых Каплана–Майера, а вероятность разницы между группами рассчитана по критериям Гехана–Вилкоксона, Кокса–Мантела и log-rank test. Определены факторы риска и построены уни- и мультивариантные модели прогноза регрессионным анализом пропорциональных рисков Кокса. ROC-анализом установлены предельные значения количественных факторов риска.

**Результаты.** Увеличение относительного риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ХСН независимо от ФВ левого желудочка ассоциировалось с суточной дозой карведилола более 25 мг (OR = 1,05; 95 % ДИ 1,009–1,093; p = 0,0171); эплеренона более 12,5 мг (OR = 1,073; 95 % ДИ 1,005–1,144; p = 0,034), торасемиды более 5 мг (OR = 1,13; 95 % ДИ 1,021–1,255; p = 0,019) розувастатина более 10 мг (OR = 1,107; 95 % ДИ 1,007–1,203; p = 0,035) и тенденцией при применении аторвастатина в дозе менее 10 мг (OR = 1,05; 95 % ДИ 0,951–1,165; p = 0,327). Применение раміприла в дозе менее 2,5 мг сопровождалось тенденцией к уменьшению на 22 % относительного риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий (OR = 0,78; 95 % ДИ 0,384–1,580; p = 0,491).

**Выводы.** Положительные результаты лечения больных с ХСН независимо от фенотипа ассоциировались с низкими суточными дозами раміприла (<2,5 мг), эплеренона/спіронолактона (<12,5 мг), торасемиды (<5 мг), розувастатина (<10 мг), но высокими дозами аторвастатина (>10 мг).

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы АПФ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMP), диуретики, статини, лечение.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 226–231**

Chronic heart failure (CHF), a major cardiovascular disorder, remains a grievous clinical condition regardless of advances in medical care [1].

CHF is associated with impaired functional capacity, as well as significant morbidity due to frequent hospitalizations. Unfortunately, despite its poor prognosis, the management of CHF is very controversial and no therapy has been so far shown to reduce mortality, especially in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [2]. The aim of

personalized medicine is to offer a tailored approach to each patient in order to provide the most effective therapy, while reducing risks and adverse effects, and avoiding unnecessary treatments [3].

The issue of optimal doses of beta-blockers, ACE inhibitors, aldosterone receptor antagonists, statins in CHF patients has not been finally resolved. Achieving the maximum tolerated doses of drugs, though related to reduced mortality, but is accompanied by an increase in adverse drug reactions.

## Aim

To present and discuss our own clinical and scientific data concerning the role of beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system, diuretics, statins in the treatment of patients with HFrEF and HFpEF and optimization of dosage schemes.

## Materials and methods

The study was conducted on the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy (Zaporizhzhia State Medical University) in the Cardiology Department of City Hospital No. 6 (Zaporizhzhia), in accordance with the Good Clinical Practice guidelines and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zaporizhzhia State Medical University.

After obtaining written informed consents, the study included 88 patients with CHF of ischemic origin, stage II AB, New York Heart Association (NYHA) II–IV functional class (FC), 58 – with HFrEF and 30 – with HFpEF. The mean age of patients was  $69.18 \pm 9.97$  years, men 52 % ( $n = 46$ ). Groups of patients with different left ventricular ejection fraction (LV EF) were matched in age ( $P = 0.021$ ), height ( $P = 0.222$ ), weight ( $P = 0.835$ ), body surface area ( $P = 0.587$ ). CHF of ischemic origin was diagnosed in accordance with the Recommendations for the diagnosis and treatment of CHF (2017) of the Association of Cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of Heart Failure [4].

The CHF patients with HFrEF and HFpEF did not differ in the frequency of prescribing basic drugs for the treatment of heart failure (Table 1).

Mean therapeutic doses of drugs used to treat the CHF patients are given in Table 2.

Groups of the CHF patients with different LV EF did not differ in the mean daily doses of beta-blockers, ACE inhibitors, ARBs, antiplatelet agents, statins (Table 3).

Groups of patients with CHF and different EF differed significantly in daily doses of torasemide ( $P = 0.014$ ) and spironolactone ( $P = 0.028$ ).

Cumulative endpoints were considered death, myocardial infarction, stroke, progressive heart failure, and progressive angina.

During the follow-up period (median 396 days [53–1302]), 14 endpoints were registered, which accounted for 15.91 % of events: deaths 7 cases (8%), strokes 2 cases (2.3 %), myocardial infarction 1 case (1.15 %), progressive angina 1 case (1.15 %), progressive heart failure 3 cases (3.4 %). Endpoint frequency analysis depending on the CHF phenotype did not reveal a significant difference between the study groups, 18.97 % (11/58) vs. 10 % (3/30); log-rank test ( $P = 0.378$ ).

Since there were no statistical differences in the number of cumulative endpoints between the groups of CHF patients with reduced and preserved LV EF, in order to determine the effects of therapy on adverse events in this cohort of patients, a single database was created combining all the CHF patients regardless of LV EF ( $n = 88$ ).

**Table 1.** Frequency of prescribing basic and additional drugs to the CHF patients

Group of drugs	HFrEF, n = 58	HFpEF, n = 30	P
beta-blockers	98 % (n = 57)	97 % (n = 29)	0.7694
ACEi/ARB	93 % (n = 54)	97 % (n = 29)	0.4427
– ramipril	39 % (n = 54)	23 % (n = 54)	0.1355
MRAs	100 %	100 %	1.0000
– eplerenone	67 % (n = 39)	53 % (n = 16)	0.2026
– spironolactone	33 % (n = 19)	47 % (n = 14)	0.2026
Loop diuretics	95 % (n = 55)	77 % (n = 23)	0.0127
– torasemide	84 % (n = 49)	77 % (n = 23)	0.4239
– furosemide	11 % (n = 6)	0 % (n = 0)	0.0766
Thiazide-like diuretics	15 % (n = 9)	23 % (n = 7)	0.3542
Statins	97 % (n = 56)	97 % (n = 29)	1.0000
– atorvastatin	62 % (n = 36)	67 % (n = 20)	0.6450
– rosuvastatin	34 % (n = 20)	30 % (n = 9)	0.7054
Antiplatelet agents	100 %	100 %	1.0000
– aspirin	47 % (n = 27)	40 % (n = 12)	0.5923
– clopidogrel	53 % (n = 31)	60 % (n = 18)	0.5329

**Table 2.** The mean therapeutic doses of drugs used to treat the CHF patients (n = 88)

Class of drugs	Name of drugs	Mean dose, M ± SD
Beta-blockers	Bisoprolol	4.18 ± 1.71
	Carvedilol	15.17 ± 11.09
ACEi	Ramipril	2.70 ± 1.99
	Enalapril	8.125 ± 6.22
	Perindopril	5.09 ± 2.42
ARB	Valsartan	184.00 ± 75.89
	Candesartan	12.00 ± 4.61
Loop diuretics	Torasemide	8.40 ± 4.50
MRA	Eplerenone	24.77 ± 9.46
	Spironolactone	21.02 ± 8.24
Antiplatelet agents	Clopidogrel	75.02 ± 0.14
	Aspirin	78.21 ± 8.46
Statins	Atorvastatin	20.89 ± 5.80
	Rosuvastatin	14.23 ± 8.57

Statistical processing of the material was performed using the software package Statistica 13.0 (StatSoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J. The Shapiro–Wilk test was used to test the normality of the quantitative data. The parameters with normal distribution were presented as the arithmetic mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ). The results without normal distribution were demonstrated by descriptive statistics as median, lower and upper quartiles –

**Table 3.** Mean daily doses of drugs used in the treatment of CHF patients with reduced and preserved LV EF

Drug	Mean daily doses of drugs in patients with HFrEF, M ± SD	Mean daily doses of drugs in patients with HFpEF, M ± SD	P
Eplerenone	25.64 ± 9.48	22.65 ± 9.37	0.292
Spironolactone	23.68 ± 8.22	17.41 ± 7.01	0.028
Carvedilol	16.41 ± 12.26	11.46 ± 5.22	0.183
Bisoprolol	4.53 ± 1.88	3.75 ± 1.44	0.228
Ramipril	2.72 ± 2.12	2.68 ± 1.68	0.965
Enalapril	8.67 ± 7.08	6.67 ± 2.89	0.661
Perindopril	6.67 ± 2.31	4.50 ± 2.33	0.202
Valsartan	200.00 ± 80.00	173.33 ± 78.66	0.615
Candesartan	10.66 ± 4.61	16.00 ± 0.00	0.422
Atorvastatin	21.67 ± 6.96	19.50 ± 2.24	0.183
Rosuvastatin	15.88 ± 9.88	11.11 ± 4.17	0.181
Clopidogrel	75.00 ± 0.00	75.00 ± 0.00	1.00
Aspirin	76.85 ± 6.67	81.25 ± 11.31	0.136
Torsemide	9.29 ± 5.00	6.52 ± 2.35	0.014

Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). The quantitative variables normally and non-normally distributed in the groups were compared by T-test or Mann–Whitney test, respectively, after ascertaining the normality of distribution. Using Cox proportional hazards regression analysis, univariate and multivariate prognostic models were constructed. The ROC analysis was performed to find out the cut-off values of the parameters. The survival function was estimated via the Kaplan–Meier multiple estimation method. Gehan’s Wilcoxon Test, Cox–Mantel Test, Log-rank-test were used to compare cumulative endpoints in the groups. The difference was considered statistically significant at a P-value < 0.05. All the tests were two-tailed.

## Results

The study analyzed the effect of main drug classes and their daily doses on the cumulative endpoints.

The choice of beta-blocker (bisoprolol or carvedilol) did not affect long-term treatment outcomes (Log-Rank Test,  $P = 0.234$ ). In addition, no dependence was found in using different doses of bisoprolol. At the same time, carvedilol in a daily dose of more than 25 mg was associated with an increased relative risk of adverse cardiovascular events (HR = 1.05; 95 % CI 1.009–1.093;  $P = 0.0171$ ) in the CHF patients, regardless of LV EF.

The relative risk of adverse cardiovascular events demonstrated a decreasing trend by 22 % (HR = 0.78; 95 % CI 0.384–1.580;  $P = 0.491$ ) associated with low daily doses of ramipril (less than 2.5 mg).

A comparison of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) effect on the cumulative endpoints showed no

statistically significant difference between use of spironolactone and eplerenone (Log-Rank Test WW = 0.03843; Sum = 12.726; Var = 3.0170; Test statistic = 0.0221269;  $P = 0.98235$ ). However, the eplerenone administration in doses of more than 12.5 mg unlike spironolactone in doses of more than 12.5 mg ( $P = 0.800$ ) was associated with increased risk of possible adverse cardio-vascular events (HR = 1.073; 95 % CI 1.005–1.144;  $P = 0.034$ ).

Similar data were obtained analyzing the effect of loop diuretic torasemide on the cumulative endpoints. Torasemide in a daily dose of more than 5 mg significantly increased the relative risk of adverse events (HR = 1.13; 95 % CI 1.021–1.255;  $P = 0.019$ ).

As for the other classes of drugs effect on the cumulative endpoints in the CHF patients, the dependence of the results on the daily dose of statins is noteworthy. The use of rosuvastatin in a daily dose of more than 10 mg was associated with an increase in the relative risk of cardiovascular events by 10 % (HR = 1.101; 95 % CI 1.007–1.203;  $P = 0.034$ ). Despite the lack of a significant difference between the effect of rosuvastatin and atorvastatin on the cumulative endpoints in the CHF patients (Log-Rank Test WW = -0.3304; Sum = 12.627; Var = 2.7681; Test statistic = -0.198585;  $P = 0.84259$ ), such an association was not confirmed when using atorvastatin (Log-Rank Test,  $p = 0.435$ ). In addition, the ROC analysis showed a reverse trend towards increased relative risk of adverse cardiovascular events in the CHF patients taking atorvastatin in doses less than 10 mg per day.

## Discussion

Beta-blockers and drugs that affect the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE inhibitors / ARBs) have proven to be highly effective in the treatment of patients with CHF in numerous randomized controlled trials, and their combination remains a cornerstone of basic therapy. We did not find any difference in the effect of bisoprolol and carvedilol on the endpoints among the CHF patients in our study. However, it should be noted that an increase in the number of adverse events with increasing dose of carvedilol was observed. In our opinion, this association of an increased risk of adverse cardiovascular events with daily doses of carvedilol over 25 mg was due to the need to prescribe higher doses for the CHF patients with more severe disease.

An interesting result of our study was a 22 % reduction in the relative risk of adverse cardiovascular events in the CHF patients associated with low daily doses of ramipril (less than 2.5 mg). In real clinical practice, 80 % of CHF patients receive doses of ACE inhibitors lower than the recommended.

Studies [5] have proven an absence of significant difference between the effects of low and high doses of ACE inhibitors on mortality (HR = 0.95; 95 % CI 0.87–1.02;  $P = 0.15$ ), rehospitalization for decompensated HF (HR = 0.94; 95 % CI 0.70–1.26;  $P = 0.68$ ), as well as 2 times less incidence of hyperkalemia at low doses (Odds ratio = 2.07; 95 % CI, 1.20–3.59;  $P = 0.01$ ).



In respect of diuretics, loop diuretics were prescribed significantly less often (77 % vs. 95 %;  $P = 0.0127$ ) in the patients with HFpEF in our study, which is fully compatible with international and Ukrainian recommendations for the treatment of CHF patients. Groups of CHF patients with different EF also differed significantly in daily doses of torasemide ( $P = 0.014$ ) and spironolactone ( $P = 0.028$ ). It is obvious that patients with HFrEF required higher doses of these diuretics due to more pronounced fluid retention in the body.

The study on different doses of torasemide effect on cumulative endpoints allowed us to find that higher doses of the drug were associated with an increased relative risk of adverse cardiovascular events in the CHF patients. It is worth mentioning that this effect was not associated with the drug, but with the need to prescribe higher doses of torasemide in the CHF patients with a more severe course, i.e. with severe fluid retention.

Concerning spironolactone, our study showed the upward trend of risks similar to torasemide, but it did not reach the level of statistical significance (HR = 1.02; 95 % CI 0.894–1.157;  $P = 0.800$ ). The increased risk of adverse events was observed at doses of spironolactone more than 12.5 mg (the area under the ROC curve 0.556;  $P = 0.725$ ), but not significant.

No statistically significant difference between the groups of patients who used spironolactone or eplerenone (Log-Rank Test, WW = 0.03843, Sum = 12.726, Var = 3.0170, Test statistic = 0.0221269,  $P = 0.98235$ ) was revealed by comparing the effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cumulative endpoints. However, only the eplerenone use at doses more than 12.5 mg per day in contrast to spironolactone at the same doses, was associated with the significantly increased risk of adverse cardiovascular events by 7 % ( $P = 0.034$ ).

The positive effect of MRAs in cardiac pathology has been proven in studies RALES [6], TOPCAT [7]. It has been shown that even low doses of MRAs provide a protective effect. The use of high doses of MRAs increased the risk of hyperkalemia. In the EMPHASIS HF study, the incidence of hyperkalemia ( $K^+ > 5.5$  mmol/L) was 11.8 % in the eplerenone group and 7.2 % in the placebo group ( $P < 0.001$ ). Importantly, a significant difference in the incidence of hyperkalemia in patients receiving eplerenone or placebo did not lead to an increase in mortality. A post hoc analysis of the EPHEsus study also showed that in patients with congestive heart failure, a 4.4 % increase in the incidence of hyperkalemia in the eplerenone group was not accompanied by an increase in a mortality or hospitalization rate [8]. Similar results were obtained in the RALES study with spironolactone treatment [6].

A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Aldo-DHF examined the effect of spironolactone at a daily dose of 25 mg compared with placebo on the diastolic function and physical well-being of 422 patients with HFpEF. The observation period for patients was 12 months. Spironolactone improved diastolic function

and caused reverse LV remodeling, but did not affect maximal exercise, patient symptoms, or the quality of life [9].

In a randomized double-blind trial TOPCAT, which included 3445 individuals, patients with symptomatic heart failure and  $EF \geq 45$  % were randomized to receive spironolactone 15–45 mg per day or placebo. The mean follow-up was 3.3 years. In this study, spironolactone did not significantly reduce morbidity, the primary cumulative point – death from cardiovascular causes, cardiac arrest or hospitalization rate due to progression of heart failure [7].

In a large meta-analysis of 16,321 patients from 15 randomized controlled trials, MRA therapy reduced the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and cardiac hospitalization rate in patients with HFrEF, but these benefits were not demonstrated in patients with HFpEF [2].

In a meta-analysis of 14 randomized controlled clinical trials involving 6,428 patients with HFpEF or myocardial infarction with preserved EF, MRA therapy reduced the number of hospitalizations for CHF by 17 %, improved diastolic function, and resulted in improved remodeling and life. However, MRA therapy had not been able to reduce all-cause mortality [10].

Statins are usually prescribed to patients with CHF of ischemic origin to prevent cardiovascular complications. Analysis of the statin effect on the endpoints in our study suggests that these drugs have dose-dependent properties. So, the clinical efficacy of atorvastatin in the CHF patients increased with increasing dose, while the best long-term results were observed when using rosuvastatin in a daily dose of less than 10 mg. Similar results were obtained in the study PROVE-IT TIMI [11]: high doses of atorvastatin to a greater extent than high doses of pravastatin reduced the risk of developing CHF in patients with acute coronary syndrome (HR=0.55; 95 % CI, 0.35–0.85,  $P = 0.008$ ). However, these data relate to the primary prevention of CHF in patients with acute coronary syndrome.

The influence of molecular differences of statins on their pharmacological and pleiotropic effects is probably important. The cardiac effects of atorvastatin may be related to its lipophilic properties and ability to penetrate cardiomyocytes as opposed to hydrophilic rosuvastatin. However, in the PEARL study [12] with lipophilic pitavastatin in CHF patients, there were no differences in the frequency of the primary endpoint (hospitalization due to worsening of heart failure and cardiac death) compared with a placebo group. In this study, a subgroup of patients with  $EF \geq 30$  showed a slightly lower incidence of primary endpoint on pitavastatin treatment compared with placebo, whereas patients with  $EF < 30$  % taking this drug, in contrast, demonstrated a tendency to reach it more frequently.

The non-lipid effects of rosuvastatin have the potential to promote endogenous tissue regeneration and improve LV EF in CHF. Rosuvastatin has been shown to activate circulating progenitor cells in CHF, which promotes neovascularization and enhances endothelial function. Correction of vascular abnormalities partially led to an increase in LV function by +27 % ( $P < 0.001$ , compared with placebo) [13].



Despite the positive preconditions for the rosuvastatin action in heart failure patients in the UNIVERSE study, negative results were obtained with the use of rosuvastatin in CHF. The authors believe that the expected beneficial effect of 26 weeks of statin therapy on cardiac remodeling may have been offset by an increase in collagen metabolism markers (Serum types I and III N-terminal procollagen peptide (PINP and PIINP), and a decrease in plasma CoQ10 levels in CHF patients [14]. However, treatment with any statin, not just rosuvastatin, reduces circulating CoQ10. This effect of statins is not associated with drug solubility, intensity or duration of treatment [15].

## Conclusions

Positive treatment outcomes (according to the Cox proportional-hazards regression analysis) in the CHF patients, regardless of the phenotype, were associated with low daily doses of ramipril (<2.5 mg), eplerenone/spironolactone (<12.5 mg), torasemide (<5 mg), rosuvastatin (<10 mg), but with high doses of atorvastatin (>10 mg).

