



Synthesis and properties of some 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles

S. O. Fedotov^{ID}^{A,D}, A. S. Hotsulia^{ID}^{*A,C}, O. I. Panasenko^{ID}^{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

Pyrazole and 1,2,4-triazole derivatives play an important strategic role in modern medicine and pharmacy. This fact is due to the significant possibilities of chemical modification and significant pharmacological potential among the derivatives of these heterocycles. The introduction of 1,2,4-triazole and pyrazole fragments into the structure of new substances allows to influence the formation of a certain type of activity. The structural combination of these heterocycles in one molecule increases the likelihood of interaction with various biological targets. At the same time, the creation of condensed systems involving 1,2,4-triazole is undoubtedly scientifically attractive and promising.

The aim of the research was to study the conditions for obtaining 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and studying the properties of these compounds.

Materials and methods. The first stage of the synthetic part of the work involved the use of diethyl oxalate and 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one with the participation of sodium hydride in toluene. The obtained ethyl 4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-ethanoate in the next step was used in the process of conversion into ethyl 5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carboxylate with the participation of hydrazine hydrate. Further modification of the molecule was the stepwise formation of the structure of 4-amino-5-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. The next stage of the work involved the interaction with carboxylic acids in the environment of phosphorus oxychloride. To determine the composition and identify the structure of the isolated substances, ¹H NMR and infrared spectra were recorded, as well as qualitative and quantitative indicators of the elemental composition of the synthesized structures were obtained. The individual nature of the presence of substances and the degree of their purity were determined using high performance liquid chromatography.

Results. Synthesis of 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles was performed and optimal conditions were determined the process of obtaining these substances. The structure of the products of chemical transformation was confirmed and the results of the study of physical properties were recorded. The results of docking studies allowed to confirm the prospects of the chosen direction of synthetic transformations, which ultimately allowed to determine the biological potential of the obtained compounds. The model enzyme was 14- α -demethylase lanosterol (code 3LD6), information on which was used from the database of the Protein Structures Database (PDB).

Conclusions. As a result of the molecular docking, data were obtained that form an idea of a certain level of probability of the effect of synthesized compounds on the activity of 14 α -demethylase lanosterol, which justified the need for further study of antifungal activity.

Key words: 1,2,4-triazole, pyrazole, physicochemical properties, molecular docking.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 117–122

Синтез і властивості деяких 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко

Похідні піразолу та 1,2,4-тріазолу відіграють важливу стратегічну роль у сучасній медицині та фармації. Цей факт зумовлений істотними можливостями хімічної модифікації та значним фармакологічним потенціалом серед похідних цих гетероциклів. Введення в структуру нових речовин фрагментів 1,2,4-тріазолу та піразолу дає змогу вплинути на формування певного типу активності. Структурне поєднання цих гетероциклів в одній молекулі підвищує імовірність взаємодії з різними біологічними мішенями. Створення конденсованих систем за участю 1,2,4-тріазолу, безперечно, є науково привабливим і перспективним.

Мета роботи – дослідження умов одержання 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів і вивчення властивостей цих сполук.

Матеріали та методи. Перший етап синтетичної частини роботи передбачав використання діетилксалату та 1-(4-метоксифеніл)етан-1-ону за участю натрій гідриду в середовищі толуену. Одержаний етил-4-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-2-оксобут-3-етаноат на

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259227>

UDC 547.792/772.03/04.057

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259227](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259227)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 117–122

Key words: 1,2,4-triazole, pyrazole, physicochemical properties, molecular docking.

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

Received: 06.04.2022 // Revised: 05.05.2022 // Accepted: 10.05.2022

наступному етапі застосували в процесі перетворення на етил-5-(4-метоксифеніл)піразол-3-карбоксилат за участю гідазидів гідрату. Модифікація молекули надалі полягала в поетапному формуванню структури 4-аміно-5-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-іолу. Наступний етап роботи передбачав взаємодію з карбоновими кислотами в середовищі фосфор оксихлориду. Для встановлення складу й ідентифікації структури виділених речовин записали ^1H ЯМР та інфрачервоні спектри, а також одержали якісні та кількісні показники елементного складу синтезованих структур. Індивідуальний характер наявності речовин і ступінь їхньої чистоти визначили, використавши високоефективну рідинну хроматографію.

Результати. Здійснили синтез 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів і визначили оптимальні умови процесу одержання цих речовин. Будова продуктів хімічного перетворення підтверджена, результати дослідження фізичних властивостей зафіксовано. Результати докінгових досліджень дали підстави для підтвердження перспективності обраного напрямку синтезованих перетворень, це врешті дало змогу визначитись із біологічним потенціалом одержаних сполук. Модельний фермент – 14- α -деметилаза ланостеролу (код 3LD6), інформація щодо неї використана з бази Банку даних білкових структур (PDB).

Висновки. У результаті молекулярного докінгу отримали дані, що формують уявлення про певний рівень імовірності впливу синтезованих сполук на активність 14- α -деметилази ланостеролу. Це обґрунтовує необхідність продовження дослідження про-тригубової активності.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 117–122

The combination of different heterocyclic fragments with pharmacophore properties in one molecule makes it possible to use in practice the basic principles of the hybrid pharmacophore method for constructing molecules that are promising from the point of view of Pharmacology [1–9]. This approach allows you to achieve the necessary pharmacological effect, influence the indicators of toxicity and selectivity of action [10–15]. Recently, there has been an increased interest in the study of condensed heterocyclic systems. This fact is explained by the high probability of detecting highly active molecules among them [10,11].

An interesting area of work that allows us to obtain this result is the condensed system of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole in combination with pyrazole [10]. Thus, the preliminary results of the study of biological properties in a number of derivatives of this condensed heterocyclic system allow us to speak about the prospects and validity of the chosen direction of scientific research [10]. Among the confirmed types of activity are antitumor, antimicrobial, antidepressant, anticonvulsant, antiviral and others.

Aim

The aim of the work was to synthesize compounds in the series 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles.

Materials and methods

The synthetic part of the work is a step-by-step formation of target products of chemical transformation based on well-known methods of organic synthesis using available reagents and solvents with their additional purification.

The structure of all synthesized substances was proved using physical-chemical analysis methods. Modern analysis methods were used to establish the structure and confirm the purity of the obtained compounds. Melting points were set in open capillaries using “Stanford Research Systems Melting point Apparatus 100” (SRS, USA). Elemental analysis (C, H, N, S) was performed using an “Elementary vario EL cube” analyzer (Elementary Analysensysteme, Germany). IR spectra (in the fre-

quency range 4000–400 cm^{-1}) were obtained on the ALPHA-T module of the Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded on a Varian-Mercury 400 spectrometer using tetramethylsilane as an internal standard in a DMSO- d_6 solution. Chromato-mass spectra were obtained using an Agilent 1260 Infinity HPLC liquid chromatograph equipped with an Agilent 6120 spectrometer (electrospray ionization method (ESI)).

Molecular docking

The next stage of this work was the preliminary determination of substances with possible antifungal activity. For this purpose, molecular docking was performed [16–18]. The use of *in silico* methods makes it possible to preserve laboratory animals in the case of low affinity of the studied compounds to potential biotargets.

The molecular docking method is based on an approach to detecting molecules with affinity for a specific biological target and allows you to save laboratory animals. Macromolecules from the Protein Data Bank (PDB), namely a fragment of lanosterol-14 α -dimethylase (CYP51) in complex with fluconazole, were used as biological targets.

The choice of biological targets is determined by the literature data on the mechanism of action of antifungal agents.

The research methodology consisted of the following stages:

1) ligand preparation: construction of structural formulas of compounds using the program MarvinSketch 6.3.0 and their storage in mol format; generation of 3D structure of formulas of compounds-molecular modeling (Hyper Chem 8 program using the method of molecular mechanics MM+ and semi-empirical quantum mechanical method PM3 with the maximum number of cycles and Polak-Ribiere algorithm and saving molecules in PDB files); use AutoDockTools-1.5.6 to convert PDB to pdbqt files;

2) preparation of enzymes: removing water and ligand molecules from a file using the discovery Studio 4.0 software package and saving the enzyme in PDB format; using AutoDockTools-1.5.6 to convert the PDB enzyme to PDBQT files;

3) actual molecular docking: performing docking using the “Vina” program; data visualization using the Discovery Studio 4.0 program.