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

### Information about author:

Lysenko V. A., MD, PhD student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7502-0127](https://orcid.org/0000-0001-7502-0127)

### Відомості про автора:

Лисенко В. А., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторе:

Лысенко В. А., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Abebe, T. B., Gebreyohannes, E. A., Tefera, Y. G., Bhagavathula, A. S., Erku, D. A., Belachew, S. A., Gebresillassie, B. M., & Abegaz, T. M. (2018). The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role?. *PLoS one*, 13(11), e0207242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207242>
- [2] Kosmas, C. E., Silverio, D., Sourlas, A., Montan, P. D., & Guzman, E. (2018). Role of spironolactone in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Annals of translational medicine*, 6(23), 461. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.16>
- [3] Ferreira, J. P., Mentz, R. J., Pizard, A., Pitt, B., & Zannad, F. (2017). Tailoring mineralocorticoid receptor antagonist therapy in heart failure patients: are we moving towards a personalized approach?. *European journal of heart failure*, 19(8), 974-986. <https://doi.org/10.1002/ehf.814>
- [4] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Parkhomenko, O. M., Rudyk, Yu. S., & Sychov, O. S. (2017). *Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017)* [Recommendation of Association of Cardiologists of Ukraine for the treatment of chronic heart failure in adults (2017)]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Khan, M. S., Fonarow, G. C., Ahmed, A., Greene, S. J., Vaduganathan, M., Khan, H., Marti, C., Gheorghiade, M., & Butler, J. (2017). Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation. Heart failure*, 10(8), e003956. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003956>
- [6] Ferreira, J. P., Rossello, X., Eschaler, R., McMurray, J., Pocock, S., Giererd, N., Rossignol, P., Pitt, B., & Zannad, F. (2019). MRAs in Elderly HF Patients: Individual Patient-Data Meta-Analysis of RALES, EMPHASIS-HF, and TOPCAT. *JACC. Heart failure*, 7(12), 1012-1021. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.017>
- [7] Fudim, M., Kelly, J. P., Brophy, T. J., DeVore, A. D., Hammill, B. G., Peterson, E. D., Pitt, B., Yancy, C., Fonarow, G. C., & Hernandez, A. F. (2020). Trends in Treatment for Patients Hospitalized with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Before and After Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT). *The American journal of cardiology*, 125(11), 1655-1660. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.02>
- [8] Murphy, S. P., Ibrahim, N. E., & Januzzi, J. L., Jr (2020). Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*, 324(5), 488-504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
- [9] Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A. G., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke, W., Duvinage, A., Stahrenberg, R., Durstewitz, K., Löffler, M., Düngen, H. D., Tschöpe, C., Herrmann-Lingen, C., Halle, M., Hasenfuss, G., Gelbrich, G., Pieske, B., & Aldo-DHF Investigators (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8), 781-791. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>
- [10] Chen, Y., Wang, H., Lu, Y., Huang, X., Liao, Y., & Bin, J. (2015). Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC medicine*, 13, 10. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0261-8>
- [11] Tsuda, K., Kataoka, Y., Ogata, S., Nishimura, K., Nishikawa, R., Doi, T., Nakashima, T., Hosoda, H., Honda, S., Kawakami, S., Fujino, M., Nakao, K., Yoneda, S., Nishihira, K., Otsuka, F., Tahara, Y., Asaumi, Y., Hoshiga, M., Noguchi, T., & Yasuda, S. (2020). Diminished response to statins predicts the occurrence of heart failure after acute myocardial infarction. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 10(4), 705-716. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-415>
- [12] Takano, H., Mizuma, H., Kuwabara, Y., Sato, Y., Shindo, S., Kotooka, N., Fujimatsu, D., Kobayashi, Y., Inoue, T., Node, K., Komuro, I., & PEARL Study Investigators (2013). Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circulation journal*, 77(4), 917-925. <https://doi.org/10.1253/circj.12-1062>
- [13] Erbs, S., Beck, E. B., Linke, A., Adams, V., Gielen, S., Kränkel, N., Möbius-Winkler, S., Höllriegel, R., Thiele, H., Hambrecht, R., & Schuler, G. (2011). High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *International journal of cardiology*, 146(1), 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.019>
- [14] Ashton, E., Windebank, E., Skiba, M., Reid, C., Schneider, H., Rosenfeldt, F., Tonkin, A., & Krum, H. (2011). Why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE study. *International journal of cardiology*, 146(3), 404-407. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.12.028>
- [15] Qu, H., Meng, Y. Y., Chai, H., Liang, F., Zhang, J. Y., Gao, Z. Y., & Shi, D. Z. (2018). The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of medical research*, 23(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0353-6>



## Використання методів машинного навчання в розробленні назальних лікарських форм церебропротективної дії

Б. С. Бурлака <sup>1</sup>, І. Ф. Беленічев <sup>1</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Для ресурсозбереження активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин на ранніх етапах дослідження під час планування експерименту доцільно використати знання щодо прогнозованих та експериментальних фізико-хімічних властивостей, що перебувають у різних агрегаційних базах даних. Знайдена інформація дає можливість скоротити час на розроблення складу та опрацювання технології. Але різноманіття характеристик активних сполук і допоміжних речовин не завжди наведене в названих сервісах. Останнім часом моделі машинного навчання, що дають можливість отримувати прогнозування з високою ймовірністю, широко застосовують у різних наукових напрямках. Отже, актуальним і перспективним є опрацювання моделей машинного навчання для прогнозу наявності фармацевтичних несумісностей у рецептурі назальних лікарських форм.

**Мета роботи** – опрацювання моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу раціонального складу назальних лікарських форм церебропротективної дії.

**Матеріали та методи.** Як матеріал використовували датасет, що містив дані щодо сполук (діючих і допоміжних) і ознаки щодо наявності або відсутності взаємодії (фармацевтичної несумісності). Наповнення датасету для навчання (training datasets) здійснювали шляхом контент-аналізу даних бібліотеки PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) у ручному режимі за ключовими словами («pharmaceutical incompatibilities», «physico-chemical compatibility», «incompatible excipients») за останні 10 років. Обсяг датасету, що одержали, – 1185 рядків. Використали набір методів бінарної класифікації машинного навчання (rusaret.org) із застосуванням мови програмування python 3.8 (python.org) у середовищі управління пакетами miniconda (conda.io). Програмування пайплайну (pipeline) здійснили за допомогою пакета jupyter notebook (jupyter.org). Генерацію ознак сполук MACCS (Molecular ACCess System keys) у навчальному датасеті виконали за допомогою пакета RDKit (rdkit.org). Специфікації спрощеного наведення молекул у рядку введення (SMILES) в автоматичному режимі шукали за допомогою сервісу PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

**Результати.** У результаті дослідження обрали дві перспективні моделі машинного навчання бінарної класифікації, якість роботи яких перевіряли на датасеті для перевірки. Статистичне оцінювання обраних моделей свідчить про високу ймовірність *in silico* прогнозу щодо наявності або відсутності фармацевтичних несумісностей під час розроблення назальних рецептур церебропротективних лікарських форм і розміщення на вебсервері експертної системи ExpSys Nasalia ([nasalia.zsmu.zp.ua](http://nasalia.zsmu.zp.ua)) в розділі розрахунки.

**Висновки.** Опрацювали моделі машинного навчання для *in silico* прогнозу раціонального складу назальних лікарських форм церебропротективної дії. Підтвердження якості прогнозу фармацевтичних несумісностей із використанням опрацьованих моделей виконали на датасеті для перевірки. Отримали статистичні показники моделей tree\_blender (AUC 0.9521, F1 0.9747, MCC 0.9094), boost\_blender (AUC 0.9593, F1 0.9821, MCC 0.9352). Використання моделей машинного навчання у фармацевтичній розробці сприятиме ресурсозбереженню та оптимізації складу рецептури.

**Ключові слова:** машинне навчання, лікарські форми, церебропротектори.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2021. Т. 14, № 2(36). С. 232–238

### The use of machine learning methods in the development of nasal dosage forms with cerebroprotective action

B. S. Burlaka, I. F. Bielenichev

In order to save resource of active pharmaceutical ingredients and excipients, in the early stages of research, when planning an experiment, it is advisable to use data of the predicted and experimental physicochemical properties stored in different aggregation databases. The information found will reduce the time for composition development and for technology processing. However, the variety of active compounds characteristics and excipients is not always reflected in these services. Recently, machine learning models have been widely used in various scientific fields; they allow to obtain predictions with high reliability. Given the above, it is relevant and promising to develop models of machine learning to predict the presence of pharmaceutical incompatibilities in the formulation of nasal dosage forms.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/232053>

UDC 615.45.032.21:616.831].015:004.81  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.232053](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232053)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 232–238

Key words: machine learning, dosage forms, cerebroprotectors.

\*E-mail: [burlakabogdan@gmail.com](mailto:burlakabogdan@gmail.com)

Received: 31.03.2021 // Revised: 16.04.2021 // Accepted: 21.04.2021

**The aim** of the study is to develop models of machine learning for *in silico* forecast of the rational composition of nasal dosage forms with cerebroprotective action.

**Materials and methods.** A dataset, containing data on compounds (active and auxiliary) and characteristics on the presence or absence of interaction (pharmaceutical incompatibility), was used as material. Training datasets were filled by content analysis of PubMed library data (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) manually, by keywords “pharmaceutical incompatibilities”, “physico-chemical compatibility”, “incompatible excipients”) for the last 10 years. The resulting dataset comprises 1185 lines. The methods employed were a set of methods for binary classification of machine learning (pycaret.org) using the programming language Python 3.8 (python.org) in the package management environment Miniconda (conda.io). Pipeline programming was performed using Jupyter notebook package (jupyter.org). The generation of MACCS (Molecular ACCess System keys) in the training dataset was performed using RDKit package (rdkit.org). Specifications of the simplified representation of molecules in the input line (SMILES), in automatic mode, were searched using PubChem service (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

**Results.** The obtained data allowed to choose two perspective models of machine learning of binary classification, whose quality was checked on a dataset for verification. Statistical evaluations of the selected models indicate a high probability of *in silico* prognosis for the presence or absence of pharmaceutical incompatibilities in the development of nasal formulations of cerebroprotective dosage forms. They are posted on the web server of the expert system ExpSys Nasalia ([nasalia.zsmu.zp.ua](http://nasalia.zsmu.zp.ua)) in the calculations section.

**Conclusions.** As a result of our research, we have developed machine learning models for *in silico* prediction of the rational composition of nasal dosage forms with cerebroprotective action. Confirmation of the quality of the pharmaceutical incompatibilities prediction, using the developed models, is checked on a dataset for check. The statistical indicators of the tree\_blender (AUC 0.9521, F1 0.9747, MCC 0.9094) and boost\_blender (AUC 0.9593, F1 0.9821, MCC 0.9352) models were obtained. The use of machine learning models in pharmaceutical development will contribute to resource conservation and optimization of the composition of the formulation.

**Key words:** machine learning, dosage forms, cerebroprotectors.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 232–238**

---

## Использование методов машинного обучения в разработке назальных лекарственных форм церебропротективного действия

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленичев

Для ресурсосбережения активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ на ранних этапах исследования при планировании эксперимента целесообразно использовать данные по прогнозируемым и экспериментальным физико-химическим свойствам, которые находятся в разных агрегационных базах данных. Найденная информация позволит сократить время на разработку состава и обработки технологии. Однако многообразие характеристик активных соединений и вспомогательных веществ не всегда представлено в указанных сервисах. В последнее время модели машинного обучения широко применяют в различных научных направлениях и позволяют прогнозировать результат с высокой достоверностью. Таким образом, актуальна и перспективна разработка моделей машинного обучения для прогноза наличия фармацевтических несовместимостей в рецептуре назальных лекарственных форм.

**Цель работы** – разработка моделей машинного обучения для *in silico* прогноза рационального состава назальных лекарственных форм церебропротективного действия.

**Материалы и методы.** В качестве материала использовали датасет, содержащий данные соединений (действующих и вспомогательных) и признаки о наличии или отсутствии взаимодействия (фармацевтической несовместимости). Наполнение датасета для обучения (training datasets) осуществляли путем контент-анализа данных библиотеки PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) в ручном режиме по ключевым словам («pharmaceutical incompatibilities», «physico-chemical compatibility», «incompatible excipients») за последние 10 лет. Объём полученного датасета – 1185 строк. Использовали набор методов бинарной классификации машинного обучения (pycaret.org) с применением языка программирования python 3.8 (python.org) в среде управления пакетами miniconda (conda.io). Программирование пайплайна (pipeline) осуществляли с помощью пакета jupyter notebook (jupyter.org). Генерацию признаков соединений MACCS (Molecular ACCess System keys) в датасете для обучения проводили с помощью пакета RDKit (rdkit.org). Спецификации упрощенного представления молекул в строке ввода (SMILES) в автоматическом режиме искали с помощью сервиса PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

**Результаты.** В результате исследования выбрали две перспективные модели машинного обучения бинарной классификации, качество работы которых проверяли на датасете для проверки. Статистические оценки избранных моделей свидетельствуют о высокой вероятности *in silico* прогноза о наличии или отсутствии фармацевтических несовместимостей при разработке назальных рецептур церебропротективных лекарственных форм и размещены на веб-сервере экспертной системы ExpSys Nasalia ([nasalia.zsmu.zp.ua](http://nasalia.zsmu.zp.ua)) в разделе расчёты.

**Выводы.** В результате исследований разработаны модели машинного обучения для *in silico* прогноза рационального состава назальных лекарственных форм церебропротективного действия. Подтверждение качества прогноза фармацевтических несовместимостей с использованием обработанных моделей проведено на датасете для проверки. Получены статистические показатели моделей tree\_blender (AUC 0,9521, F1 0,9747, MCC 0,9094), boost\_blender (AUC 0,9593, F1 0,9821, MCC 0,9352). Использование моделей машинного обучения в фармацевтической разработке будет способствовать ресурсосохранению и оптимизации состава рецептуры.

**Ключевые слова:** машинное обучение, лекарственные формы, церебропротекторы.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 232–238**

---

Одна з проблем у фармацевтичному розробленні нових лікарських форм – обґрунтування складу рецептури для наступного опрацювання технології екстемпорального або промислового виготовлення. Після вибору активних речовин, що забезпечуватимуть очікуваний терапевтичний ефект, і виду лікарської форми потрібно теоретично та практично обґрунтувати вміст допоміжних речовин у лікарській формі. Серед вимог, котрі ставлять до допоміжних речовин, – безпечність, біосумісність, надання лікарській формі належних властивостей (консистенція, форма, фізико-хімічні властивості), індиферентність [1,2].

Нині є чимало активних фармацевтичних інгредієнтів, а також допоміжних речовин органічної та неорганічної природи, з різними фізико-хімічними властивостями. Під час розроблення нових лікарських форм у рецептурі виникають різноманітні поєднання діючих і допоміжних речовин, які можуть характеризуватися фармацевтичною несумісністю (*Incompatibilita pharmaceutica*). Це явище зумовлене взаємодією між інгредієнтами рецептури, що призводить до суттєвої зміни фізико-хімічних властивостей готової лікарської форми [3].

Для експериментального вивчення можливої взаємодії інгредієнтів рецептури використовують кілька підходів. Створюють бінарну суміш активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжної речовини, яку тестують без додавання води і з нею. Як інструментальні методи використовують ізотермічне стрес-тестування (*isothermal stress testing – IST*), високоефективну рідинну хроматографію (*high performance liquid chromatography – HPLC*), термічні методи – диференційна сканувальна калориметрія (*differential scanning calorimetry – DSC*) і термогравіметрія (*thermal gravimetry – TG, DTA*) [4–6].

Для ресурсозбереження активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин на ранніх етапах дослідження доцільно під час планування експерименту використати знання щодо прогнозованих, експериментальних фізико-хімічних властивостей, що містяться в різних агрегаційних базах даних, як-от Pubchem ([pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)) або Drugbank ([drugbank.com](http://drugbank.com)). Знайдена інформація дасть змогу скоротити час на розроблення складу та опрацювання технології. Але різноманіття характеристик активних сполук і допоміжних речовин не завжди наведене в цих сервісах.

Останнім часом моделі машинного навчання широко застосовують у різних наукових напрямках, вони дають змогу отримувати прогнозування з високою ймовірністю [7–10]. Отже, актуальним і перспективним є опрацювання моделей машинного навчання для прогнозу наявності фармацевтичної несумісності в рецептурі назальних лікарських форм.

## Мета роботи

Опрацювання моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу раціонального складу назальних лікарських форм церебропротективної дії.

## Матеріали і методи дослідження

Для опрацювання моделей машинного навчання потрібно використати певний обсяг інформації, що міститиме дані щодо сполук (діючих і допоміжних) та ознаки щодо наявності або відсутності взаємодії (фармацевтичної несумісності). Тому для наповнення датасету для навчання (*training datasets*) використовували метод контент-аналізу даних бібліотеки PubMed ([pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) у ручному режимі за ключовими словами («*pharmaceutical incompatibilities*», «*physicochemical compatibility*», «*incompatible excipients*») за останні 10 років. Аналізуючи посилання на фахову літературу, в датасет вносили композицію з двох сполук (традиційні або хімічні назви) та класифікаційні позначки: 1 або 0 (композиція: 1 – сумісна, 2 – несумісна). Обсяг датасету, що одержали, – 1185 рядків.

Використали набір методів бінарної класифікації машинного навчання ([rusaret.org](http://rusaret.org)), застосовуючи мову програмування python 3.8 ([python.org](http://python.org)) у середовищі управління пакетами miniconda ([conda.io](http://conda.io)). Програмування пайплайну (*pipeline*) здійснювали за допомогою пакета jupyter notebook ([jupyter.org](http://jupyter.org)). Генерацію ознак сполук MACCS (*Molecular ACCess System keys*) у навчальному датасеті виконали за допомогою пакета RDKit ([rdkit.org](http://rdkit.org)). Специфікації спрощеного наведення молекул у рядку введення (*SMILES*) в автоматичному режимі шукали за допомогою сервісу PubChem ([pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)).

## Результати

Процес підготовки (*pipeline*) даних для дослідження програмували в такій послідовності: завантаження в робочу пам'ять дослідного датасету з назвами сполук і класифікаційними ознаками (1 або 0) (*рис. 1*), трансформація датасету для отримання *SMILES* сполук (*рис. 2*), генерація ознак молекул (*feature engineering*) шляхом послідовного оброблення *SMILES* (*рис. 3*), нормалізація датасету – перевірка на наявність пропущених даних та їх заповнення.

## Обговорення

Після підготовки даних отримали датасет, що містив MACCS ключі для дослідних пар сполук (167 ознак на кожну сполуку), а також класифікаційну позначку 1 або 0. Для машинного навчання дослідний датасет випадковим алгоритмом розподіляли на датасет для навчання (769 сполук) і датасет для перевірки (192 сполуки). Потім виконували попередній аналіз моделей, що одержали, без оптимізації на датасеті для навчання, та обирали 3 перспективні моделі класифікації за критерієм AUC (*Area Under the Curve*). Враховуючи, що дослідний датасет містить бінарні групи  $2 \times 167$  ознак, усередині групи може виникати колінеарність (явище, коли одна змінна в наборі лінійно корелює з іншою характеристикою), додатково налаштовували класифікатор для мінімізації цього явища.



```

from typing import Union, List, Dict
from tqdm.notebook import trange, tqdm
import requests
import json
import numpy as np
import pandas as pd
from rdkit.Chem import AllChem, Descriptors, MolFromSmiles, Crippen, rdMolDescriptors, rdchem, QED, rdMolOps, MACCSkeys
import pycaret.classification as pycaret_class
from pycaret.utils import check_metric

dataset_in = pd.read_csv(filepath_or_buffer='incompatible_exipients.csv', sep=',')
dataset_in.set_index('num', inplace=True)

```

Рис. 1. Імпортування необхідних бібліотек і дослідного датасету в робочу пам'ять.

```

get_feature_from_name(compound:str)->Union[Dict[str,str]]:
cid=''
smiles=''
title=''
error=''
url = 'https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/pug/compound/name/{}/property/Title,CanonicalSMILES/json'.format(compound)
try:
    response = requests.get(url)
    response.raise_for_status()
    raw=json.loads(response.text)
    try:
        cid=raw['PropertyTable']['Properties'][0]['CID']
    except Exception as e:
        cid=''
        error = e
    try:
        smiles = raw['PropertyTable']['Properties'][0]['CanonicalSMILES']
    except Exception as e:
        smiles = ''
        error = e
    try:
        title = raw['PropertyTable']['Properties'][0]['Title']
    except Exception as e:
        title = ''
        error = e
    except Exception as e:
        error = 'Pubchem error - {}'.format(e)
    return {'cid':cid, 'smiles':smiles, 'title':title, 'error':''}

```

Рис. 2. Функція отримання SMILES із традиційної або хімічної назви сполуки.

```

def get_fingerprint_maccs(smiles:str, prefix:str, num:int)->pd.DataFrame:
    if len(smiles)>0:
        try:
            mol_maccskeys = [int(x) for x in MACCSkeys.GenMACCSkeys(MolFromSmiles(smiles)).ToBitString()]
            res_df = pd.DataFrame([mol_maccskeys, mol_maccskeys]).iloc[[0]]
            old_column=[el for el in range(0,167)]
            new_column=['{}_{}'.format(prefix, el) for el in old_column]
            res_df.rename(columns=dict(zip(old_column, new_column)), inplace=True)
            res_df['num']=num
            res_df.set_index('num', inplace=True)
            return res_df
        except Exception as e:
            columns_new=['{}_{}'.format(prefix, el) for el in range(0,167)]
            res_df = pd.DataFrame(columns=columns_new)
            res_df['num']=1
            res_df.set_index('num', inplace=True)
            return res_df
    else:
        columns_new=['{}_{}'.format(prefix, el) for el in range(0,167)]
        res_df = pd.DataFrame(columns=columns_new)
        res_df['num']=1
        res_df.set_index('num', inplace=True)
        return res_df

```

Рис. 3. Функція генерації ключів MACCS для дослідних сполук.



	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
et	Extra Trees Classifier	0.9071	0.9684	0.9409	0.9275	0.9333	0.7794	0.7834	0.267
catboost	CatBoost Classifier	0.9201	0.9677	0.965	0.9252	0.9438	0.8054	0.8128	4.737
xgboost	Extreme Gradient Boosting	0.909	0.9659	0.9462	0.9261	0.9349	0.783	0.7895	0.206
rf	Random Forest Classifier	0.9034	0.9646	0.9382	0.9247	0.9303	0.772	0.7775	0.297
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	0.9107	0.9631	0.9408	0.9326	0.9358	0.7883	0.7922	0.101
gbc	Gradient Boosting Classifier	0.9052	0.9591	0.9462	0.9204	0.9324	0.7737	0.7785	0.112
knn	K Neighbors Classifier	0.8736	0.9265	0.9461	0.8814	0.912	0.6881	0.6967	0.088
ada	Ada Boost Classifier	0.8587	0.9246	0.9245	0.8824	0.9004	0.6538	0.6671	0.064
lr	Logistic Regression	0.8587	0.9223	0.9111	0.8894	0.8987	0.6636	0.671	0.347
qda	Quadratic Discriminant Analysis	0.8793	0.8976	0.8488	0.9734	0.9054	0.7406	0.757	0.019
lda	Linear Discriminant Analysis	0.859	0.8615	0.9378	0.8697	0.9019	0.6521	0.6606	0.021
nb	Naive Bayes	0.5537	0.8464	0.3883	0.9203	0.5408	0.2315	0.3175	0.012
dt	Decision Tree Classifier	0.8698	0.8433	0.9138	0.9007	0.9066	0.6916	0.6948	0.012
svm	SVM - Linear Kernel	0.8475	0	0.9085	0.8787	0.8919	0.6319	0.6392	0.014
ridge	Ridge Classifier	0.872	0	0.9432	0.881	0.91	0.6874	0.6976	0.012

Рис. 4. Попередній аналіз моделей машинного навчання бінарної класифікації.