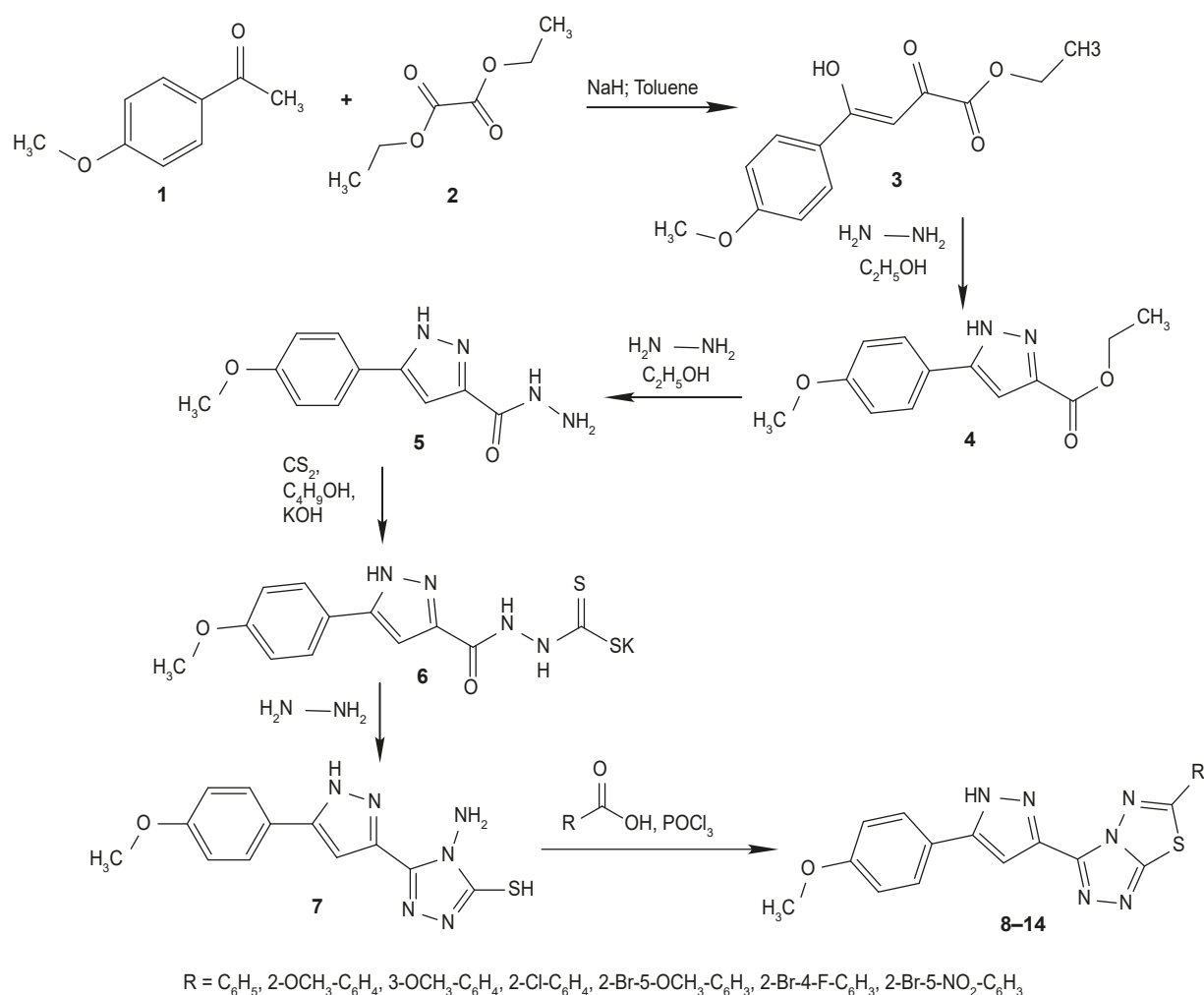


Fig. 1. Scheme of synthesis of 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles.