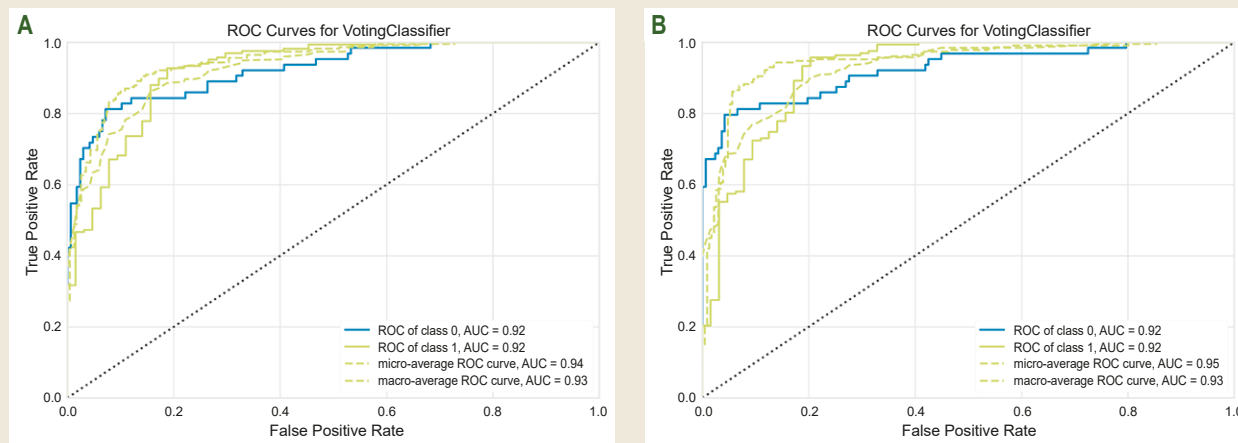


Рис. 5. Криві навчання моделей машинного навчання blending tree, blending boosting. **A:** змішана модель blending tree (tuned\_class\_rf, tuned\_class\_et); **B:** змішана модель blending boosting (tuned\_class\_catboost, tuned\_class\_lightgbm, tuned\_class\_xgboost).

За результатами, що наведені на рис. 4, найбільш перспективними щодо обраного критерію AUC для наступного дослідження є моделі: класифікатор додаткових дерев (Extra Trees Classifier, ET) AUC 0,9684, категоріальний бустинг (CatBoost Classifier, CatBoost) AUC 0,9677, екстремальний градієнтний бустинг (Extreme Gradient Boosting, EGB) AUC 0,9659, випадковий ліс (Random Forest Classifier, RF) AUC 0,9646, Light Gradient Boosting Machine (LIGHTGBM) AUC 0,9631. Надалі на етапі з обраними моделями використали різні техніки машин-

ного навчання Ensembling (Stacking, Boosting, Blending) для детальнішої оптимізації. У підсумку для кожного виду моделі отримали ще додатково по три моделі (табл. 1).

Аналізували моделі, які отримали, за комплексом статистичних показників: Accuracy, AUC, F1, MCC (табл. 1). Виявили, що техніки оптимізації машинного навчання покращили статистичні показники досліджуваних моделей. Надалі групували моделі за їхньою природою (tree, boosting) і використовували техніку змішування моделей

Таблиця 1. Статистичні показники оптимізованих моделей машинного навчання (mean  $\pm$  sd)

Модель	Аccuracy	AUC	F1	MCC
RF (tuned)	0,9051 $\pm$ 0,0271	0,9657 $\pm$ 0,0157	0,9304 $\pm$ 0,0195	0,7878 $\pm$ 0,0666
RF (bagged)	0,9015 $\pm$ 0,0264	0,9608 $\pm$ 0,0203	0,9305 $\pm$ 0,018	0,7689 $\pm$ 0,0633
RF (calibrated)	0,9034 $\pm$ 0,0351	0,9666 $\pm$ 0,0151	0,9302 $\pm$ 0,0257	0,7777 $\pm$ 0,0811
CatBoost (tuned)	0,9108 $\pm$ 0,0359	0,9655 $\pm$ 0,0227	0,9368 $\pm$ 0,0251	0,7921 $\pm$ 0,0867
CatBoost (bagged)	0,9015 $\pm$ 0,03	0,9643 $\pm$ 0,0214	0,9306 $\pm$ 0,0205	0,7684 $\pm$ 0,0731
CatBoost (calibrated)	0,9145 $\pm$ 0,0313	0,967 $\pm$ 0,0185	0,9395 $\pm$ 0,0214	0,8004 $\pm$ 0,0764
LIGHTGBM (tuned)	0,9108 $\pm$ 0,0331	0,9681 $\pm$ 0,0183	0,9362 $\pm$ 0,0232	0,7916 $\pm$ 0,0804
LIGHTGBM (bagged)	0,9071 $\pm$ 0,0342	0,9645 $\pm$ 0,0211	0,9335 $\pm$ 0,0241	0,7849 $\pm$ 0,0833
LIGHTGBM (calibrated)	0,9145 $\pm$ 0,0278	0,9681 $\pm$ 0,0165	0,9391 $\pm$ 0,0194	0,8018 $\pm$ 0,0664
EGB (tuned)	0,8959 $\pm$ 0,0292	0,9699 $\pm$ 0,0164	0,9289 $\pm$ 0,0186	0,7545 $\pm$ 0,0705
EGB (bagged)	0,9071 $\pm$ 0,0389	0,964 $\pm$ 0,0198	0,9336 $\pm$ 0,0279	0,7843 $\pm$ 0,0916
EGB (calibrated)	0,9126 $\pm$ 0,03	0,9671 $\pm$ 0,0182	0,9381 $\pm$ 0,0207	0,796 $\pm$ 0,0726
ET (tuned)	0,894 $\pm$ 0,0313	0,9645 $\pm$ 0,02	0,9215 $\pm$ 0,0232	0,7645 $\pm$ 0,0737
ET (bagged)	0,9034 $\pm$ 0,0341	0,9636 $\pm$ 0,0191	0,9307 $\pm$ 0,0246	0,7762 $\pm$ 0,0799
ET (calibrated)	0,9052 $\pm$ 0,0419	0,9653 $\pm$ 0,0179	0,9316 $\pm$ 0,0307	0,7828 $\pm$ 0,097

```

unseen_predictions_boost = pycaret_class.predict_model(finalized_blender_specific_boost_tuned_models,
    data=data_unseen)
blender_boost_models_auc = check_metric(unseen_predictions_boost['Compartmentible'],
    unseen_predictions_boost['Label'],
    metric='AUC')
blender_boost_models_f1 = check_metric(unseen_predictions_boost['Compartmentible'],
    unseen_predictions_boost['Label'],
    metric='F1')
blender_boost_models_mcc = check_metric(unseen_predictions_boost['Compartmentible'],
    unseen_predictions_boost['Label'],
    metric='MCC')
unseen_predictions_tree = pycaret_class.predict_model(finalized_blender_specific_tuned_tree_custom_models,
    data=data_unseen)
blender_tree_models_auc = check_metric(unseen_predictions_tree['Compartmentible'],
    unseen_predictions_tree['Label'],
    metric='AUC')
blender_tree_models_f1 = check_metric(unseen_predictions_tree['Compartmentible'],
    unseen_predictions_tree['Label'],
    metric='F1')
blender_tree_models_mcc = check_metric(unseen_predictions_tree['Compartmentible'],
    unseen_predictions_tree['Label'],
    metric='MCC')

print("Датасет для перевірки(модель tree_blender): AUC {}, F1 {}, MCC {}".format(blender_tree_models_auc,
    blender_tree_models_f1,
    blender_tree_models_mcc))
print("Датасет для перевірки(модель boost_blender): AUC {}, F1 {}, MCC {}".format(blender_boost_models_auc,
    blender_boost_models_f1,
    blender_boost_models_mcc))

```

Датасет для перевірки(модель tree\_blender): AUC 0.9521, F1 0.9747, MCC 0.9094  
Датасет для перевірки(модель boost\_blender): AUC 0.9593, F1 0.9821, MCC 0.9352

Рис. 6. *In silico* прогноз на датасеті для перевірки.

(blending models), що дає змогу поєднувати різні алгоритми машинного навчання з використанням більшості голосів або середніх прогнозованих імовірностей для прогнозування кінцевого результату.

Після змішування одержали дві перспективні моделі машинного навчання бінарної класифікації (рис. 5), якість роботи яких перевіряли на датасеті для перевірки (192 сполуки). Датасет для перевірки не використову-

вали в навчанні цих моделей. Отримали статистичні оцінки моделей (рис. 6): tree\_blender – AUC 0,9521, F1 0,9747, MCC 0,9094, boost\_blender – AUC 0,9593, F1 0,9821, MCC 0,9352. Вони свідчать про високу ймовірність *in silico* прогнозу щодо наявності або відсутності фармацевтичних несумісностей під час розроблення назальних рецептур церебропротективних лікарських форм.





## Технології дистанційного навчання на післядипломному етапі професійного розвитку фахівців фармації

М. О. Авраменко <sup>ID</sup>A,E,F, Н. О. Ткаченко <sup>ID</sup>A,B,C,D, Ю. Ю. Рябоконт <sup>ID</sup>A,C,E, О. А. Бігдан <sup>ID</sup>\*B,C,E

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Фармацевтична освіта має гнучко, динамічно та адекватно реагувати на суспільні трансформації шляхом продукування нових освітніх послуг, технологій навчання та організації освітнього процесу. У відповідь на запит часу післядипломна професійна освіта прагне відповідати потребам сьогодення: сформувалася нова концепція підвищення ефективності освіти та професійного рівня фахівців – навчання впродовж життя, яке неможливе без використання інформаційно-комунікаційних технологій.

**Мета роботи** – показати особливості організації освітнього процесу фармацевтичних фахівців на післядипломному етапі в Запорізькому державному медичному університеті (ЗДМУ) та окреслити його проблемні питання з визначенням можливих шляхів удосконалення в контексті безперервного професійного розвитку (БПР).

**Матеріали та методи.** Матеріал для дослідження – досвід організації навчання провізорів-інтернів, слухачів циклів підвищення кваліфікації на факультеті післядипломної освіти ЗДМУ за останні 10 років, звітна й інша облікова документація, нормативно-правові акти щодо вищої фармацевтичної освіти різних управлінських рівнів. Використали методи аналізу, синтезу, групування, дедукції, логіки й узагальнення.

**Результати.** Післядипломний етап БПР фармацевтичних фахівців спрямований на вдосконалення професійних компетентностей і дає змогу фахівцям підтримувати або покращувати стандарти професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я. Підготовка фармацевтичних фахівців на факультеті післядипломної освіти відбувається в очно-дистанційному форматі з використанням технологій дистанційного навчання у спеціалізованому вебсередовищі, що створене на основі сучасних психолого-педагогічних та інформаційно-комунікаційних технологій (базовим є пакет Microsoft Office 365 програми Teams, Skype for business тощо). Такий формат навчання стимулює здобувачів освіти до розкриття свого потенціалу, підвищення рівня самоорганізації та самоменеджменту, поглиблює професійні компетентності шляхом удосконалення комунікаційної складової. Керівництво ЗДМУ на засадах соціальної відповідальності постійно працює над підвищенням якості освітніх послуг, зокрема на післядипломному етапі.

**Висновки.** За результатами критичного аналізу досвіду організації навчання провізорів-інтернів, слухачів циклів підвищення кваліфікації на ФПО ЗДМУ за останні 10 років, звітної та нормативно-правової документації визначили особливості організації освітнього процесу фармацевтичних фахівців на післядипломному етапі, окреслили його проблемні питання та з'ясували шляхи їх вирішення в контексті БПР.

**Ключові слова:** фармацевтична освіта, безперервний професійний розвиток, технології дистанційного навчання.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 239–244**

### Distance learning technologies at the postgraduate stage of professional development of pharmacists

M. O. Avramenko, N. O. Tkachenko, Yu. Yu. Riabokon, O. A. Bigdan

Today, pharmaceutical education has to respond flexibly, dynamically and adequately to social transformations by developing new educational services, teaching technologies and organizing the training process. In response to the demand of the time, postgraduate professional education strives to meet the current needs; a new concept of increasing the effectiveness of education and the professional level of specialists has been formed: lifelong learning is impossible without the use of information and communication technologies.

**The aim** of the work is to identify the features of the organization of the training process of pharmaceutical professionals at the postgraduate stage at Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) and to outline its problematic issues with further identification of possible ways of improvement in the context of continuing professional development (CPD).

**Materials and methods.** The study was grounded on the experience of organizing the training of pharmaceutical interns, students of advanced training cycles at the Faculty of Postgraduate Education of ZSMU for the last 10 years, reporting and other accounting documents,

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/233105>

UDC 004.7:37.018.43]:378.046-021.68]:615.15

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.233105](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233105)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 239–244

**Key words:** pharmaceutical education, continuous professional development, distance learning.

\*E-mail: [abigdana@gmail.com](mailto:abigdana@gmail.com)

Received: 12.04.2021 // Revised: 27.04.2021 // Accepted: 11.05.2021



regulations on higher pharmaceutical education at various levels. The methods of analysis and synthesis, grouping, deduction, logic and generalization are used in the work.

**Results.** The postgraduate phase of CPD of pharmaceutical specialists is aimed at improving professional competencies and allows the specialist to maintain or improve the standards of professional activity in accordance with the needs of health care. Training of pharmaceutical specialists at the Faculty of Postgraduate Education is practiced both face-to-face and distantly, using distance learning technologies in a specialized web environment, grounding on modern psychological, pedagogical and information and communication technologies (basic is Microsoft Office 365 and others). This format of education stimulates students to unleash their potential, increase the level of self-organization and self-management, deepens professional competencies by improving the communication component. The management of ZSMU, driven by social responsibility, constantly works on improving the quality of educational services, including those of the postgraduate stage.

**Conclusions.** According to the results of critical analysis of the experience of training pharmaceutical interns and students of advanced training cycles at FPE of ZSMU for the last 10 years, reporting and regulatory documentation, features of the educational process of pharmaceutical specialists at the postgraduate stage are identified, its problematic issues are outlined and ways to solve them in the context of CPD are determined.

**Key words:** pharmaceutical education, continuous professional development, distance learning.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 239–244**

### Технологии дистанционного обучения на последипломном этапе профессионального развития специалистов фармации

Н. А. Авраменко, Н. А. Ткаченко, Ю. Ю. Рябоконт, А. А. Бигдан

Фармацевтическое образование должно гибко, динамично и адекватно реагировать на общественные трансформации путем выработки новых образовательных услуг, технологий обучения и организации образовательного процесса. В ответ на запрос времени последипломное профессиональное образование стремится соответствовать потребностям современности: сформировалась новая концепция повышения эффективности образования и профессионального уровня специалистов – обучение в течение жизни невозможно без использования информационно-коммуникационных технологий.

**Цель работы** – обозначить особенности организации образовательного процесса фармацевтических специалистов на последипломном этапе в Запорожском государственном медицинском университете (ЗГМУ) и определить его проблемные вопросы и возможные пути совершенствования в контексте непрерывного профессионального развития (НПР).

**Материалы и методы.** Материал для исследования – опыт организации обучения провизоров-интернов, слушателей циклов повышения квалификации на факультете последипломного образования ЗГМУ за последние 10 лет, отчетная и другая учетная документация, нормативно-правовые акты относительно высшего фармацевтического образования различных управленческих уровней. В ходе работы использованы методы анализа и синтеза, группировки, дедукции, логики и обобщения.

**Результаты.** Последипломный этап НПР фармацевтических специалистов направлен на совершенствование профессиональных компетенций и позволяет специалисту поддерживать или улучшать стандарты профессиональной деятельности в соответствии с потребностями здравоохранения. Подготовка фармацевтических специалистов на факультете последипломного образования проходит в очно-дистанционном формате с использованием технологий дистанционного обучения в специализированной веб-среде, созданной на основе современных психолого-педагогических и информационно-коммуникационных технологий (базовым является пакет Microsoft Office 365 программы Teams, Skype for business и др.). Такой формат обучения стимулирует соискателей образования к раскрытию своего потенциала, повышению уровня самоорганизации и самоменеджмента, углубляет профессиональные компетенции за счет совершенствования коммуникационной составляющей. Руководство ЗГМУ, базируясь на принципах социальной ответственности, постоянно работает над повышением качества образовательных услуг, в том числе на последипломном этапе.

**Выводы.** По результатам критического анализа опыта организации обучения провизоров-интернов, слушателей циклов повышения квалификации на ФПО ЗГМУ за последние 10 лет, отчетной и нормативно-правовой документации установлены особенности организации образовательного процесса фармацевтических специалистов на последипломном этапе, определены его проблемные вопросы и пути их решения в контексте НПР.

**Ключевые слова:** фармацевтическое образование, непрерывное профессиональное развитие, технологии дистанционного обучения.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 239–244**

Сучасні соціально-економічні, воєнно-політичні, комунікаційні виклики українського суспільства на тлі реформування медичної галузі та медичної освіти посилюють вимоги до практичних і майбутніх фахівців галузі охорони здоров'я (зокрема фармацевтичних): ринок праці потребує висококваліфікованих спеціалістів, які мають широкий набір загальних і професійних компетентностей із ціннісною орієнтацією на потреби суспільства

та можуть швидко й легко адаптуватися до зовнішнього середовища.

Освіта – одне з найважливіших соціальних явищ і запорука розвитку суспільства та держави. Сьогодні, коли інформація, знання стали потужним економічним ресурсом, зростає рівень глобалізації та мобільності інформаційних, фінансових, трудових ресурсів, ключова роль у системі забезпечення фармацевтичної галузі



конкурентоспроможними фахівцями належить закладам вищої освіти (ЗВО) медичного, фармацевтичного спрямування. Ці процеси породжують нові виклики до фармацевтичної освіти, що має гнучко, динамічно й адекватно реагувати на суспільні трансформації шляхом продукування нових освітніх послуг, технологій навчання та організації освітнього процесу. У відповідь на запит часу післядипломна освіта також прагне відповідати потребам сьогодення: сформувалася нова концепція підвищення ефективності освіти та професійного рівня фахівців – навчання впродовж життя, яке неможливе без використання інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ) [1–3].

### Мета роботи

Показати особливості організації освітнього процесу фармацевтичних фахівців (ФФ) на післядипломному етапі в Запорізькому державному медичному університеті (ЗДМУ) та окреслити його проблемні питання з визначенням можливих шляхів удосконалення в контексті безперервного професійного розвитку (БПР).

### Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – досвід організації навчання провізорів-інтернів, слухачів циклів підвищення кваліфікації на факультеті післядипломної освіти (ФПО) ЗДМУ за останні 10 років, звітна й інша облікова документація, нормативно-правові акти щодо вищої фармацевтичної освіти різних управлінських рівнів.

Під час роботи використали методи аналізу, синтезу, групування, дедукції, логіки й узагальнення.

### Результати

Післядипломний етап БПР ФФ спрямований на вдосконалення професійних компетентностей, дає змогу фахівцеві підтримувати або покращувати стандарти професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я та триває протягом усього періоду професійної діяльності. Організація навчального процесу ФФ у цей період має певні особливості.

По-перше, це пов'язано з суб'єктом, який отримує освітні послуги, адже це сформована особистість, котра має базові професійні знання, бажання поглибити й удосконалити їх та є практично орієнтованою. Практична орієнтованість у навчанні зумовлена численністю завдань, що вирішує практична фармація: надання якісної, безпечної фармацевтичної допомоги, оперування великим масивом інформації щодо лікарських засобів та іншої фармацевтичної продукції, миттєве ухвалення рішень у рамках фармацевтичної опіки, а також управлінських рішень певної складності, активна соціалізація багатовекторних професійних відносин тощо [4,5].

По-друге, освітній процес такої особистості формується на принципах андрагогіки (наука про навчання дорослих), що потребує активного впровадження та

розширює межі використання технологій дистанційного навчання [6,7].

Саме на ФПО понад десять років тому викладачі ЗДМУ почали впроваджувати елементи дистанційного навчання, а сьогодні ІКТ – невіддільна складова освітнього процесу на до- і післядипломному етапах [2,8], що відбувається згідно з чинним законодавством [9].

По-третє, за новою концепцією [3,10], ФФ має більше можливостей щодо вибору видів і форм навчання, що підвищує рівень особистої відповідальності за професійний саморозвиток: БПР включає участь у процесі формальної, неформальної та інформальної освіти в галузі охорони здоров'я, а участь у тематичних школах, семінарах, науково-практичних конференціях, конгресах, симпозіумах, з'їздах, симуляційних тренінгах, майстер-класах, курсах з опанування практичних навичок, стажування за межами закладу, де працює ФФ, дистанційне навчання є основними його формами. Але цей факт зумовлює необхідність постійного пошуку, розширення напрямів, за якими ФФ можуть підвищувати свій професіоналізм.

### Обговорення

Отже, на підставі Положення про дистанційне навчання [11] підготовка ФФ на ФПО відбувається в очно-дистанційному форматі з використанням технологій дистанційного навчання: початок навчання, практичні заняття та атестація фахівців обов'язково відбуваються в очній формі, а частина лекцій, семінарських занять і самостійна робота – в онлайн-форматі з викладачем. Дистанційне навчання відбувається у спеціалізованому вебсередовищі, що створене на основі сучасних психолого-педагогічних та ІКТ (на ФПО ЗДМУ базовим є пакет Microsoft Office 365 програми Teams, Skype for business тощо).

Під час такого навчання відбувається інтеграція навчального контенту як інформаційних ресурсів, що представлені в різних форматах: презентація, відео, текст, анімація, електронний посібник тощо. До цього додається і спілкування з викладачем, який проводить онлайн заняття або консультує з окремих питань, читає лекцію, перевіряє виконані завдання.

Здобувач освітніх послуг дистанційно через упродовжений пакет програм може ознайомитися з навчальним матеріалом, а також для самоконтролю засвоєння матеріалу виконати завдання й надіслати їх на перевірку викладачеві (тьютору), самостійно виконати електронне тестування тощо. Для поліпшення сприйняття електронної інформації, орієнтації у віртуальному середовищі, пошукової роботи за певною тематикою інформаційний ресурс доповнений спеціальним онлайн-курсом (за предметом, за спеціальністю). Наприклад, для провізорів-інтернів із дисципліни «Соціально-комунікативне та інформаційне спілкування у фармації» для самостійної роботи розроблено онлайн-курс «Фармацевтична інформатика», що включає наочний теоретичний матеріал (презентація та текст), питання, практичні й тестові завдання для самоконтролю, перелік посилань, зокрема на електронну сторінку відповідної кафедри.

Крім того, кожна кафедра на своїй електронній сторінці розміщує силабуси й навчально-методичні комплекси дисциплін (НМКД), що викладаються. Силабус – це персоналізована програма викладача для навчання здобувачів вищої освіти з кожної навчальної дисципліни. Силабус розробляють для здобувачів вищої освіти з метою пояснення змісту дисципліни, результатів навчання, вимог щодо набуття відповідних компетентностей. НМКД – сукупність нормативних і навчально-методичних матеріалів, що необхідні для ефективного виконання здобувачами освіти робочої програми навчальної дисципліни: робоча навчальна програма дисципліни, конспект (чи конспекти) лекцій із навчальної дисципліни, методичні вказівки (рекомендації) для проведення практичних і семінарських занять, тематика реферативних проєктів, тестові завдання з поясненнями, методичні вказівки (рекомендації) щодо їхнього виконання (якщо передбачені програмою), методичні розробки з організації самостійної роботи, індивідуальні завдання, засоби діагностики з навчальної дисципліни (екзаменаційні білети, тестовий комплекс тощо). Скористатись НМКД інтерн чи слухач курсів підвищення кваліфікації може після авторизації.

У комплексі такий формат навчання стимулює ФФ до розкриття свого потенціалу, підвищення рівня самоорганізації та самоменеджменту, поглиблює професійні компетентності шляхом удосконалення комунікаційної складової.

Керівництво ЗДМУ на засадах соціальної відповідальності постійно працює над підвищенням якості освітніх послуг, у тому числі на післядипломному етапі. Аналізуючи накопичений досвід ФПО та сьогоднішні складнощі взаємовідносин в освітньому просторі, що сформувалися внаслідок поширення коронавірусної хвороби (COVID-19), визначили проблемні аспекти, котрі потребують вирішення.

Труднощі в комунікаційному процесі під час навчання зумовлені передусім наявністю різного за технічними параметрами обладнання у сторони, що надає освітні послуги, та особи, яка навчається. Виразніший характер це має щодо слухачів курсів підвищення кваліфікації: всі вони різного віку, з різним професійним стажем, але одночасно підвищують свою кваліфікацію, перебуваючи на різних етапах професійного розвитку, по-різному сприймають інформацію та навчальний електронний матеріал, по-різному опанували комп'ютерні технології, мають різні технічні можливості для роботи у вебсередовищі. Щодо контингенту інтернатури, то це здебільшого молоді люди з хорошими навичками роботи ІКТ, обізнані щодо нових прогресивних інтернет-ресурсів і програм, прагнуть опанувати нові. Отже, ЗВО має створити різновекторний, багатоплановий освітній простір, в якому суб'єкт освіти зможе обрати певну індивідуальну навчальну траєкторію.

Інший аспект пов'язаний із динамічністю сучасних інформаційних технологій. Стрімкий постійний розвиток технологій вносить корективи в педагогічну діяльність, підвищує рівень вимог до компетентностей викладачів

(розвиток спеціальних навичок і прийомів педагогічної роботи, створення відповідного навчального матеріалу для вебсередовища тощо). Розроблення електронного навчального матеріалу потребує від викладача якісного знання навчального предмета (його змісту) та спеціальних знань ІКТ (інформованість про новітні ІКТ, когнітивний компонент технічних дисциплін, комп'ютерна грамотність тощо) для викладання через мережу інтернет. Крім того, сучасні ІКТ дають змогу активізувати взаємодію та індивідуальний зворотний зв'язок із викладачем, що потребує від викладача-тьютора спеціальних додаткових зусиль і часу.

Особливої уваги заслуговує питання щодо нормативно-правового супроводу використання технологій дистанційного навчання в освітньому процесі. Кожен крок у віртуальному середовищі має відбуватися у правовому полі, не порушуючи конституційні права учасників освітнього процесу. Отже, освітній процес необхідно якомога повніше стандартизувати, уніфікувати та сертифікувати.

На ФПО розробили й увели в дію «Положення про запровадження та використання технологій дистанційного навчання на факультеті післядипломного навчання Запорізького державного медичного університету» (далі – Положення). Цим документом визначено мінімальні вимоги до організаційного, кадрового, науково-методичного, матеріально-технічного, програмного й інформаційного забезпечення на ФПО ЗДМУ, що необхідні для надання освітніх послуг з використанням технологій дистанційного навчання. Положення розробили згідно з Законом України «Про освіту» від 05.09.2017 р. № 2145-VIII (зі змінами); Законом України «Про вищу освіту» від 01.07.2014 р. № 1556-VI (зі змінами); Положенням про дистанційне навчання, що затверджене наказом Міністерства освіти і науки України від 25 квітня 2013 р. № 466 (зі змінами); Вимогами до вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти, наукових, освітньо-наукових установ, що надають освітні послуги за дистанційною формою навчання з підготовки та підвищення кваліфікації фахівців за акредитованими напрямками, спеціальностями, що затверджені наказом Міністерства освіти і науки України від 30 жовтня 2013 р. № 1518; Положенням про електронні освітні ресурси, що затверджене наказом Міністерства освіти і науки від 01.10.2012 р. № 1060 (зі змінами); Концепцією розвитку дистанційної освіти в Україні (затверджено постановою МОН України 20 грудня 2000 р.); Нормами часу для планування і обліку навчальної роботи та переліків основних видів методичної, наукової й організаційної роботи педагогічних і науково-педагогічних працівників вищих навчальних закладів, що затверджені наказом Міністерства освіти і науки № 450 від 07.08.2002 р.; Положенням про норми часу для планування й обліку навчальної роботи та переліків основних видів методичної, наукової, організаційної, лікувальної роботи науково-педагогічних працівників ЗДМУ від 30 травня 2016 р.; наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження правил використання комп'ютерних

програм у навчальних закладах» від 02.12.2004 р. № 903; наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Порядку надання навчальній літературі, засобам навчання і навчальному обладнанню грифів та свідоцтв Міністерства освіти і науки України» від 17.06.2008 р. № 537 (зі змінами).

Крім того, базові засади цього Положення відображені в інших нормативних документах, що регулюють певні питання освітнього процесу на ФПО ЗДМУ: Положення про організацію освітнього процесу на ФПО ЗДМУ, Положення про організацію відпрацювання пропущених занять інтернами у ЗДМУ, Положення про ФПО ЗДМУ, Положення про післядипломне удосконалення та спеціалізацію в галузі знань «Фармація» на ФПО.

ЗДМУ, орієнтуючись на останні світові тенденції в галузі освіти й реформування освітньої галузі України, за останній період виконав масштабну роботу з впровадження дистанційних форм навчання: здійснили підготовку модераторів і викладачів-тьюторів для роботи з дистанційними курсами, кожний викладач отримав сертифікат від компанії Microsoft, розробили НМК для дистанційних циклів, створили бази навчальних матеріалів із відео- та аудіосупроводом, оновили фонд необхідного технічного забезпечення (швидкісний інтернет, придбали сучасні ПК тощо). Роботи в цьому напрямі продовжуються.

Серед проблемних аспектів, над якими сьогодні працює керівництво і колектив ЗДМУ, – забезпечення відповідними професійними кадрами за фахом для роботи за принципами дистанційної освіти; популяризація серед слухачів різного віку курсів підвищення кваліфікації на основі ІКТ; обмеженість навчально-методичного забезпечення, що концептуально відповідало б вимогам дистанційного навчання; розроблення та впровадження таких сучасних форм самоосвіти, як майстер-класи, тренінги, онлайн-консультації з практичною орієнтацією провідних ФФ, а також короткострокові 3-, 4-денні курси або семінари.

У комплексі ця робота спрямована на зміну ставлення до освіти як системи підготовки та предмета, який треба ефективно просувати в сучасних умовах жорсткої конкуренції на ринку освітніх послуг, формуючи певні цінності в усіх без винятків учасників освітнього процесу та в суспільстві загалом.

## Висновки

За результатами критичного аналізу досвіду організації навчання провізорів-інтернів, слухачів циклів підвищення кваліфікації на ФПО ЗДМУ за останні 10 років, звітної та нормативно-правової документації з'ясували особливості організації освітнього процесу фармацевтичних фахівців на післядипломному етапі, визначили його проблемні питання та шляхи їхнього вирішення в контексті БПР.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Авраменко М. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, перший проректор, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4268-5947](https://orcid.org/0000-0002-4268-5947)

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, доцент, в. о. зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Рябоконе Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2273-8511](https://orcid.org/0000-0002-2273-8511)

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

## Information about authors:

Avramenko M. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, First Pro-rector of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko N. O., PhD, DSc, Associate Professor, Acting Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Riabokon Yu. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bigdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Авраменко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, первый проректор, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Н. А., д-р фарм. наук, доцент, и. о. зав. каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконе Ю. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Коваленко С. Окремі аспекти державного регулювання ринку освітніх послуг в Україні. *Ринок освітніх послуг: виклики сучасності*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 11 червня 2019 р.). Київ: АПСВТ, 2019. С. 36-37.
- [2] Колесник Ю. М., Рижов О. А., Моргунова С. А. Нова концепція організації самостійної роботи студента в форматі онлайн. *Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018*: матеріали Всеукр. наук.-метод. відеоконф. з міжнар. участю (25-26 квіт. 2018 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. С. 3-4.
- [3] Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я: Постанова КМ України від 28.03.2018 р. № 302. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text>
- [4] Фармацевтична діяльність. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/309/farmaceutichna-diyalnist#>
- [5] Фармацевтичні працівники. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/5719/farmaceutichni-pracivniki>
- [6] Толочко В. М., Галій Л. В. Андрагогічні засади організації навчання спеціалістів фармації. *Вісник фармації*. 2010. № 1. С. 39-42.
- [7] Уваркіна О. В. Інформаційні технології і сучасна андрагогіка. *Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018*: матеріали Всеукр. наук.-метод. відеоконф. з міжнар. участю (25-26 квіт. 2018 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. С. 49-54.
- [8] Досвід впровадження онлайн-технологій у систему підготовки фахівців галузі знань 22 «Охорона здоров'я» / Ю. М. Колесник, М. О.

- Авраменко, С. А. Моргунова, О. А. Рижов. *Медицина освіта*. 2018. № 2. С. 69-73. <https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.2.8962>
- [9] Дистанційна освіта. Офіційний веб-сайт ЗДМУ. URL : [http://zsmu.edu.ua/p\\_1361.html](http://zsmu.edu.ua/p_1361.html)
- [10] Впровадження дистанційної форми навчання в систему післядипломної освіти: проблемні питання сьогодення / Л. В. Галій, Л. І. Шульга, В. А. Якущенко та ін. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2019. № 3. С. 14-20. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2019.03.014>
- [11] Положення про дистанційне навчання : Наказ МОН України від 25.04.2013 р. № 466. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0703-13#Text>

## References

- [1] Kovalenko, S. (2019). Okremi aspekty derzhavnoho rehulivannia rynku osvitnikh posluh v Ukraini [Some aspects of state regulation of the market of educational services in Ukraine]. *Rynok osvitnikh posluh : vyklyky suchasnosti*. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation, 11 June 2019 (pp. 36-37). Kyiv: APSVT. [in Ukrainian].
- [2] Kolesnyk, Yu. M., Ryzhov, O. A., & Morhuntsova, S. A. (2018). Nova kontseptsiiia orhanizatsii samostiinoi roboty studenta v formati onlain [New concept of organizing independent student work in online format]. *Aktualni pytannia dystantsiinoi osvity ta telemedytsyny 2018*. Proceedings of the All-Ukrainian scientific-methodical videoconference with international participation, 25-26 April 2018 (pp. 3-4). Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [3] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, March 28). *Pro zatverdzhennia Polozhennia pro systemu bezperervnoho profesiinoho rozvytku fakhivtsiv u sferi okhorony zdorovia* [On approval of the Regulation on the system of continuing professional development of health professionals (No. 302)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text>
- [4] Farmatsevychna diyalnist [Pharmaceutical activity]. *Farmatsevychna entsyklopediia*. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/309/farmatsevychna-diyalnist#>
- [5] Farmatsevychni pratsivnyky [Pharmaceutical workers]. *Farmatsevychna entsyklopediia*. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/5719/farmatsevychni-pracivniki>
- [6] Tolochko, V. M., & Haliy, L. V. (2010). Andrahohichni zasady orhanizatsii navchannia spetsialistiv farmatsii [Andragogical principles of organization of training of pharmacy specialists]. *Visnyk farmatsii*, (1), 39-42. [in Ukrainian].
- [7] Uvarkina, O. V. (2018). Informatsiini tekhnolohii i suchasna andrahohika [Information technology and modern andragogy]. *Aktualni pytannia dystantsiinoi osvity ta telemedytsyny 2018*. Proceedings of the All-Ukrainian scientific-methodical videoconference with international participation, 25-26 April 2018 (pp. 49-54). Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [8] Kolesnik, Y. M., Avramenko, M. O., Morhuntsova, S. A., & Ryzhov, O. A. (2018). Dosvid vprovadzhennia onlain-tekhnolohii u systemu pidhotovky fakhivtsiv haluzi znan 22 "Okhorona zdorovia" [The experience of introducing online technologies into the system of training specialties in the field of knowledge 22 "Health protection"]. *Medychna osvita*, (2), 69-73. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.2.8962>
- [9] Zaporizhzhia State Medical University. (n.d.). *Dystantsiyna osvita* [Distance education]. Retrieved May 12, 2021, from [http://zsmu.edu.ua/p\\_1361.html](http://zsmu.edu.ua/p_1361.html)
- [10] Galiy, L. V., Shulga, L. I., Yakushchenko, V. A., Nartov, P. V., Buri-an, K. O., & Bagan, S. O. (2019). Vprovadzhennia dystantsiinoi formy navchannia v systemu pislidyplomnoi osvity: problemni pytannia sohodennia [Implementing the distance learning in the system of postgraduate education: problem issues of modernity]. *Problems of uninterrupted medical training and science*, (3), 14-20. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2019.03.014>
- [11] Ministry of Education and Science of Ukraine. (2013, April 25). *Pro zatverdzhennia Polozhennia pro dystantsiine navchannia*. Nakaz MON Ukrainy vid 25.04.2013 r. No. 466 [On Approval of the Provisions for Distance Learning (No. 466)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0703-13?lang=en#Text>





## Деякі аспекти аналізу законодавства України, що регламентує виробництво ветеринарних лікарських засобів

І. В. Бушуєва <sup>1</sup>\*, А. С. Ф., К. В. Петрова <sup>2</sup>, В. Д., Ж. М. Полова <sup>2</sup>, Е. Ф.

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 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** – вивчення сучасного стану вітчизняного законодавчого забезпечення питань державної регуляції у сфері ліцензування діяльності суб'єктів підприємництва в галузі виробництва ветеринарних лікарських засобів і його гармонізації з вимогами Європейського Союзу.

**Матеріали та методи.** Матеріали для дослідження – нормативно-законодавчі акти, що регулюють норму закону та принципи державної політики України у сфері ліцензування діяльності суб'єктів підприємництва в галузі виробництва ветеринарних лікарських засобів, що діють у період із 2015 року до сьогодні. Під час дослідження використали методи інформаційного пошуку, систематизації, аналітичний, графічний, порівняння, узагальнення даних.

**Результати.** У статті викладено основні результати аналізу законодавства України, що регламентує виробництво ветеринарних лікарських засобів і ветеринарних препаратів. За результатами аналізу, в період із 2015 до 2018 р. українські виробники ветеринарних лікарських препаратів працювали в умовах, що не передбачають наявності ліцензії на цей вид діяльності. Указом Президента України затверджена програма сталого стратегічного розвитку країни «Україна-2020», котра передбачала здійснення реформ у форматі дерегуляції та розвитку підприємництва, що виключає наявність ліцензій на виробництво ветеринарних препаратів.

**Висновки.** У результаті дослідження зробили висновок: Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 3 березня 2015 р. № 222-VIII загалом дійсно був спрямований на зменшення впливу та регуляторного тиску держави на діяльність суб'єктів господарювання, що займаються виробництвом ветеринарних препаратів.

**Ключові слова:** законодавство, ветеринарні лікарські засоби, ліцензування, виробництво.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 245–250**

### Some aspects of analysis of the Ukrainian legislation regulating the production of veterinary medicines

I. V. Bushuieva, K. V. Petrova, Zh. M. Polova

**The aim of the work** was to study the current state of domestic legislation of state regulation in the field of licensing the activities of business entities manufacturing veterinary medicinal products and its harmonization with the requirements of the European Union.

**Materials and methods.** The research materials were regulatory and legislative acts, regulations and principles of the state policy of Ukraine connected with licensing the activities of business entities manufacturing veterinary medicinal products, in force from 2015 to the present. To carry out this study, the methods of information retrieval, systematization, analytics, graphic, comparison, and data generalization were used.

**Results.** The article presents the main results of the analysis of the Ukrainian legislation which regulates the production of veterinary medicines and preparations. According to the results of the analysis, it was found that in the period from 2015 to 2018, Ukrainian manufacturers of veterinary medicinal products worked in such conditions that did not require a license for this type of activity. By the decree of the President of Ukraine, the program of sustainable strategic development of the country “Ukraine-2020” was approved which provided for reforms in the format of deregulation and the development of entrepreneurship and excluded the necessity of licenses for veterinary drugs production.

**Conclusions.** Based on the study, it can be concluded that the Law of Ukraine “On Licensing of Types of Economic Activities” dated March 3, 2015 No. 222-VIII was actually aimed at reducing the governmental influence and regulatory pressure on the activities of business entities involved in the production of veterinary medicinal preparations.

**Key words:** legislation, veterinary drugs, licensing, production.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 245–250**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/233932>

UDC 615.2/.4:636.09]:34(477)

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.233932](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233932)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 245–250**

**Key words:** legislation, veterinary drugs, licensing, production.

\*E-mail: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net)

Received: 19.04.2021 // Revised: 05.05.2021 // Accepted: 11.05.2021

## Некоторые аспекты анализа законодательства Украины, регламентирующего производство ветеринарных лекарственных средств

И. В. Бушуева, Е. В. Петрова, Ж. Н. Полова

**Цель работы** – изучение современного состояния отечественного законодательного обеспечения вопросов государственной регуляции в сфере лицензирования деятельности субъектов предпринимательства в области производства ветеринарных лекарственных средств и их гармонизации с требованиями Европейского Союза.

**Материалы и методы.** Материалы для исследования – нормативно-законодательные акты, регулирующие положения и принципы государственной политики Украины в сфере лицензирования деятельности субъектов предпринимательства в области производства ветеринарных лекарственных средств, действующих в период с 2015 года по настоящее время.

Для проведения исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, аналитический, графический, сравнения, обобщения данных.

**Результаты.** В статье изложены основные результаты анализа законодательства Украины, регламентирующего производство ветеринарных лекарственных средств и ветеринарных препаратов. По результатам анализа установлено, что в период с 2015 по 2018 г. украинские производители ветеринарных лекарственных препаратов работали в условиях, не предусматривающих наличие лицензии на этот вид деятельности. Указом Президента Украины утверждена программа устойчивого стратегического развития страны «Украина-2020», которая предусматривала проведение реформ в формате дерегуляции и развития предпринимательства, исключает наличие лицензий на производство ветеринарных препаратов.

**Выводы.** На основе проведенного исследования можно сформулировать вывод о том, что Закон Украины «О лицензировании видов хозяйственной деятельности» от 3 марта 2015 года № 222-VIII в целом действительно был направлен на уменьшение влияния и регуляторного давления государства на деятельность субъектов хозяйствования, занимающихся производством ветеринарных лекарственных средств и препаратов.

**Ключевые слова:** законодательство, ветеринарные лекарственные средства, лицензирование, производство.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 245–250**

Згідно з положеннями коаліційної угоди коаліції депутатських фракцій Верховної Ради України VIII скликання від 21 листопада 2014 р., в пункті 1.2 глави 1 розділу IX передбачено завдання щодо усунення надмірного регулювання господарської діяльності (ГД) шляхом зменшення кількості документів дозвільного характеру, дозвільно-погоджувальних процедур, перелік видів ГД, що підлягають ліцензуванню та переліку продукції (товарів, послуг), що мають бути ліцензовані та сертифіковані [1].

Указом Президента України від 12 січня 2015 р. № 5/2015 схвалено Стратегію сталого розвитку «Україна-2020», яка передбачає здійснення реформ і програм розвитку держави, зокрема в частині дерегуляції та розвитку підприємництва [3], а постановою Кабінету Міністрів України від 24 грудня 2014 р. № 724 «Деякі питання Державної регуляторної служби України» утворено Державну регуляторну службу України, одним з основних завдань якої є координація дій органів виконавчої влади, інститутів громадянського суспільства та підприємництва з питань дерегуляції ГД [2,3].

За цей термін в Україні активно впроваджувалася політика дерегулювання ГД, а отже набагато зменшився обсяг повноважень держави в аспекті втручання в діяльність суб'єктів господарювання та послаблення регуляторного тиску на бізнес в Україні.

Один із проявів цієї політики – ухвалення 3 березня 2015 р. Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» № 222-VIII, що набрав чинності 28 червня 2015 р. (далі – Закон «Про ліцензування») [4], аналізу положень якого присвячена ця стаття.

### Мета роботи

Вивчення сучасного стану вітчизняного законодавчого забезпечення питань державної регуляції у сфері ліцензування діяльності суб'єктів підприємництва в галузі виробництва ветеринарних лікарських засобів і його гармонізації з вимогами Європейського Союзу.