Results

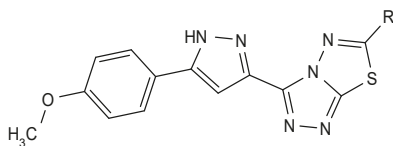
The first stage of work was to gradually form a pyrazole fragment. As a starting material, 1-(4-methoxyphenyl)ethane-1-one was used, which in the reaction of interaction with diethyl oxalate with the participation of sodium hydride in toluene formed ethyl 4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-ethanoate. The resulting diketoester was used in the reaction of interaction with hydrazine hydrate in an ethanol medium. As a result of this chemical interaction, ethyl 5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carboxylate was obtained. The next stage of work again involved hydrazinolysis. The resulting hydrazide then interacted with carbon disulfide in a 9 % potassium hydroxide solution in butane-1-ole. As a result, the structure of 4-amino-5-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol was formed.

The next stage of chemical transformation occurred with the participation of synthesized thiol and aromatic carboxylic acids in a phosphorus oxychloride medium, which made it possible to obtain 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles (Fig. 1).

The structure and individuality of the obtained compounds were proved using physical-chemical methods of analysis: elemental analysis (Table 1), IR spectrophotometry, ¹H NMR spectroscopy, chromat-mass spectrometry.

Ethyl-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-ethanoate (3). Sodium hydride (0.2 mol) was added to a mixture of 1-(4-methoxyphenyl)ethane-1-one (0.10 mol) and diethyl oxalate (0.15 mol) in 60 ml of anhydrous toluene.

The resulting mixture was stirred at 30 °C for 8 hours. The solvent was distilled off under vacuum. The crude mixture was poured into 100 ml of ice water and acidified with dilute hydrochloric acid. The resulting crystalline precipitate was filtered off and washed with water. Crystallized from methanol. Yellow crystalline substance. Yield: 86 %. M. p.: 96–98 °C. IR, ν (cm⁻¹): 1735 (C = O, ester), 1685 (C = O, keton), 1447 (C = C). ¹H NMR, δ (ppm), *J* (Hz): 14.76 (s, 1H, OH), 7.94–7.88 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.25–7.31 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 6.43 (s, 1H, =CH), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄), 1.17 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Table 1. Physical and chemical properties of synthesized compounds

Compound	R	M. p., °C	Empirical formula	Yield, %	Calculated, %				Found, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
8	C ₆ H ₅	205–207	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ OS	79	60.95	3.77	22.45	8.56	60.78	3.76	22.51	8.58
9	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	189–191	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	63	59.39	3.99	20.78	7.93	59.23	4.00	20.72	7.91
10	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	194–196	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	65	59.39	3.99	20.78	7.93	59.55	3.98	20.82	7.95
11	2-Cl-C ₆ H ₄	202–204	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₆ OS		55.82	3.20	20.56	7.84	55.96	3.19	20.60	7.82
12	2-Br-5-OCH ₃ -C ₆ H ₃	185–187	C ₂₀ H ₁₅ BrN ₆ O ₂ S	73	49.70	3.13	17.39	6.63	49.56	3.14	17.42	6.61
13	2-Br-4-F-C ₆ H ₃	176–178	C ₁₉ H ₁₂ BrFN ₆ OS	61	48.42	2.57	17.83	6.80	48.56	2.58	17.79	6.78
14	2-Br-5-NO ₂ -C ₆ H ₃	172–174	C ₁₉ H ₁₂ BrN ₇ O ₃ S	69	45.80	2.43	19.68	6.43	45.69	2.42	19.71	6.45

Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carboxylate (4). A mixture of ethyl-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-ethanoate (0.1 mol) and hydrazine hydrate (0.5 mol) in 40 ml of propane-1-ol was heated to a boil for 8 hours. After removing the alcohol, an oily liquid was obtained, which was poured on the crushed ice. A crystalline substance was formed. The yield is 76 %. M. p.: 166–168 °C. IR, ν (cm⁻¹): 1721 (C=O, ester), 1435 (C=C). ¹H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.04 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.66 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.59–7.54 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.04–6.98 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 4.31 (q, J = 6.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.77 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄), 1.15 (t, 3H, OCH₂CH₃).