### Матеріали і методи дослідження

Матеріали для дослідження – нормативно-законодавчі акти, що регулюють норму закону і принципи державної політики України у сфері ліцензування діяльності суб'єктів підприємництва в області виробництва ветеринарних лікарських засобів, які чинні в період з 2015 р. дотепер.

Під час дослідження використали методи інформаційного пошуку, систематизації, аналітичний, графічний, порівняння, узагальнення даних.

### Результати

У статті викладено результати аналізу законодавства України щодо регламентації виробництва ветеринарних лікарських засобів і ветеринарних препаратів. За результатами аналізу встановили: в період із 2015 до 2018 р. українські виробники ветеринарних лікарських препаратів працювали в умовах, що не передбачають наявності ліцензії на цей вид діяльності. Указом Президента України затверджена програма сталого стратегічного розвитку країни «Україна-2020», яка передбачала здійснення реформ у форматі дерегуляції та розвитку підприємництва, що виключає наявності ліцензій на виробництво ветеринарних препаратів. Аналіз результатів попередніх ліцензійних перевірок свідчив про

ігнорування окремими недобросовісними суб'єктами з виробництва ветеринарних препаратів чинних законодавчих і нормативних вимог. Така безвідповідальність позначилася на появі на вітчизняному ринку ветеринарних препаратів фальсифікованої та неякісної продукції. У 2017 р. набрали чинності нові законодавчо-нормативні акти, що регулюють ліцензійну політику виробництва й обігу на внутрішньому та зовнішньому ринках ветеринарних препаратів. Встановлено, що правове забезпечення, дотримання законодавства, гармонізованого з вимогами Європейського Союзу, нададуть переваги та реальні можливості випуску й обігу якісних, ефективних і безпечних ветеринарних лікарських засобів.

### Обговорення

Передусім слід зосередити увагу на тому, що чимала кількість норм Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» від 3 березня 2015 р. [4] залишена законодавцем без змін порівняно з Законом України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» від 1 червня 2000 р. [5]. Зокрема, це стосується більшості принципів державної політики у сфері:

- ліцензування;
- зобов'язань суб'єкта господарювання провадити певний вид ГД, що підлягає ліцензуванню відповідно до встановлених для цього виду діяльності ліцензійних умов;
- вимог до документів, що подаються до уповноваженого органу для отримання ліцензії;
- безстроковості дії ліцензії тощо.

Законом України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» введена низка змін у порядок ліцензування певних видів ГД. Так, цим законодавчим

актом зменшено кількість видів ГД, що підлягають ліцензуванню; це відповідало політиці влади того часу про здійснення дерегуляції в Україні та скорочення кількості послуг органів влади, котрі є додатковими перешкодами для представників бізнесу та пересічних громадян, фізичних осіб-підприємців. Так, право здійснювати ГД без отримання ліцензії мали і суб'єкти, які здійснювали виробництво ветеринарних лікарських засобів і препаратів, гуртову, роздрібну торгівлю ветеринарними лікарськими засобами та препаратами.

Таке перетворення в законодавстві викликало великий резонанс у суспільстві, оскільки ця модель не відповідає європейському підходу та суперечить індикаторам правил належних практик (рис. 1) [6,7].

Аналіз попередніх ліцензійних перевірок свідчить, що підприємства нехтували дотриманням ліцензійних умов, законодавчих і нормативних вимог і, як наслідок, за результатами інспекторських перевірок мали проблеми. Так, із цих причин у 2000–2015 рр. припинили свою діяльність 35 підприємств, у трьох із них вилучені ліцензії за невиконання вимог законодавства. Виявлена протягом перевірок безвідповідальність позначилася на появі в обігу на ринку фальсифікованої та неякісної продукції. Дотримання законодавства, нормативно-регламентувальних документів сприятиме успішному просуванню на ринку продукції, котра відповідає вимогам щодо якості та безпеки. Майже всі підприємства ветеринарної медицини підтверджують необхідність відпрацювання системи ефективного вибіркового контролю якості ветеринарних препаратів, практична реалізація якої допомагала б виробникам гарантувати випуск якісної, безпечної та ефективної продукції, яку вони виробляють і постачають

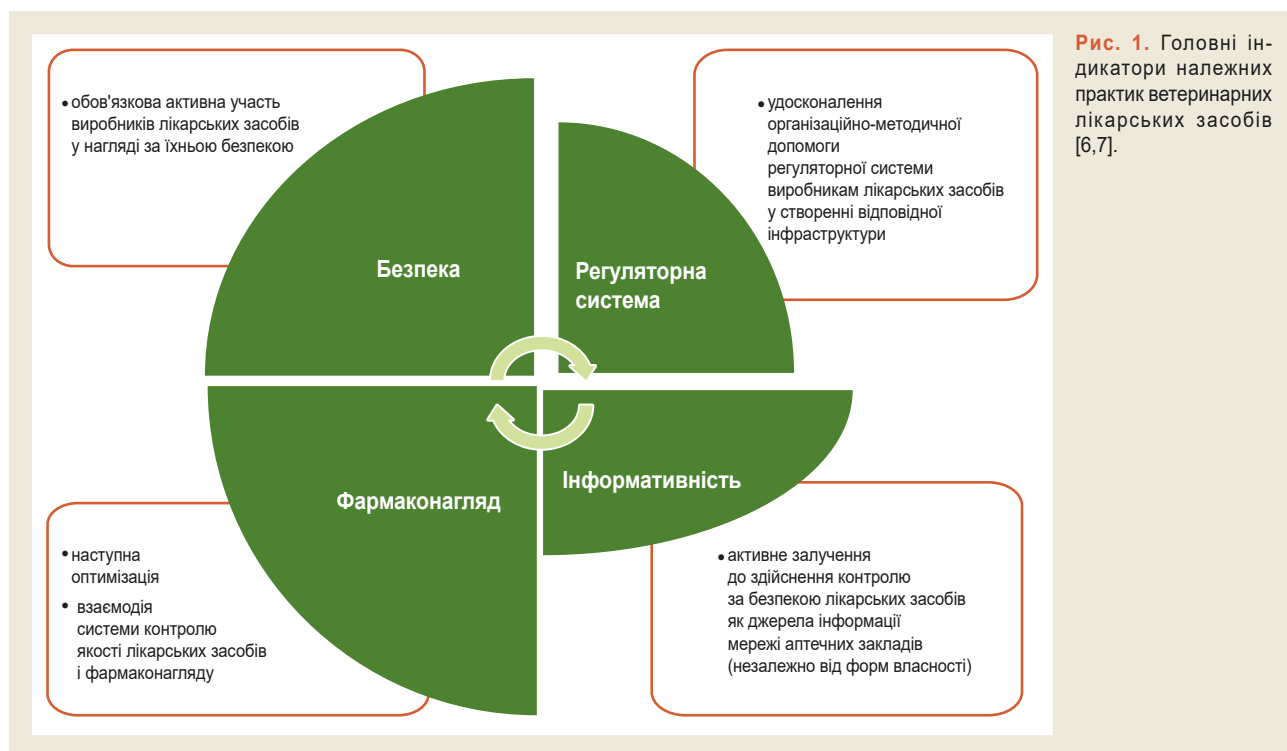


Рис. 1. Головні індикатори належних практик ветеринарних лікарських засобів [6,7].



**Рис. 2.** Правове забезпечення діяльності підприємств, що ліцензується з виробництва ветеринарних препаратів [1–3].

на вітчизняний і закордонний ринки ветеринарних препаратів. Скасування процедури ліцензування цих видів діяльності не сприяло розвитку цих гарантій.

Перевагами, позитивними можливостями та вигідними позиціями для ліцензованих підприємств-виробників ветеринарних лікарських засобів та їхнім правовим забезпеченням можна вважати достатню кількість факторів.

Вітчизняні виробники ветеринарних препаратів отримують реальні можливості для правового забезпечення діяльності підприємств, що ліцензуються на виробництво ветеринарних препаратів.

Крім того, у процесі євроінтеграції та законодавчої гармонізації в роботі підприємств слід враховувати вимоги, що закладені в європейських нормативних документах:

- директиви Європейського парламенту щодо лікарських засобів для ветеринарного застосування № 2001/82 / ЄС зі змінами;

- директиви Комісії, що визначає принципи та напрями належної практики виробництва лікарських препаратів ветеринарного призначення № 91/412 (директива про GMP) тощо.

Основні параметри цих документів уже враховують під час гармонізації законодавчих і нормативно-регламентувальних документів в Україні (рис. 2) [2]:

Крім того, в Міністерстві юстиції України зареєстровано наказ Міністерства аграрної політики і продовольства від 10 листопада 2017 р. № 606 «Про затвердження положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів і правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів» [8], розроблений у рамках гармонізації українського законодавства з нормами ЄС (зареєстрований в Мін'юсті 24 січня 2018 р., №106/31558).

Цей нормативно-правовий документ – перший крок України до створення законодавчої бази з регулювання виробництва ветеринарних препаратів за принципами належної виробничої практики. Введення в дію цього наказу має стратегічне значення для забезпечення потреб ветеринарної медицини якісними й ефективними вітчизняними препаратами. Цей наказ розроблений на основі європейських правил належної виробничої практики лікарських засобів для застосування в ветеринарії.

Ухвалення нормативно-правового акту дає можливість українським підприємствам бути конкурентоспроможними на міжнародних ринках. Належна виробнича практика – частина системи контролю якості, яка гарантує, що ветеринарні препарати виробляють із забезпеченням



їхньої відповідності своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє і з виключенням ризиків для тварин, що пов'язані з недостатньою безпекою, якістю або ефективністю [9].

Постановою КМУ від 3 жовтня 2018 р. № 808 затверджено «Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва ветеринарних препаратів», що відповідають вимогам Закону України «Про ветеринарну медицину».

Дія цих Ліцензійних умов поширюється на суб'єктів господарювання, які зареєстровані в установленому законодавством порядку як юридичні особи незалежно

від організаційно-правової форми та форми власності, що здійснюють або мають намір здійснювати ГД із виробництва ветеринарних препаратів, а також на фізичних осіб-підприємців, які здійснюють або мають намір здійснювати таку діяльність. Ліцензіат зобов'язаний виконувати вимоги цих Ліцензійних умов, а здобувач ліцензії на здійснення господарської діяльності з виробництва ветеринарних препаратів для її отримання має відповідати цим Ліцензійним умовам [10].

У таблиці 1 наведені норми змін нині чинного законодавства відповідно до європейських.

**Таблиця 1.** Порівняльна таблиця «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо вдосконалення порядку ліцензування господарської діяльності, що стосується ветеринарних препаратів»

Зміст положення (норми) скасованого законодавства	Зміст положення (норми) чинного законодавства
<b>Закон України «Про ветеринарну медицину»</b>	
Стаття 1. Визначення термінів – зацікавлені торгові партнери – держави та інші суб'єкти міжнародного права, що є учасниками багатосторонніх і двосторонніх угод, що регулюють застосування ветеринарно-санітарних заходів, учасником яких є Україна, а також члени відповідних міжнародних організацій, членом яких є Україна; – заклад ветеринарної медицини – установа, підприємство, організація, де працює хоча б один лікар ветеринарної медицини, засновані юридичною або фізичною особою (суб'єктом господарювання), що має кваліфікацію лікаря ветеринарної медицини та здійснює ветеринарну діяльність, в тому числі з ветеринарної практики, виробництва ветеринарних препаратів, роздрібно, оптової торгівлі ветеринарними препаратами, проведення дезінфекційних, дезінсекційних та дератизаційних робіт; – засоби ветеринарної медицини – матеріали, обладнання, інструменти, спеціальні автомобілі та інші механізми і пристосування, призначені для використання у ветеринарній медицині;	(Без змін) Стаття 1. Визначення термінів – зацікавлені торгові партнери – держави та інші суб'єкти міжнародного права, що є учасниками багатосторонніх і двосторонніх угод, що регулюють застосування ветеринарно-санітарних заходів, учасником яких є Україна, а також члени відповідних міжнародних організацій, членом яких є Україна; – заклад ветеринарної медицини – установа, підприємство, організація, де працює хоча б один лікар ветеринарної медицини, засновані юридичною або фізичною особою (суб'єктом господарювання), що має кваліфікацію лікаря ветеринарної медицини та здійснює ветеринарну діяльність за ліцензією, в тому числі з ветеринарної практики, виробництва ветеринарних препаратів, роздрібно, оптової торгівлі ветеринарними препаратами, проведення дезінфекційних, дезінсекційних та дератизаційних робіт; – засоби ветеринарної медицини – матеріали, обладнання, інструменти, спеціальні автомобілі та інші механізми і пристосування, призначені для використання у ветеринарній медицині;
Виключено	Стаття 68. Оптова торгівля ветеринарними препаратами 1. Всі суб'єкти господарювання, які здійснюють торгівлю ветеринарними препаратами на рівні оптових партій (далі – оптові підприємства), повинні отримати від Департаменту або уповноваженого ним органу ліцензію на здійснення господарської діяльності в сфері оптової торгівлі ветеринарними препаратами.
2. Підприємства, що здійснюють оптову торгівлю ветеринарними препаратами, можуть реалізовувати ці препарати тільки іншим підприємствам з оптового продажу, закладам ветеринарної медицини та ветеринарним аптекам.	2. (без змін) Підприємства, що здійснюють оптову торгівлю ветеринарними препаратами, можуть реалізовувати ці препарати тільки іншим підприємствам з оптового продажу, закладам ветеринарної медицини та ветеринарним аптекам.
<b>Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»</b>	
Крім підстав, передбачених Законом України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», підставами для відмови у видачі ліцензії на здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів також є: – відсутність у суб'єкта господарювання умов для забезпечення безпеки діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, обліку і схоронності наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, визначених органом ліцензування; – наявність у керівництві чи серед працівників юридичної особи осіб, яким за результатами медичного огляду, проведеного в установленому порядку медичним закладом, встановлено діагноз психічного розладу, пов'язаного із зловживанням алкогольними напоями, наркотичними засобами чи психотропними речовинами, або встановлення такого діагнозу фізичній особі-підприємцю, який має ліцензію на здійснення медичної або ветеринарної практики.	(Без змін) Крім підстав, передбачених Законом України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», підставами для відмови у видачі ліцензії на здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів також є: – відсутність у суб'єкта господарювання умов для забезпечення безпеки діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, обліку і схоронності наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, визначених органом ліцензування; – наявність у керівництві чи серед працівників юридичної особи осіб, яким за результатами медичного огляду, проведеного в установленому порядку медичним закладом, встановлено діагноз психічного розладу, пов'язаного із зловживанням алкогольними напоями, наркотичними засобами чи психотропними речовинами, або встановлення такого діагнозу фізичній особі-підприємцю, який має ліцензію на здійснення медичної або ветеринарної практики.
<b>Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності»</b>	
17) ветеринарна практика;	(Без змін) 17) ветеринарна практика;
33) виробництво ветеринарних препаратів.	(Без змін) 33) виробництво ветеринарних препаратів.

## Висновки

1. Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 3 березня 2015 р. № 222-VIII в цілому дійсно спрямований на зменшення впливу та регуляторного тиску держави на діяльність суб'єктів господарювання, що виробляють ветеринарні препарати. Але аналіз попередніх ліцензійних перевірок показав: деякі підприємства (35 юридичних осіб позбавлені ліцензій) нехтували дотриманням чинних правил, законодавчих і нормативних документів. Скасуванням ліцензій на цей вид діяльності протягом 2015–2018 рр. скористалися несумлінні виробники ветеринарних препаратів, що призвело до появи на вітчизняному ринку фальсифікованої та неякісної продукції.

2. Повернення скасованих вимог до порядку ліцензування промислового випуску ветеринарних препаратів призведе не тільки до гармонізації з законодавством Європейського Союзу, але стане гарантією успішного просування на ринку продукції, що є якісною, безпечною і для ветеринарного призначення, і для людини.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-5336-3900](https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)

Петрова К. В., аспірант каф. аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8612-2268](https://orcid.org/0000-0001-8612-2268)

Полова Ж. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1874-2841](https://orcid.org/0000-0002-1874-2841)

## Information about authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Petrova K. V., PhD student of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Polova Zh. M., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## Сведения об авторах:

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

Петрова К. В., аспирант каф. аптечной и промышленной технологии лекарств, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Полова Ж. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аптечной и промышленной технологии лекарств, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

## Список літератури

[1] Угода про коаліцію депутатських фракцій «Європейська Україна»: Угода Верховної Ради України від 27.11.2014 р. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/n0001001-15>

- [2] Деякі питання Державної регуляторної служби України: Постанова Кабінету Міністрів України від 24 грудня 2014 р. № 724. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/724-2014-%D0%BF>
- [3] Про Стратегію сталого розвитку «Україна – 2020»: Указ Президента України від 12 січня 2015 року № 5/2015. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/5/2015>
- [4] Про ліцензування видів господарської діяльності: Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/222-19>
- [5] Про ліцензування певних видів господарської діяльності: Закон України від 01.06.2000 № 1775-III. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1775-14>
- [6] Костин І., Модленко Н. Європейские нормы регистрации лекарственных средств. Два пути для Украины. *Європейська Правда*. 15 августа 2016 г. URL: <https://www.legalalliance.com.ua/rus/publikacii/evropejskie-normy-registracii-lekarstvennyh-sredstv-dva-puti-dla-ukrainy/>
- [7] Полякова Д. Фармаконадзор в Украине: новый этап развития. *Аптека online*. 2009. № 50. URL: <https://www.apteka.ua/article/22238>
- [8] Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів: Наказ Мінагрополітики України від 10.11.2017 № 606. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0106-18?lang=uk#Text>
- [9] Украина сделала шаг к созданию законодательной базы для производства ветпрепаратов // *AgroPortal*. 2018, 19 февраля. URL: <http://agroportal.ua/news/ukraina/ukraina-sdelala-shag-k-sozdaniyu-zakonodatelnoi-bazy-dlya-proizvodstva-vetpreparatov/>
- [10] Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ветеринарних препаратів: Постанова КМУ від 03.10.2018 № 808. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/808-2018-%D0%BF#Text>

## References

- [1] *Verkhovna Rada of Ukraine*. (2014, November 27). *Uhoda pro Koalitsiiu deputatskykh fraktsii "Yevropeiska Ukraina"* [Agreement on the Coalition of European Ukraine parliamentary factions]. <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/n0001001-15>
- [2] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2014, December 24). *Deiaki pytannia Derzhavnoi rehuliatornoj sluzhby Ukrainy*. *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy* vid 24.12.2014 r. No. 724 [Some issues of the State Regulatory Service of Ukraine (No. 724)]. <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/724-2014-%D0%BF>
- [3] *Verkhovna Rada of Ukraine*. (2015, January 12). *Pro Stratehiu staloho rozvytku "Ukraina – 2020"*. *Ukaz Prezydenta Ukrainy* vid 12.01.2015 r. No. 5/2015 [About the Sustainable Development Strategy "Ukraine – 2020" (No. 5/2015)]. <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/5/2015>
- [4] *Verkhovna Rada of Ukraine*. (2015, March 2). *Pro litsenzuvannia vydiv hospodarskoi diialnosti*. *Zakon Ukrainy* vid 02.03.2015 No. 222-VIII [On Licensing of Types of Economic Activity (No. 222-VIII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19?lang=en#Text>
- [5] *Verkhovna Rada of Ukraine*. (2000, June 1). *Pro litsenzuvannia певныkh vydiv hospodarskoi diialnosti*. *Zakon Ukrainy* vid 01.06.2000 No. 1775-III [On Licensing of Certain Types of Economic Activity (No. 1775-III)]. <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1775-14>
- [6] Kostin, I., Modlenko, N. (2016, August 15). *Evropejskie normy registratsii lekarstvennykh sredstv. Dva puti dlya Ukrainy* [European standards for registration of drugs]. *Evropejskaya Pravda*. <https://www.legalalliance.com.ua/rus/publikacii/evropejskie-normy-registracii-lekarstvennyh-sredstv-dva-puti-dla-ukrainy/>
- [7] Polyakova D. (2009). *Farmakonadzor v Ukraine: novyi etap razvitiya* [Pharmacovigilance in Ukraine: a new stage of development]. *Apteka online*, (50). <https://www.apteka.ua/article/22238>
- [8] Ministry of Agrarian Policy and Food. (2017, November 10). *Pro zatverdzhennia Polozhennia pro osnovni vymohy do vyrobnytstva veterynarnykh preparativ ta Pravyi nalezhnoji vyrobnychoji praktyky veterynarnykh preparativ* [On approval of the Regulations on the basic requirements for the production of veterinary drugs and the Rules of good manufacturing practice of veterinary drugs (No. 606)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0106-18?lang=en#Text>
- [9] (2018, February 19). *Ukraina sdelala shag k sozdaniyu zakonodatel'noi bazy dlya proizvodstva vetpreparatov* [Ukraine has taken a step towards creating a legal framework for the production of veterinary drugs]. *AgroPortal*. <http://agroportal.ua/news/ukraina/ukraina-sdelala-shag-k-sozdaniyu-zakonodatelnoi-bazy-dlya-proizvodstva-vetpreparatov/>
- [10] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, October 3). *Pro zatverdzhennia litsenziynykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva veterynarnykh preparativ* [About the statement of Licensing conditions of carrying out economic activity on production of veterinary drugs (No. 808)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/808-2018-%D0%BF?lang=en#Text>



## Цивільна відповідальність у фармацевтичній сфері

О. Г. Алексєєв \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – характеристика цивільно-правової відповідальності як складової юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження використали методи аналізу, синтезу, порівняльно-правовий. Матеріал дослідження – національне цивільне законодавство, а також загальнотеоретичні підходи та позиції науковців щодо питань цивільно-правової відповідальності у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я.

**Результати.** Сфера обігу лікарських засобів – багатогранний складний комплекс правовідносин, що регулюються нормами різних галузей права. Але їхня спільна ознака – спрямованість на забезпечення населення доступними, безпечними та якісними лікарськими засобами. Встановлюючи на законодавчому рівні права громадян, законодавець обов'язково передбачає механізми захисту від порушення цих прав. Один із найбільш дієвих засобів – юридична відповідальність. Оскільки названі права громадян належать до цивільних, актуальним є дослідження сутності та змісту цивільно-правової відповідальності у фармацевтичному секторі сфери охорони здоров'я. За таким критерієм, як джерело виникнення цивільних прав та обов'язків, розрізняють договірну та недоговірну відповідальність. Договірна відповідальність – наслідок невиконання або неналежного виконання своїх обов'язків однією зі сторін договору. *Pacta sunt servanda* – принцип міжнародного права, згідно з ним договори є обов'язковими та мають виконуватися добросовісно. На відміну від договірної, відповідальність деліктна настає у випадках, коли порушник не перебуває в договірних відносинах із потерпілою стороною.

**Висновки.** Цивільно-правова відповідальність – один із дієвих заходів забезпечення конституційного права громадян на доступні, безпечні та якісні лікарські засоби.

Встановлення правового статусу фармацевтичного працівника як однієї з центральних фігур у сфері охорони необхідне для правильного визначення виду цивільно-правової відповідальності.

**Ключові слова:** відповідальність, правопорушення, провізор, фармацевтична сфера.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 251–258**

### Civil liability in pharmacy

O. H. Aleksieiev

**The aim** to characterize civil liability as a component of legal liability in pharmacy.

**Materials and methods.** During the research, the methods of analysis, synthesis, and legal comparison were used. National civil legislation, as well as general theoretical approaches and points of view to the issues of civil liability in the pharmaceutical healthcare sector were used as research material.

**Results.** The sphere of circulation of medicines is a multifaceted complex of legal relations regulated by the norms of various branches of law. At the same time, their generalizing feature is the focus on providing the population with affordable, safe and high-quality medicines. Establishing the rights of citizens at the legislative level, the legislator always necessarily provides for mechanisms of protection against violation of these rights. One of the most effective mechanisms is legal liability. Since the above citizens' rights are civil rights, it seems relevant to investigate the essence and content of civil liability in the pharmaceutical healthcare sector. *Pacta sunt servanda* is a principle of international law, according to which treaties are binding and must be executed in good faith. Unlike contractual liability, delict liability occurs in cases where the violator does not have a contractual relationship with the offended party.

**Conclusions.** Civil liability is one of the most effective measures to ensure the constitutional right of citizens to accessible, safe and quality medicines. Determination of the legal status of a pharmaceutical worker as one of the central figures in healthcare is necessary for the correct determination of the type of civil liability.

**Key words:** responsibility, offenses, pharmacist, pharmaceutical industry.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 251–258**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/234301>

UDC 347.1:614.27:615.12

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.234301](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234301)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 251–258**

**Key words:** responsibility, offenses, pharmacist, pharmaceutical industry.

\*E-mail: [agagroup@ukr.net](mailto:agagroup@ukr.net)

Received: 22.03.2021 // Revised: 05.05.2021 // Accepted: 11.05.2021

## Гражданская ответственность в фармацевтической сфере

А. Г. Алексеев

**Цель работы** – характеристика гражданско-правовой ответственности как составляющей юридической ответственности в фармацевтической сфере.

**Материалы и методы.** В ходе исследования использовали методы анализа, синтеза, сравнительно-правовой. В качестве материала исследования использовали национальное гражданское законодательство, а также общетеоретические подходы и позиции ученых по вопросам гражданско-правовой ответственности в фармацевтическом секторе здравоохранения.

**Результаты.** Сфера обращения лекарственных средств представляет собой многогранный сложный комплекс правоотношений, регулируемых нормами различных отраслей права. Их обобщающий признак – направленность на обеспечение населения доступными, безопасными и качественными лекарственными средствами. Устанавливая на законодательном уровне права граждан, законодатель обязательно предусматривает механизмы защиты от нарушения указанных прав. Одно из наиболее действенных таких средств – юридическая ответственность.

Поскольку указанные права граждан относятся к гражданским, актуальны исследования сущности и содержания гражданско-правовой ответственности в фармацевтическом секторе здравоохранения. По такому критерию, как источник возникновения гражданских прав и обязанностей, различают договорную и внедоговорную ответственность. Договорная ответственность – следствие неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязанностей одной из сторон договора. Pacta sunt servanda – принцип международного права, согласно которому договоры обязательны и должны выполняться добросовестно. В отличие от договорной, ответственность деликтная наступает в случаях, когда нарушитель не находится в договорных отношениях с потерпевшей стороной.

**Выводы.** Гражданско-правовая ответственность – одна из действенных мер обеспечения конституционного права граждан на доступные, безопасные и качественные лекарственные средства. Установление правового статуса фармацевтического работника как одной из центральных фигур в сфере охраны необходимо для правильного определения вида гражданско-правовой ответственности.

**Ключевые слова:** ответственность, правонарушения, провизор, фармацевтическая сфера.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 251–258**

Класик цивілістики В. П. Грибанов наголошує на складнішому характері та змісті цивільно-правової відповідальності порівняно з іншими – кримінальною, адміністративною тощо. Передусім це пояснюється тим, що коло відносин, які регулюються цивільним правом, надзвичайно широке та різноманітне, і саме це створює чималу складність [1]. Дійсно, якщо розглядати саме фармацевтичну сферу, коло правовідносин, які врегульовані саме нормами цивільного законодавства, відрізняється і різноманітністю, і багатовекторністю. Власне визначення поняття фармація, що наводиться В. П. Чернихом та І. М. Перцевим у «Фармацевтичній енциклопедії» підкреслює нашу позицію, адже передбачає в основному цивільно-правовий вектор регулювання відносин, що виникають під час створення лікарських засобів (інтелектуальна власність), реалізації фармацевтичної продукції (договірне право), відносини між пацієнтом і фармацевтичним працівником, реклама лікарських засобів тощо. Такі різні за змістом групи правовідносин ще раз підкреслюють складність визначення змісту цивільно-правової відповідальності у фармацевтичній сфері.

Нині в науці цивільного права є два основні підходи до визначення цивільно-правової відповідальності. Передусім національне цивільне законодавство не містить легального визначення цього поняття. Тому аналіз змісту цього правового явища базується на наукових підходах до розуміння та сутності цивільно-правової відповідальності.

Одна група науковців (В. І. Микитин) визначають цивільно-правову відповідальність як форму державного

примусу [3]. Іншої думки дотримуються М. І. Брагінський, Ю. К. Толстой, які характеризують порушення зобов'язання як установлені законом засоби майнового впливу на боржника, який порушив зобов'язання [4].

Федорченко Н. В. визначає цивільно-правову відповідальність як передбачений нормами права обов'язок правопорушника зазнати певних несприятливих для нього наслідків [5]. Позиції Є. О. Харитонова підтримує В. С. Деревнін, який визначає цивільно-правову відповідальність як покладання на правопорушника заснованих на законі невідгінних правових наслідків, що виявляються в позбавленні його певних прав або в заміні невиконаного обов'язку новим обов'язком, або у приєднанні до невиконаного обов'язку нового, додаткового [6].

У дослідженні І. С. Канзафарової обґрунтовано необхідність розмежування понять «цивільно-правова відповідальність» та «відповідальність за цивільним законодавством» як двох самостійних складових: по-перше, як відповідальність перед державою, що має публічно-правовий характер; по-друге, як відповідальність одного контрагента перед іншим, що має цивільно-правовий характер [7]. Майданик Р. А. визначає цивільно-правову відповідальність як застосування до правопорушника у випадку здійснення протиправних дій або бездіяльності передбачених договором чи законом заходів державного примусу у вигляді додаткових цивільно-правових обов'язків майнового характеру (санкцій) [8].

Аналізуючи підходи до визначення цивільно-правової відповідальності та проєктуючи їх на сферу охорони



здоров'я, І. Я. Сенюта пропонує власне визначення цього поняття як застосування до порушника або до особи, яка за законом несе відповідальність за його дії чи бездіяльність, заходів примусу, що визначені договором або законом і полягають у покладенні на нього додаткових обов'язків цивільно-правового характеру за вчинення ним протиправних дій або бездіяльності під час надання медичної допомоги [9].

Отже, вектор цього дослідження – цивільно-правова відповідальність у фармації – актуальний і потребує змістовного дослідження.

## Мета роботи

Характеристика цивільно-правової відповідальності як складової юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використовували емпіричні (порівняння, вивчення документів), теоретичні (аналізу, синтезу) та методи міждисциплінарного дослідження (порівняльно-правовий).

## Результати

Сфера обігу лікарських засобів (ЛЗ) – багатогранний складний комплекс правовідносин, що регулюються нормами різних галузей права. До фармацевтичної діяльності належить не тільки реалізація фармацевтичної продукції, але й промислове виробництво ЛЗ, виробництво ЛЗ в умовах аптеки, гуртова торгівля ЛЗ, їх зберігання, перевезення, вивезення за кордон України, ввезення до України та/або роздрібна торгівля лікарськими препаратами, зберігання, транспортування, виготовлення ЛЗ [10]. Їхня спільна ознака – спрямованість на забезпечення населення доступними, безпечними, якісними ЛЗ. Наголошуємо, що це є конституційним правом громадян, адже передбачає складову, яка гарантована ст. 49 Основного закону, – права на охорону здоров'я. Відзначимо, що ці норми Конституції корелюють із відповідними статтями Цивільного кодексу України (ЦКУ), зокрема з тими, що викладені у главі 21 «Особисті немайнові права, що забезпечують природне існування фізичної особи». Передусім йдеться про ст. 283 (Право на охорону здоров'я); ст. 284 (Право на медичну допомогу) тощо.

Встановлюючи на законодавчому рівні права громадян, законодавець обов'язково передбачає механізми захисту від порушення цих прав. Один із найдієвіших засобів – юридична відповідальність. Оскільки названі права громадян є цивільними, актуальним є дослідження сутності та змісту цивільно-правової відповідальності у фармацевтичному секторі сфери охорони здоров'я. Доречно це і в аспекті змісту статті 80 Основ законодавства України про охорону здоров'я, що передбачає: особи, винні в порушенні галузевого законодавства, несуть цивільну, адміністративну або кримінальну відповідальність.

На нашу думку, медична та фармацевтична діяльність – складові однієї галузі, а саме сфери охорони здоров'я. Це прямо підтверджує аналіз галузевої законодавчої бази, наприклад, Основ законодавства України про охорону здоров'я. Так, стаття 1 цього закону визначає його як складову законодавства України про охорону здоров'я. Багато інших статей регулюють правовідносини, що виникають у фармацевтичній або медичній діяльності як рівноправні системи. Наприклад, розділ 10 Основ має назву «Медична і фармацевтична діяльність, реабілітаційна допомога» та визначає основні вектори правового регулювання названих складових охорони здоров'я саме з позиції їхньої рівності.

## Обговорення

На підставі наведеного та аналізу різних науково-теоретичних підходів до загального змісту цивільно-правової відповідальності, синтезуючи наявні підходи до сутності цивільно-правової відповідальності у сфері охорони здоров'я, пропонуємо власне визначення цивільно-правової відповідальності під час здійснення фармацевтичної діяльності як передбачену договором чи законом міру державного примусу, котра застосовується для поновлення порушених прав учасника фармацевтичних правовідносин коштом порушника таких вимог.

У фармацевтичній сфері розрізняють види цивільно-правової відповідальності.

За таким критерієм, як джерело виникнення цивільних прав та обов'язків, розрізняють договірну та недоговірну відповідальність.

Договірна відповідальність – наслідок невиконання або неналежного виконання своїх обов'язків однією зі сторін договору. *Pacta sunt servanda* – принцип міжнародного права, згідно з ним договори є обов'язковими та мають виконуватися добросовісно. Названий принцип сформувався під час вироблення наприкінці XI ст. традиції *ius commune*, змістом якої була правова модель, заснована на джерелах римського та канонічного права. Саме ця традиція (а не поширена, але помилкова думка, що *Pacta sunt servanda* є постулатом Стародавнього Риму) в сучасному міжнародному праві є базовою нормою всієї системи міжнародного права.

Придбання ліків в аптечному закладі за змістом є договором роздрібною купівлі-продажу, порядок укладання якого визначено у статті 698 ЦКУ. Відповідно до цієї статті, продавець (фармацевтичний фахівець (ФФ)), який здійснює підприємницьку діяльність із продажу товару, зобов'язується передати покупцеві (споживачу ліків) товар, що зазвичай призначається для особистого, домашнього або іншого використання, не пов'язаного з підприємницькою діяльністю, а покупець зобов'язується прийняти товар та оплатити його. Частиною другою цієї статті визначається, що договір роздрібною торгівлі є публічним. Якщо екстраполювати нормативні джерела цивільно-договірних відносин на аптечну діяльність, зокрема на питання безпосередньої взаємодії ФФ і паці-

ентів (клієнтів, споживачів), передусім слід назвати статтю 633 ЦКУ, що надає визначення публічному договору як договору, в якому одна сторона-підприємець взяла на себе обов'язок здійснювати продаж товарів, виконання робіт або надання послуг кожному, хто до неї звернеться [11]. Цією статтею підприємцеві забороняється надавати переваги одному споживачеві перед іншими, а також відмовитися від укладання публічного договору за умови наявності в нього можливостей. У разі необґрунтованої відмови підприємця від укладення публічного договору він має відшкодувати збитки, завдані споживачеві такою відмовою.

Статтею 699 ЦКУ визначені форми публічної пропозиції укладення договору роздрібною купівлі-продажу – пропозиція товару в рекламі, каталогах, а також інших описах товару, звернених до невизначеного кола осіб, а також виставлення товару, демонстрація його зразків або надання відомостей про товар (описів, каталогів, фотознімків тощо) у місцях його продажу.

Отже, враховуючи, що придбання в роздріб покупцем фармацевтичної продукції в аптечному закладі є різновидом саме цивільного договору, то забезпечення сторонам договору захисту їхніх прав здійснюється за допомогою норм не тільки ЦКУ, але і законодавства про захист прав споживачів, зокрема Закону України «Про захист прав споживачів» (Закон № 1023-ХІІ) [12], а покупець, відповідно, набуває статусу споживача.

Підставою відповідальності завжди є невиконання однією зі сторін договору своїх обов'язків, тому вважаємо за потрібне проаналізувати саме правовий статус сторін договору роздрібною купівлі-продажу ЛЗ в аптечному закладі з позицій комплексного підходу до цивільного законодавства й законодавства про захист прав споживачів. Розрізняємо такі обов'язки покупця (споживача) у договорі роздрібною купівлі-продажу лікарських засобів:

- прийняти та оплатити товар (ст. 698 ЦКУ);
- повідомити ФФ, який продає ЛЗ, про порушення умов договору купівлі-продажу щодо кількості, асортименту, якості, комплектності, тари та (або) упаковки товару у строк, встановлений договором або актами цивільного законодавства, а якщо такий строк не встановлений, – в розумний строк після того, як порушення могло бути виявлене відповідно до характеру і призначення товару (ст. 688 ЦКУ);
- перед початком вживання ЛЗ уважно ознайомитися з анотацією на ЛЗ (ст. 4 Закону № 1023-ХІІ);
- в разі необхідності роз'яснення умов та правил вживання та застосування фармацевтичної продукції – до початку використання звернутися за роз'ясненнями до продавця (виробника, виконавця) або до іншої особи, що виконує їх функції (ст. 4 Закону № 1023-ХІІ);
- користуватися товаром згідно з його цільовим призначенням і дотримуватися умов (вимог, норм, правил), встановлених виробником товару (виконавцем) в анотації (ст. 4 Закону № 1023-ХІІ);
- для запобігання негативним для споживача наслідкам використання товару – застосовувати передбачені

виробником в товарі засоби безпеки з дотриманням передбачених анотацією спеціальних правил, а в разі відсутності таких правил у документації – дотримуватися звичайних розумних заходів безпеки, встановлених для товарів такого роду (ст. 4 Закону № 1023-ХІІ) [12].

Обов'язки ФФ як сторони роздрібною купівлі-продажу ЛЗ:

- передати споживачеві продукцію належної якості, а також надати інформацію про цю продукцію (ст. 4 Закону № 1023-ХІІ);

- надати покупцеві необхідну і достовірну інформацію про товар, що пропонується до продажу (ст. 700 ЦКУ, ст. 15 Закону № 1023-ХІІ);

- на вимогу споживача надати йому документи, які підтверджують належну якість продукції (ст. 6 Закону № 1023-ХІІ);

- попереджати споживача про встановлений строк придатності товару, обов'язкові умови його використання та можливі наслідки в разі їх невиконання, а також про необхідні дії після закінчення цього строку (ст. 14 Закону № 1023-ХІІ);

- надати споживачеві достовірну і доступну інформацію про найменування, належність та режим роботи свого підприємства (ст. 17 Закону № 1023-ХІІ);

- дотримуватися спеціальних правил зберігання, транспортування та утилізації ЛЗ, а також реалізовувати фармацевтичну продукцію з дотриманням таких вимог (ст. 14 Закону № 1023-ХІІ).

Виходячи з комплексного характеру правового регулювання договору роздрібною купівлі-продажу, спробуємо класифікувати види відповідальності за його невиконання або неналежне виконання.

Так, згідно з Законом № 1023-ХІІ, передбачені такі види відповідальності продавця (в нашому випадку – аптечного закладу) за порушення вимог договору роздрібною купівлі-продажу ЛЗ:

- за виготовлення або реалізацію продукції, що не відповідає вимогам нормативно-правових актів стосовно безпеки для життя, здоров'я та майна споживачів і навколишнього природного середовища – у розмірі 300 % вартості виготовленої або одержаної для реалізації партії товару;

- за реалізацію продукції, забороненої відповідним державним органом для виготовлення та реалізації (виконання, надання), – у розмірі 500 % вартості одержаної для реалізації партії товару;

- за реалізацію товару, строк придатності якого минув, – у розмірі 200 % вартості залишку одержаної для реалізації партії товару, але не менше ніж 5 неоподатковуваних мінімумів доходів громадян.

Відповідальність за порушення умов договору роздрібною купівлі-продажу передбачена статтею 711 Цивільного кодексу України, яка за своєю природою є відсильною, оскільки встановлює, що шкода, завдана майну покупця, та шкода, завдана каліцтвом, іншим ушкодженням здоров'я або смертю у зв'язку з придбанням товару, що має недолік, відшкодовується відповідно до положень глави 82 ЦКУ.

Враховуючи підвищений рівень небезпеки для здоров'я та життя споживача в разі купівлі ним неякісної фармацевтичної продукції (фальсифікованої, термін придатності добіг кінця, зберігалась або транспортувалась із порушенням встановлених правил та норм тощо), настання шкідливих наслідків, як-от каліцтва, інші ушкодження здоров'я або смерть від вживання таких ліків, цілком імовірно, тому актуальний і необхідний аналіз основних положень глави 82 ЦКУ в разі порушення умов договору роздрібної купівлі-продажу ЛЗ.

Основні положення цього розділу:

– фізична або юридична особа, яка завдала шкоди каліцтвом або іншим ушкодженням здоров'я фізичній особі, зобов'язана відшкодувати потерпілому заробіток (дохід), втрачений ним внаслідок втрати чи зменшення професійної або загальної працездатності, а також відшкодувати додаткові витрати, викликані необхідністю посиленого харчування, санаторно-курортного лікування, придбання ліків, протезування, стороннього догляду тощо;

– шкода, завдана каліцтвом, іншим ушкодженням здоров'я або смертю фізичної особи під час виконання нею договірних зобов'язань (договір перевезення тощо), підлягає відшкодуванню на підставах, встановлених статтями 1166 і 1187 ЦКУ;

– Стаття 1166. Загальні підстави відповідальності за завдану майнову шкоду. Майнова шкода, завдана неправомірними рішеннями, діями чи бездіяльністю особистим немайновим правам фізичної або юридичної особи, а також шкода, завдана майну фізичної або юридичної особи, відшкодовується в повному обсязі особою, яка її завдала;

– Стаття 1187. Відшкодування шкоди, завданої джерелом підвищеної небезпеки. Джерелом підвищеної небезпеки є діяльність, пов'язана з використанням, зберіганням або утриманням транспортних засобів, механізмів та обладнання, використанням, зберіганням хімічних, радіоактивних, вибухо- і вогнебезпечних та інших речовин, утриманням диких звірів, службових собак та собак бійцівських порід тощо, що створює підвищену небезпеку для особи, яка цю діяльність здійснює, та інших осіб.

Отже, санкції за порушення умов цивільного договору роздрібної купівлі-продажу ЛЗ можуть передбачати стягнення фіксованих (розмір яких визначений у договорі або законі) грошових сум (штрафів) або відшкодування збитків, котрі заподіяні іншій стороні договору внаслідок порушення нею умов договору або норм чинного законодавства. Крім того, на підставі аналізу констатуємо можливість поєднання в рамках договору роздрібної купівлі-продажу ЛЗ договірної та недоговірної відповідальності. Тому актуальним є з'ясування теоретичних аспектів співвідношення договірної та деліктної відповідальності у фармацевтичній сфері.

**Позадоговірна (деліктна) відповідальність у фармацевтичній сфері.** На відміну від договірної, відповідальність деліктна настає у випадках, коли порушник не перебуває в договірних відносинах із потерпілою

стороною. Але на практиці доволі часто виникають ситуації, коли договірна та деліктна відповідальності поєднуються. У дослідженні І. Я. Сенюти описано механізм співвідношення договірної та позадоговірної відповідальності в рамках договору надання медичної допомоги [13]. Авторка доводить: якщо внаслідок ненадання чи неналежного надання медичної допомоги пацієнтові була завдана шкода каліцтвом або іншим ушкодженням здоров'я та мав місце укладений договір про надання медичних послуг, договірна та деліктна відповідальність поєднуються. Коли відповідний договір не укладено, а шкода каліцтвом або іншим ушкодженням здоров'я потерпілому завдана, настає тільки деліктна відповідальність.

Яскравий приклад недоговірних відносин між аптечним закладом в особі ФФ і пацієнтом – відносини, що виникають на етапах здійснення фармацевтичної опіки. За визначенням І. А. Зупанця, фармацевтична опіка – це комплексна програма взаємодії провізора та пацієнта (провізора та лікаря) протягом усього періоду медикаментозної терапії, починаючи з моменту відпуску ліків до повного припинення їх дії [14].

ФФ – одна з центральних фігур у сфері охорони здоров'я. Реалії сьогодення свідчать про багатовекторність його діяльності та компетенцій, що не обмежуються відпуском фармацевтичної продукції або виготовленням ЛЗ. Як зазначено в Належній аптечній практиці (НАП), професія фармацевта нині розвивається чималими темпами, нові ролі пропонуються, проголошуються не тільки власне професією, але й іншими медичними професіоналами та національними, міжнародними органами й установами [15]. Головна вимога НАП – допомога пацієнтам щодо найкращого та ефективного застосування ЛЗ. Одним із головних напрямів щодо досягнення цієї мети є надання відповідної інформації та консультації пацієнтам, введення ліків – за потреби, моніторинг ефекту лікарських засобів. Відомо, що не завжди спілкування провізора та пацієнта завершується реалізацією того чи іншого лікарського засобу. Навпаки, кожен із протоколів провізора (фармацевта), що затверджені наказом МОЗ від 11.10.2013 р. № 875, передбачає чіткий алгоритм фармацевтичної опіки в рамках якого за певних обставин реалізація ЛЗ виключена, а пацієнта направляють до лікаря для уточнення діагнозу. В аспекті нормативно-правового регулювання такі дії ФФ – його професійні обов'язки. Отже, для відносин ФФ і пацієнта (або особи, яка представляє його інтереси) характерні і договірні, і недоговірні правовідносини. Під час і тих, і інших трапляються випадки неналежного виконання сторонами своїх обов'язків, неправомірної поведінки тощо.

З теорії цивільного права відомо, що правовідношення, яке виникає з підстав, що не передбачені договором, в якому одна сторона (боржник) зобов'язана вчинити на користь другої сторони (кредитора) певну дію або утриматися від такої дії, а кредитор має право вимагати від боржника виконання його обов'язку, називається недоговірним [16]. Отже, відносини між ФФ і пацієнтом

під час виконання алгоритму фармацевтичної опіки до етапу реалізації ЛЗ в аспекті зору цивільного права мають характер недоговірних. Тому протиправне заподіяння шкоди пацієнту (споживачу) в таких відносинах спричиняє деліктну відповідальність.

Правовою базою деліктної відповідальності є глава 82 ЦКУ. Згідно зі статтею 1166, для притягнення до відповідальності порушника необхідна сукупність ознак: наявність шкоди, протиправність дій і причинно-наслідковий зв'язок між протиправними діями та шкодою. В контексті цього дослідження виникає питання про те, чи можливе заподіяння шкоди життю та здоров'ю пацієнта (споживача) під час здійснення ФФ фармацевтичної опіки. Розглянемо це на прикладі протоколу провізора (фармацевта) під час відпуску безрецептурних ЛЗ для симптоматичного лікування алергії.

Так, п. 6 Протоколу містить вичерпний перелік інформації, яку ФФ зобов'язаний надати пацієнтові (його представникові). Ненадання такої інформації або надання її в неповному обсязі несе загрозу заподіяння шкоди здоров'ю чи навіть життю людини. Наприклад, ФФ зобов'язаний проінформувати пацієнта/представника пацієнта, що антигістамінні препарати I покоління не застосовують в осіб, діяльність яких потребує швидкої реакції, координації рухів і посиленої уваги (водії, оператори тощо), бо очевидно, що може спричинити нехтування такою інформацією – ДТП, виробничі аварії, травми. Ігнорування інформації про те, що масляні розчини назальних крапель не застосовують у дітей до 2 років може призвести до розвитку пневмонії. Летальні наслідки може спричинити неповідомлення пацієнта про те, що симпатоміметики не призначають особам, які мають порушення мозкового кровообігу, серцевого ритму, при вираженому атеросклерозі. Отже, неналежне виконання ФФ вимог протоколів провізора (фармацевта) та алгоритму фармацевтичної опіки під час лікування захворювань завдає прямої загрози здоров'ю та життю пацієнта. А в контексті наведених прикладів і з погляду цивільно-правової характеристики відповідальність за заподіяну шкоду буде саме деліктною (позадовірною) в фармацевтичній практиці.

Досліджуючи питання обов'язкового виконання вимог протоколів, випадків порушення цих вимог або взагалі невиконання алгоритму фармацевтичної опіки, на нашу думку, слід визначитися з правовим статусом цього документа та характеристикою його норм в аспекті обов'язкового виконання аптечними закладами та їхніми працівниками.

З теорії права відомо, що за методом правового регулювання розрізняють імперативні та диспозитивні норми права. Імперативні норми передбачають категоричні розпорядження, коли суб'єкти не мають права відступати від визначеної поведінки та не мають права змінювати такі приписи. Приклад імперативної норми у фармацевтичному праві – частина перша статті 10 Закону України «Про лікарські засоби», що дозволяє виробництво ЛЗ фізичними або юридичними особами тільки на підставі ліцензії,

що видається в порядку, встановленому законодавством. Відповідно, порушення імперативних норм спричиняє юридичну відповідальність.

Диспозитивною є норма, що вказує певний варіант поведінки, але дає змогу суб'єкту самому обрати бажаний варіант дій. Такі норми мають рекомендаційний характер, адже демонструють варіанти бажаної з боку держави поведінки суб'єктів. Вибір тієї чи іншої моделі поведінки в цьому випадку є правом суб'єкта та не спричиняє відповідальність.

Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки під час симптоматичного лікування захворювань зафіксований у відповідних протоколах, що затверджені наказом МОЗ від 11.10.2013 р. № 875 [17]. Пунктом другим наказу керівникам аптечних закладів рекомендовано використовувати у практичній діяльності протоколи провізора (фармацевта) як інформаційний посібник. Термін «рекомендувати» (синоніми – радити, пропонувати [18]) за змістом не несе імперативного припису, обов'язкової вимоги держави щодо підконтрольного суб'єкта. Навпаки, такий термін робить легальною поведінку при обох варіантах поведінки, яку обере суб'єкт, – прийняти рекомендації чи не враховувати. Отже, з погляду формальної логіки, відповідальність до аптечних закладів, які не дотримались рекомендацій, що містяться у п. 2. наказу № 875, не застосовується.

Один зі спеціальних принципів нормотворчості – системна погодженість, тобто узгодження ухваленого нормативно-правового акта з чинними, зокрема з міжнародно-правовими актами. Із цих позицій редакція п. 2 наказу № 875 є не зовсім коректною.

Так, 29 березня 2002 р. підписано наказ МОЗ № 117, яким затверджено Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників – Випуск 78, «Охорона здоров'я». Довідник – нормативний документ, обов'язковий із питань управління персоналом на підприємствах, в установах, організаціях усіх форм власності та видів економічної діяльності. Довідник є основою для розроблення посадових інструкцій працівникам, які закріплюють їхні обов'язки, права та відповідальність. Отже, в аспекті трудового права положення, що містяться в довіднику, обов'язкові для виконання роботодавцями та працівниками. У розділі «Професіонали в галузі фармації» Довідника № 78 одним з основних обов'язків провізора визначено забезпечення належної фармацевтичної опіки хворих під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів.

Щодо фармацевта, то в розділі «Фахівці» Довідника № 78 обов'язком визначено прийняття та реалізацію ЛЗ, що підлягають відпуску без рецептів згідно з чинним законодавством. Безумовно, до чинного законодавства у цьому випадку належить наказ № 785, а тому його вимоги також обов'язкові для виконання фармацевтами.

Отже, вимоги наказу № 875, яким встановлено алгоритм фармацевтичної опіки, обов'язковий для виконання ФФ, а в разі неналежного виконання або невиконання вимог цього наказу, які потягли за собою шкоду для життя



та/або здоров'я пацієнта, для порушників настає деліктна цивільно-правова відповідальність. До особливостей деліктної цивільно-правової відповідальності у фармацевтичному секторі належить передусім імперативність норм, за якими відшкодовується заподіяна шкода та неможливість відійти від положень названих норм (на відміну від договірної відповідальності). Так, ст. 1195 містить імперативні приписи щодо обсягу та змісту відшкодування особою, яка завдала шкоди каліцтвом або іншим ушкодженням здоров'я потерпілій особі. Друга особливість деліктної цивільно-правової відповідальності у фармацевтичному секторі – відхід від принципу персоналізації юридичної відповідальності, адже за ст. 1172 ЦКУ, юридична або фізична особа відшкодовує шкоду, завдану їхнім працівником під час виконання ним своїх трудових (службових) обов'язків. Третя особливість деліктної відповідальності у фармацевтичному секторі – можливість настання відповідальності без вини особи, яка заподіяла шкоди. У цьому випадку з позицій цивільного права наголошуємо на визначенні окремих груп ЛЗ як джерела підвищеної небезпеки, відповідно, відшкодування такої шкоди відбувається за ст. 1177 ЦКУ.

Слід зазначити: питання щодо визначення ЛЗ як джерела підвищеної небезпеки є доволі суперечливим, тому потрібне продовження дискусії з цієї проблеми. Виходимо з того, що ЦКУ у ст. 1187 передбачений невичерпний перелік видів діяльності, що є джерелом підвищеної небезпеки. Позиція законодавця цілком зрозуміла, адже реалії технологічного та науково-промислового сьогодення свідчать про появу нових об'єктів і надскладних технологій, взаємодія з якими, виробництво та реалізація котрих можуть мати потенційну загрозу заподіяння шкоди для споживача, навіть у разі дотримання всіх передбачених норм безпеки. Чи стосується це сфери обігу ЛЗ? Безумовно, так. Ми підтримуємо погляд таких авторів, як С. Б. Булеца, яка відзначає, що шкода, заподіяна сильнодіючими ЛЗ (морфій, кокаїн тощо), відповідно до ст. 1187 ЦК відшкодовується незалежно від вини [17]; С. В. Антонов, який як джерела підвищеної небезпеки у сфері медичної діяльності визначає сильнодіючі лікарські препарати [18]. Враховуючи, що порушена проблематика виходить за межі мети цієї статті, питання щодо цивільно-правового оцінювання ЛЗ як джерела підвищеної небезпеки будуть висвітлені в наступних публікаціях.

## Висновки

1. Цивільно-правова відповідальність – один із дієвих заходів забезпечення конституційного права громадян на доступні, безпечні та якісні ЛЗ.

2. З позицій цивільного права розрізняють договірну та недоговірну (деліктну) відповідальність у фармацевтичній сфері.

3. Визначення правового статусу ФФ як однієї з центральних фігур у сфері охорони необхідне для правильно-го визначення виду цивільно-правової відповідальності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Алексеев О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0003-4947-4998](https://orcid.org/0000-0003-4947-4998)

## Information about author:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Алексеев А. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. социальной медицины, общественного здоровья, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Грибанов В. П. Осуществление и защита гражданских прав. Москва : Статут, 2000. – 411 с.
- [2] Гражданское право : учебник. В 2 т. Т. 1 / под ред. Е. А. Суханова. Москва : БЕК, 1993. С. 172-173.
- [3] Микитин В. І. Теоретичні аспекти цивільно-правової відповідальності та підстави її виникнення. *Юриспруденція – актуальні проблеми і пути совершенствования* : монографія / [авт. кол. : Г. С. Заровнева, А. М. Иванов, А. Г. Корчагин и др.]. Одеса : КУПРИЕНКО СВ, 2013. С. 37-57.
- [4] Федорченко Н. В. Особливості цивільно-правової відповідальності сторін за порушення договірних зобов'язань з надання послуг. *Бюлетень Міністерства юстиції України*. 2015. № 5. С. 94-101.
- [5] Деревнін В. С. Цивільно-правова відповідальність: теоретичні аспекти. *Актуальні проблеми держави і права*. 2009. Вип. 51. С. 70-75.
- [6] Кантафарова І. С. Теоретичні основи цивільно-правової відповідальності в Україні : автореф. дис. д-ра юрид. наук: 12.00.03 / Інститут держави і права ім. В. М. Корецького НАН України. Київ, 2007. 36 с.
- [7] Майданик Р. А. Цивільно-правова відповідальність. *Юридична відповідальність: проблеми виключення та звільнення* / відп. ред. Ю. В. Баулін. Донецьк: ПП «ВД «Кальміус», 2013. С. 124.
- [8] Сенюта І. Я. Цивільно-правове регулювання відносин у сфері надання медичної допомоги: питання теорії і практики : монографія. Львів: Видавництво ЛОБФ «Медицина і право», 2018. 640 с.
- [9] Васильев С. В. Законодавче закріплення поняття «фармацевтична діяльність» як передумова підвищення ефективності державного управління в сфері обігу лікарських засобів. *Вісник Харківського національного університету внутрішніх справ*. 2011. № 4. С. 7-14.
- [10] Цивільний кодекс України : Закон України від 16.01.2003 № 435-IV. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15?lang=en#Text>
- [11] Про захист прав споживачів : Закон України від 12.05.1991 № 1023-XII. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/go/1023-12>
- [12] Сенюта І. Я. Цивільно-правова відповідальність у сфері надання медичної допомоги: окремі аспекти. *Офіційний бюлетень Національної асоціації адвокатів України*. 2019. № 7-8. С. 56-62.
- [13] Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради В. П. Черних. 3-те вид., переробл. і доповн. Київ : МОПІОН, 2016. 1952 с.
- [14] *Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг* (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) : Міжнародний документ від 01.01.2011. URL : [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897_009#Text)
- [15] Подвірна О. Проблемні питання визначення поняття та класифікації недоговірних зобов'язань у цивільному праві. *Юридичний вісник*. 2020. № 3. С. 226-232. <https://doi.org/10.32837/yuv.v0i3.1945>
- [16] Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) : Наказ МОЗ України від 11.10.2013 № 875. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0875282-13>
- [17] Булеца С. Д. Місце джерела підвищеної небезпеки при здійсненні медичної діяльності. *Адвокат*. 2012. № 3. С. 19-23.

[18] Антонов С. В. Цивільно-правова відповідальність за заподіяння шкоди здоров'ю при наданні платних медичних послуг : автореф. дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03 / Ін-т держави і права ім. Кофевського НАН України. Київ, 2006. 20 с.

dys. kand. yuryd. nauk [Civil liability for harm to health in the provision of paid medical services (Candidate's thesis)]. V. M. Koretsky Institute of State and Law of National Academy of Science of Ukraine. Kyiv. [in Ukrainian].

#### References

- [1] Gribanov, V. P. (2000). *Osushchestvleniye i zashchita grazhdanskikh prav* [Exercise and protection of civil rights]. Moscow: Statut. [in Russian].
- [2] Sukhanov, E. A. (Ed.). (2000). *Grazhdanskoye pravo*. T. 1 [Civil law (Vol. 1, pp. 172-173)]. Moscow: BEK. [in Russian].
- [3] Mykytyn, V. I. (2013). Teoretychni aspekty tsyvilno-pravovoi vidpovidalnosti ta pidstavy yii vynyknennia. In *Jurisprudence – actual problems and ways of improvement*: monograph (pp. 37-57). Odessa: Kuprienko SV. [in Ukrainian].
- [4] Fedorchenko, N. V. (2015). Osoblyvosti tsyvilno-pravovoi vidpovidalnosti storin za porushennia dohovirnykh zoboviazan z nadannia posluh [Features civil liability parties for breach of contractual obligations to provide services]. *Biuletyn Ministerstva yustytzii Ukrainy*, (5), 94-101. [in Ukrainian].
- [5] Derevnin, V. S. (2009). Tsyvilno-pravova vidpovidalnist: teoretychni aspekty [Civil Responsibility: Theoretical Aspects]. *Aktualni problemy derzhavy i prava*, 51, 70-75. [in Ukrainian].
- [6] Kanzarova I. S. (2007). *Teoretychni osnovy tsyvilno-pravovoi vidpovidalnosti v Ukraini*: avtoref. dys. d-ra yuryd. nauk [Theoretical fundamentals of civil responsibility in Ukraine (Doctorals thesis)]. V. M. Koretsky Institute of State and Law of National Academy of Science of Ukraine. Kyiv. [in Ukrainian].
- [7] Maydanyk, R. A. (2013). Tsyvilno-pravova vidpovidalnist [Civil liability]. In Yu. V. Baulin (Ed.), *Legal liability: problems of exclusion and dismissal* (p. 124). Donetsk: PP «VD «Kalmius». [in Ukrainian].
- [8] Seniuta I. Ya. (2018). *Tsyvilno-pravove rehuliuвання vidnosyn u sferi nadannia medychnoi dopomohy: pytannia teorii i praktyky*: monohrafiya [Civil law regulation of relations in the field of medical care: questions of theory and practice]. Lviv: Medytsyna i pravo. [in Ukrainian].
- [9] Vasyliiev, S. V. (2011). Zakonodavche zakriplennia ponyattia «farmatsevtichna diialnist» yak peredumova pidvyshchennia efektyvnosti derzhavnoho upravlinnia v sferi obihu likarskykh zasobiv [Legislative consolidation of the concept of «pharmaceutical activity» as a prerequisite for improving the efficiency of public administration in the field of medicines]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu vnutrishnikh sprav*, (4), 7-14. [in Ukrainian].
- [10] Verkhovna Rada of Ukraine. (2003, January 16). *Tsyvilnyi kodeks Ukrainy* [The Civil Code of Ukraine (No. 435-IV)]. [in Ukrainian]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15#Text>
- [11] Verkhovna Rada of Ukraine. (1991, May 12). *Pro zakhyst prav spozhyvachiv*. Nakaz vid 12.05.1991 No1023-XII [On Consumer Rights Protection (No1023-XII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1023-12#Text>
- [12] Senyuta, I. Ya. (2019). Tsyvilno-pravova vidpovidalnist u sferi nadannia medychnoi dopomohy: okremi aspekty [Civil liability in the field of medical care: some aspects]. *Ofitsiyni biuletyn Natsionalnoi asotsiatsii advokativ Ukrainy*, (7-8), 56-62. [in Ukrainian].
- [13] Chernykh, V. P. (Ed.). (2016). *Farmatsevtichna entsyklopediia* [Pharmaceutical encyclopedia (3rd ed.)]. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
- [14] Verkhovna Rada of Ukraine. (2011, January 1). *Nalezha aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh* (Spilna nastanova MFF/VOOZ z NAP) [Good pharmacy practice: Quality standards for pharmacy services]. [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897_009#Text)
- [15] Podvirna, O. (2020). Problemni pytannia vyznachennya poniattia ta klasyfikatsii nedohovirnykh zoboviazan u tsyvilnomu prav [Problems of definition of the concept and classification of non-contractual obligations in civil law]. *Yurydychnyi visnyk*, (3), 226-232. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32837/yuv.v0i3.1945>
- [16] Ministry of Health of Ukraine. (2013, October 11). *Pro zatverdzhennia protokoliv provizora (farmatsevt)* : Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.10.2013 No. 875 [About the statement of protocols of the pharmacist (pharmacist) (No. 875)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0875282-13?lang=en#Text>
- [17] Bouletsa, C. (2012). Mistse dzherela pidvyshchenoi nebezpeky pry zdiisnenni medychnoi diialnosti [Place of a source of promoted danger during the conducting of medical activity]. *Advokat*, (3), 19-23. [in Ukrainian].
- [18] Antonov S. V. (2006). *Tsyvilno-pravova vidpovidalnist za zapodiyannya shkody zdoroviu pry nadanni platnykh medychnykh posluh*. Avtoref.



## Research of ethics and deontological aspects in pharmacies

T. P. Zarichna<sup>ID</sup> A,D,C, T. S. Brytanova<sup>ID</sup> \*D,E,F, T. S. Raikova<sup>ID</sup> C,D, T. A. Chornii<sup>B</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

**The aim of the study** was to study the ethical and deontological aspects related to the professional activities of pharmacists.

**Materials and methods.** To achieve the goal of the study, an analysis of scientific sources on ethical and deontological issues related to the professional activities of pharmacists (pharmacists) was carried. During the research, the methods of information search, systematization, comparison, and generalization, as well as sociological research methods were used. The object of the study was the results of questionnaires and interviews of visitors and employees of pharmacy chains of KP "Prymula"; pharmacy chains that are part of the company "Apteka-Mahnoliia": Pharmacy ANC, Kopyika and pharmacies of the social project "Blahodiia"; pharmacy chains that are part of the company Med-service. Descriptive statistics methods were used to present the obtained data. To determine the significance of individual factors (Wij), obtained because of the questionnaire are listed to the corresponding specific weight of the component.

**Results.** The systematization of the following factors: which determine the quality of service; related to the purchase of drugs (medicines); which determine the priority of qualities of pharmacies; determining the relationship between a pharmacist and a doctor. It was found that the most negative impact on pharmacy visitors, from the point of view of consumers, was the inattention of the pharmacist, his mistakes, irritability, rudeness, incompetence, as well as the high price of drugs, queues, and slow service. From the point of view of pharmacists, pharmacy visitors were most negatively affected by rudeness, incompetence of pharmacy employees, irritability, the price of drugs, the range of drugs, the presence of queues, and slow service. The results of the assessment of the parameters that determine the relationship between the pharmacist and the doctor showed that, in general, pharmacists maintain the authority of the doctor in the eyes of visitors and, along with the latter, carry out educational work among the population. However, a fifth of respondents assume the functions of a doctor, which is completely unacceptable. Using the technology of sociological survey, the analysis was carried out and, based on ranking, the leading rational and emotional factors that form loyalty for certain segments of the professional activity of pharmacies using ethical and deontological principles were identified.

**Conclusions.** The systematization of the following factors: which determine the quality of service; related to the purchase of drugs that cause dissatisfaction; which determine the dissatisfaction of visitors to pharmacies; which determine the priority of qualities of pharmacies; determining the relationship between pharmacist and doctor. Using the technology of sociological survey, the analysis was carried out and, based on ranking, the leading rational and emotional factors that form loyalty for certain segments of the professional activity of pharmacies using ethical and deontological principles were identified. It is established that the views on consumer dissatisfaction with visiting pharmacies differ insignificantly from the views of pharmacists. Pharmacist visitors are most negatively affected by the inattention and rudeness of the pharmacist, the high price of drugs, the presence of queues and slow service. It is established that, in general, pharmacists maintain the authority of the doctor in the eyes of visitors and, along with the latter, conduct educational work among the population.

**Key words:** market, consumer, client, loyalty.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 259–264**

### Дослідження етико-деонтологічних аспектів в аптечних закладах

Т. П. Зарічна, Т. С. Британова, Т. С. Райкова, Т. А. Чорній

**Мета роботи** – вивчення етико-деонтологічних аспектів, що пов'язані з професійною діяльністю провізорів (фармацевтів).

**Матеріали та методи.** Для досягнення мети дослідження проаналізували наукові джерела з етико-деонтологічних питань, що пов'язані з професійною діяльністю провізорів (фармацевтів). Протягом дослідження використали методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння та узагальнення, а також соціологічні. Об'єкт дослідження – результати анкетування та інтерв'ювання відвідувачів і працівників аптечної мережі КП «Примула»; аптечних мереж, які входять в компанію ТОВ «Аптека-Магнолія» («Аптека АНЦ», «Копійка») й аптеки соціального проєкту «Благодія»; аптечних мереж, що входять у компанію «Мед-сервіс». Для наведення результатів використовували методи описової статистики. Для визначення значущості окремих факторів (Wij), що отримані в результаті анкетування, їхні оцінки перерахували у відповідну питому вагу компоненти.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/232969>

UDC 615.12-029:174]-047.37

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.232969](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232969)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 259–264**

**Key words:** market, consumer, client, loyalty.

\*E-mail: [goculyats@gmail.com](mailto:goculyats@gmail.com)

Received: 26.03.2021 // Revised: 30.04.2021 // Accepted: 05.05.2021

**Результати.** Систематизували такі фактори: ті, що визначають якість обслуговування; які пов'язані з купівлею лікарських засобів (ЛЗ); котрі визначають пріоритетні якості роботи аптечних закладів; що впливають на відносини провізора та лікаря. Найбільш негативно на відвідувачів аптек, на думку споживачів, впливають неухважність провізора, його помилки, дратівливість, грубість, некомпетентність, а також висока ціна ЛЗ, наявність черг і повільне обслуговування. На думку провізорів (фармацевтів), найбільш негативно на відвідувачів аптек впливають грубість, некомпетентність співробітників аптек, дратівливість, ціна на ЛЗ, асортимент ЛЗ, наявність черг і повільне обслуговування.

Результати оцінювання параметрів, що визначають взаємини провізора та лікаря, показали: загалом провізори підтримують авторитет лікарів в очах відвідувачів і поряд із ними провадять просвітницьку роботу серед населення. Але п'ята частина опитаних бере на себе функції лікаря, що абсолютно неприпустимо. Використовуючи технології соціологічного опитування, здійснили аналіз, за результатами ранжування визначили провідні раціональні та емоційні фактори, що формують лояльність для окремих сегментів професійної діяльності аптечних закладів із використанням етико-деонтологічних принципів.

**Висновки.** Здійснили систематизацію факторів: ті, що визначають якість обслуговування; які пов'язані з купівлею ЛЗ; що визначають пріоритетні якості роботи аптечних закладів; що впливають на взаємини провізора та лікаря. З використанням технології соціологічного опитування проаналізували і за результатами ранжування визначили провідні раціональні й емоційні фактори, що формують лояльність для окремих сегментів професійної діяльності аптечних закладів з використанням етико-деонтологічних принципів.

Встановили: погляди щодо невдоволення споживачів відвідуванням аптечних закладів відрізняються несуттєво від поглядів провізорів (фармацевтів). Найбільш негативно на відвідувачів аптек впливають неухважність і грубість провізора, висока ціна ЛЗ, наявність черг і повільне обслуговування. Загалом провізори підтримують авторитет лікарів в очах відвідувачів і поряд із ними провадять просвітницьку роботу серед населення.

**Ключові слова:** ринок, споживач, клієнт, лояльність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 259–264**

### Исследование этико-деонтологических аспектов в аптечных учреждениях

Т. П. Заричная, Т. С. Британова, Т. С. Райкова, Т. А. Черный

**Цель работы** – изучение этико-деонтологических аспектов, связанных с профессиональной деятельностью провизоров (фармацевтов).

**Материалы и методы.** Для достижения цели исследования проведен анализ научных источников по этико-деонтологическим вопросам, связанных с профессиональной деятельностью провизоров (фармацевтов). В течение исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, сравнения и обобщения, а также социологические. Объект исследования – результаты анкетирования и интервьюирования посетителей и работников аптечной сети КП «Примула»; аптечных сетей, которые входят в компанию ООО «Аптека-Магнолия» («Аптека АНЦ», «Копейка»), а также аптеки социального проекта «Благодия»; аптечных сетей, которые входят в компанию «Мед-сервис». Для представления результатов использовали методы описательной статистики. Для определения значимости отдельных факторов ( $W_{ij}$ ), полученных в результате анкетирования, их оценки пересчитаны в соответствующий удельный вес компоненты.

**Результаты.** Систематизировали такие факторы: определяющие качество обслуживания; связанные с покупкой лекарственных средств (ЛС); определяющие приоритетные качества работы аптечных учреждений; определяющие взаимоотношения провизора и врача. Наиболее негативно на посетителей аптек, с точки зрения потребителей, влияют невнимательность провизора, его ошибки, раздражительность, грубость, некомпетентность, а также высокая цена ЛС, наличие очередей и медленное обслуживание. С точки зрения провизоров (фармацевтов), наиболее негативно на посетителей аптек влияют грубость, некомпетентность, раздражительность провизоров (фармацевтов), цена на ЛС, асортимент ЛС, наличие очередей и медленное обслуживание.

Результаты оценки параметров, определяющих взаимоотношения провизора и врача, показали: в целом провизоры поддерживают авторитет врачей в глазах посетителей и наряду с ними проводят просветительскую работу среди населения. Вместе с тем пятая часть опрошенных берет на себя функции врача, что абсолютно недопустимо.

С использованием технологии социологического опроса проведён анализ, на основе ранжирования определены ведущие рациональные и эмоциональные факторы, формирующие лояльность для отдельных сегментов профессиональной деятельности аптечных учреждений с использованием этико-деонтологических принципов.

**Выводы.** Осуществлена систематизация факторов: определяющие качество обслуживания; связанные с покупкой ЛС; вызывающие недовольство посетителей аптек; определяющие приоритетные качества работы аптечных учреждений; определяющие взаимоотношения провизора и врача. С использованием технологии социологического опроса проведен анализ и на основе ранжирования установлены ведущие рациональные и эмоциональные факторы, формирующие лояльность для отдельных сегментов профессиональной деятельности аптечных учреждений с использованием этико-деонтологических принципов.

Отмечено, что взгляды потребителей относительно недовольства от посещения аптек несущественно отличаются от взглядов провизоров (фармацевтов). Наиболее негативно влияют на посетителей аптек невнимательность и грубость провизора, высокая цена ЛС, наличие очередей и медленное обслуживание. В целом провизоры поддерживают авторитет врачей в глазах посетителей и вместе с ними проводят просветительскую работу среди населения.

**Ключевые слова:** рынок, потребитель, клиент, лояльность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 259–264**



The main task of the pharmacy is to provide highly qualified timely medical care to the population with a high culture of service. To perform this task, it is necessary to organize the work of the pharmacy in accordance with current standards, to ensure compliance with legislation governing the work of pharmacies, to strictly adhere to ethical and deontological principles [1–3,7–9].

In our country, the ethical standards of conduct of both medical and pharmaceutical workers coincide with legal requirements and are supported by laws and regulations. The main approaches to solving this problem are set out in the Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care. Section X “Medical and pharmaceutical activities” contains articles that regulate the rights, duties, and responsibilities of medical and pharmaceutical workers in their professional activities [4].

The main ethical document is the Code of Ethics of pharmaceutical workers of Ukraine. The Code of Ethics for Pharmaceutical Workers of Ukraine is based on the Code of Pharmacists adopted in 1997 by the Council of the International Pharmaceutical Association and approved by the WHO. The International Code of Ethics and Recommendations of this Code contain 9 basic principles that govern the relationship between the pharmacist, the patient, the healthcare professional, and colleagues. The professional ethics of a pharmaceutical worker is based on the principles of legality, competence, objectivity and honesty, partnership and independence, confidentiality, and individual approach to each citizen. The Code aims to protect the dignity and human right to health care and sets out ethical standards of professional conduct and responsibility that should serve as a model guide for pharmaceutical chemists and pharmacists in their dealings with society in the context of market relations as the pharmaceutical profession grows and becomes more important. It should promote the formation of trust in the professional activities of pharmaceutical chemists and pharmacists, increase the status and image of these professions in society [5].

## Aim

The aim of the study was to study the ethical and deontological aspects related to the professional activities of pharmacists.

**Table 1.** Parameters that determine the quality of service

From the point of view of visitors to pharmacies			From the point of view of pharmacists		
Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)	Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)
Pharmacist's inattention	1	1.00	Brutality	1	1.00
Pharmacist's errors	2	0.92	Incompetence	2	0.83
Irritability	3	0.50	Irritability	3	0.78
Brutality	4	0.42	Pharmacist inattention	4	0.56
Incompetence	5	0.30	Pharmacist's mistakes	5	0.44
Untidy appearance	6	0.10	Untidy appearance	6	0.22

## Materials and methods

To achieve the goal of the study, an analysis of scientific sources on ethical and deontological issues related to the professional activities of pharmacists (pharmaceutical chemists). During the research the methods of information search, systematization, comparison, and generalization, as well as sociological research methods were used. The object of the study was the results of questionnaires and interviews of visitors and employees of pharmacy chains of KP “Prymula”; pharmacy chains that are part of the company “Pharmacy-Mahnoliia”: Pharmacy ANC, Kopiika and pharmacies of the social project “Blahodiia”; pharmacy chains that are part of the company Med-service.

Descriptive statistics methods were used to present the obtained data. To determine the significance of individual factors (Wij), obtained because of the questionnaire are listed to the corresponding specific weight of the component. To do this, the answers for each factor were summarized. The factor with the highest score was taken as “1”. The significance of other factors is calculated as the ratio of the sum of responses to the parameter that received the maximum score. To determine the rating of factors that shape consumer satisfaction with the work of pharmacists (pharmaceutical chemists) conducted additional studies to assess the significance of factors influencing consumer choice [6].

## Results

The following factors were selected for this study:

- Consumer dissatisfaction with the quality of service (*Table 1*).
- Consumer dissatisfaction with the organization of pharmacies (*Table 2*).
- Dissatisfaction of consumers associated with the purchase of drugs (*Table 3*).
- Priority qualities of pharmacies (*Table 4*).
- Parameters that determine the relationship between the pharmacist and the doctor (*Table 5*).

## Discussion

*Table 1* shows that the most negative effect on pharmacy visitors is the inattention of the pharmacist (Wij = 1.00), his

**Table 2.** Parameters of the organization of work of drugstores causing dissatisfaction

From the point of view of visitors to pharmacies			From the point of view of pharmacists		
Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)	Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)
The presence of the queue	1	1.00	Slow maintenance	1	1.00
Obsessive advertising	2	0.48	The presence of the queue	2	0.94
Slow maintenance	3	0.44	No money exchange	3	0.52
No money exchange	4	0.24	Obsessive advertising	4	0.32
Inconvenient location of the product in the window	5	0.12	Lack of space for rest	5	0.13
Small area of the trading hall	6	0.08	Small area of the trading hall	6	0.10
Unsuccessful design of the trading hall	6	0.08	Inconvenient location of the product in the window	6	0.10
Lack of space for rest	7	0.04	Unsuccessful design of the trading hall	7	0.06

**Table 3.** Options related to the purchase of drugs that cause dissatisfaction

From the point of view of visitors to pharmacies			From the point of view of pharmacists		
Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)	Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)
The price of drugs	1	1.00	The price of drugs	1	1.00
Assortment of drugs	2	0.28	Assortment of drugs	2	0.40
Low quality of drugs	3	0.22	Impossibility to return released drugs	3	0.30
Price mismatch in the shop window and in the check	4	0.09	Price mismatch in the shop window and in the check	4	0.23
Impossibility to return released drugs	5	0.06	Unsatisfactory quality of drugs	5	0.13
Inconvenient dosage form of drugs	5	0.06	Inconvenient dosage form of drugs	6	0.08
Inconvenient dosing of drugs	5	0.06	Inconvenient dosing of drugs	7	0.00

**Table 4.** Parameters that characterize the quality of pharmacy operations

Factors	Rank	Specific weight of components (Wij)
Service culture	1	1.00
The atmosphere of the trading hall	2	0.98
Assortment of drugs	3	0.97
Highly qualified staff	4	0.96
Overall satisfaction with visiting the pharmacy	6	0.94
Location of the pharmacy	7	0.93
The location of the drug in the window	8	0.91
Affordable price	9	0.85
Availability of loyalty programs	10	0.84

**Table 5.** The results of the evaluation of the parameters that determine the relationship between the pharmacist and the doctor

Factors	Positive answer, %	Negative answer, %
Pharmacist's support of the doctor's authority in the eyes of visitors	93.3	6.7
Performing the functions of a doctor by a pharmacist	20.0	80.0
Pharmacist's remarks to the doctor in the presence of visitors	13.3	86.7
Consultation of doctors on the selection and appointment of drugs	35.6	64.4
Collaboration with physicians to determine pharmacological standards for the treatment of formulary lists	13.3	86.7
Conducting educational work among the population on the use of over-the-counter drugs	44.4	55.6

mistakes ( $W_{ij} = 0.92$ ), irritability ( $W_{ij} = 0.50$ ), rudeness ( $W_{ij} = 0.42$ ), incompetence ( $W_{ij} = 0.30$ ). The appearance of the pharmacist does not matter to visitors.

From the point of view of pharmacists, pharmaceutical chemists are most negatively affected by rudeness ( $W_{ij} = 1.00$ ), incompetence of pharmacy employees ( $W_{ij} = 0.83$ ), irritability ( $W_{ij} = 0.78$ ). The least attention is paid to the appearance of the pharmacist (pharmacist) ( $W_{ij} = 0.22$ ), his mistakes ( $W_{ij} = 0.44$ ).

The results of the factor assessment of the pharmacy organization that negatively affect the visitors of the pharmacy showed that the visitors of the pharmacies are most annoyed by the presence of queues ( $W_{ij} = 1.00$ ), intrusive advertising ( $W_{ij} = 0.48$ ), slow service ( $W_{ij} = 0.44$ ). There is almost no attention to the lack of a place to rest ( $W_{ij} = 0.04$ ).

Pharmacists (pharmaceutical chemists) believe that in the organization of the pharmacy consumers are most annoyed by: slow service ( $W_{ij} = 1.00$ ), queues ( $W_{ij} = 0.94$ ), lack of exchange ( $W_{ij} = 0.52$ ). Unsuccessful design of the trading hall ( $W_{ij} = 0.06$ ), inconvenient location of goods in the shop window ( $W_{ij} = 0.10$ ), small area of the trade hall ( $W_{ij} = 0.10$ ), lack of space for rest ( $W_{ij} = 0.13$ ) have value (Table 2).

Analysis of the reasons related to the purchase of drugs that cause dissatisfaction showed that the most negative impact on visitors to pharmacies is the high price ( $W_{ij} = 1.00$ ), insufficient range ( $W_{ij} = 0.28$ ), low quality ( $W_{ij} = 0.22$ ).

Practically they do not pay attention to the impossibility of returning the released drugs in accordance with the law, inconvenient dosage forms, inconvenient dosage of drugs ( $W_{ij} = 0.06$ ).

The assessment of the views of pharmacists (pharmaceutical chemists) showed that the high price ( $W_{ij} = 1.00$ ) and insufficient range of medicines ( $W_{ij} = 0.40$ ), the impossibility of returning the goods in accordance with the law ( $W_{ij} = 0.30$ ) irritates pharmacy visitors and causes their dissatisfaction (Table 3).

Next, the priority qualities of the work of pharmacies were identified (Table 4). It was found that the most important criteria for pharmacy visitors are: service culture ( $W_{ij} = 1.00$ ), the atmosphere of the trading hall ( $W_{ij} = 0.98$ ), the range of drugs ( $W_{ij} = 0.97$ ), highly qualified staff ( $W_{ij} = 0.96$ ). The presence of loyalty programs ( $W_{ij} = 0.84$ ) is almost irrelevant.

An important element of pharmaceutical ethics and deontology are the moral rules governing the relationship between pharmacists and physicians, which must be based on the principles of humanism and a high awareness of their social duty.

The main thing in the relationship between medical and pharmaceutical workers is a common goal – to preserve the health and well-being of patients. At the same time the doctor bears the load associated with the diagnosis and prescription of drugs. Therefore, the doctor and the pharmacist should work as colleagues, respect each other's experience and knowledge.

The results of the assessment of the parameters that determine the relationship between the pharmacist and the doctor

showed that, in general, pharmacists maintain the authority of the doctor in the eyes of visitors and, along with the latter, carry out educational work among the population. However, one-fifth of respondents assume the functions of a doctor, which is completely unacceptable. In addition, pharmacists make remarks to the doctor in the presence of the patient, which does not meet ethical and deontological standards. It should be noted that joint work with physicians to determine pharmacological standards for the treatment of formulary lists is not active enough (Table 5).

## Conclusions

1. The systematization of the main factors: which determine the quality of service; related to the purchase of drugs that cause dissatisfaction; which determine the dissatisfaction of visitors to pharmacies; which determine the priority qualities of pharmacies; determining the relationship between a pharmacist and a doctor.

2. Using the technology of sociological survey, the analysis was conducted and, based on ranking, the leading rational and emotional factors that form loyalty for certain segments of the professional activity of pharmacies using ethical and deontological principles were identified.

3. It is established that the views on consumer dissatisfaction with visiting pharmacies differ insignificantly from the views of pharmacists. Pharmacy visitors are most negatively affected by the pharmacist's inattention and rudeness, the high price of drugs, the presence of queues, and slow service.

4. It is established that, in general, pharmacists maintain the authority of the doctor in the eyes of visitors and, along with the latter, conduct educational work among the population.

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

### Information about author:

Zarichna T. P., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [000-0002-3711-4453](https://orcid.org/000-0002-3711-4453)

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)

Raikova T. S., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7541-4003](https://orcid.org/0000-0001-7541-4003)

Chornii T. A., pharmacist-inter, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Відомості про авторів:

Зарічна Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Чорний Т. А., провізор-інтерн, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Заричная Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черный Т. А., провизор-интерн, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

---

#### References

- [1] Maliy, V. V., Safiulina, Z. R., Kobets, M. M., & Samborskiy, O. S. (2017). *Etyka ta deontolohiia u farmatsii* [Ethics and deontology in pharmacy]. Kharkiv: NFAU: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
- [2] Kotvitska, A. A., Surikova, I. O., & Gavrysh, N. B. (2015). Doslidzhennia vprovadzhennia etychnoho kodeksu farmatsevtichnykh pratsivnykiv Ukrainy u praktychnu diialnist [The study of introduction of the ethics code of pharmacists of Ukraine in to the practical activity]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 1(1), 45-52. [in Ukrainian].
- [3] Tkachenko, N. O. (2018). Vprovadzhennia kontseptsii sotsialnoi vidpovidalnosti v diialnist farmatsevtichnykh orhanizatsii [Introduction of the concept of social responsibility in the activity of pharmaceutical organizations]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(2), 238-243. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133498>
- [4] Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, November 19). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia*. Zakon Ukrainy vid 19.11.1992 No. 2801-XII [Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (No. 2801-XII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
- [5] Ministry of Health of Ukraine. (2010). *Etychnyi kodeks farmatsevtichnykh pratsivnykiv Ukrainy* [Code of Ethics for Pharmaceutical Workers of Ukraine]. [in Ukrainian]. <http://nuph.edu.ua/etichnijj-kodex-farmaceutichnih-prac/>
- [6] Larka, M. I., Miroshnyk, M. V., Anokhin, V. A., & Oliinyk, I. S. (2013). Suchasni tendentsii ta problemy rozvytku prohram loialnosti na spozhyvchomu rynku [Current trends and problems in the development of loyalty programs in the consumer market]. *Visnyk Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu "Kharkivskiy politekhnichnyi instytut"*, (66), 129-137. [in Ukrainian].
- [7] Molodozhonova, O. O., & Bushueva, I. V. (2013). Peredumovy formuvannia modeli upravlinnia loialnistiu u farmatsevtichnomu pidpriemstvi [Preconditions of forming of loyalty management model in pharmaceutical institution]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 98-100. [in Ukrainian].
- [8] Esmalipour, R., & Parsa, M. (2017). The Conflict of Interest in Pharmacy Practice. *Medical Ethics and History of Medicine*, 10(1), 1-17. <http://ijme.tums.ac.ir/article-1-5885-en.html>
- [9] Hotsulia, A. S., Postol, N. A., Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., & Shchvets, V. M. (2010). Vykladannia etyky ta deontolohii u farmatsii [Teaching ethics and deontology in pharmacy]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny – Urgent Problems of Modern Medicine*, (4), 175-177. [in Ukrainian].