5-(4-Methoxyphenyl)pyrazole-3-carbohydrazide (5). A mixture of ethyl-5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carboxylate (0.1 mol) and hydrazine hydrate (0.2 mol) was heated with 40 ml of ethanol to a boil for 6 hours. After cooling, the sediment was filtered and recrystallized from the water (Fig. 1). Yield: 84 %; m. p.: 153–155 °C; IR, ν (cm⁻¹): 3404–3233 (NH, NH₂), 1615 (C=O); ¹H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.12 (s, 1H, NH, pyrazole), 9.21 (t, J = 4.6 Hz, 1H, NHNH₂), 8.27 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.57–7.52 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.03–6.97 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 4.29 (d, J = 4.6 Hz, 2H, NHNH₂), 3.79 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄). Elemental analysis (%): C 56.89, H 5.21, N 24.12. Found: C 56.73, H 5.22, N 24.06.

Potassium 2-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carbonyl)hydrazine-1-carbo-dithioate (6). For the reaction, it was weighed (0.2 mol) 5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carbohydrazide and potassium hydroxide equivalently (0.2 mol). From potassium hydroxide, a 9 % solution for butan-1-ol was prepared, in which 5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carbohydrazide was dissolved. After the substance was completely dissolved, a mechanical agitator was used and 0.3 mol of carbon disulfide was added drop by drop. During the reaction, a yellow precipitate of potassium salt was formed.

At the end of adding carbon disulfide, the mixture was stirred for another 30 minutes, filtered, dried and prepared for the next stage.

4-Amino-5-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol (7). Potassium 2-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-carbonyl)hydrazine-1-carbo-dithioate was weighed and placed in a heat-resistant flask, dissolved in 150–200 ml of purified water and added five times the excess hydrazine hydrate. In this form, the mixture was boiled for 6 hours. At the end of heating, the solution was cooled and gradually, with constant stirring, concentrated hydrochloric acid was added to it, until the medium becomes acidic (pH = 1–2) and a white thiol precipitate begins to form. The reaction was very violent. The resulting sediment was filtered and dried.

General scheme of synthesis of 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles (8–14)

To 0.01 mol of the initial 4-amino-5-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol, 0.01 mol of the corresponding carboxylic acid (benzoic, 2-methoxy-, 3-methoxybenzoic, 2-chlorobenzoic, 2-bromo-5-methoxybenzoic, 2-bromo-4-fluorobenzoic, 2-bromo-5-nitrobenzoic) and 15 ml of POCl₃ was added and heated for 3 hours at the temperature of 80 °C. After cooling, the solution was poured onto the ice. The resulting sediment was filtered and washed with water.

The compounds crystallized from concentrated ethanoic acid. The substances were crystalline white (8–11), yellow (12, 14), and bright yellow (13). These substances were practically insoluble in water, soluble in organic solvents.

¹H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.07 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.70 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.97–7.90 (m, 2H, H-2,6, C₆H₅), 7.56–7.45 (m, 5H, H-3,4,5, C₆H₅, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.03–6.97 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 3.82 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

¹H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.05 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.72 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.79 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H, H-6, 2-OCH₃-C₆H₄), 7.56–7.51 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.36 (t, 1H, H-4, 2-OCH₃-C₆H₄), 7.21 (t, 1H, H-5, 2-OCH₃-C₆H₄), 7.04–6.97 (m, 3H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), H-5, 2-OCH₃-C₆H₄), 3.96 (s, 3H, 2-OCH₃-C₆H₄), 3.80 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

10. ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.07 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.71 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.73 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H, H-6, 3-OCH₃-C₆H₄), 7.58–7.53 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.37 (t, 1H, H-5, 3-OCH₃-C₆H₄), 7.05–6.98 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 6.85 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-4, 3-OCH₃-C₆H₄), 3.88 (s, 3H, 3-OCH₃-C₆H₄), 3.79 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

11. ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.07 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.70 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6, 2-Cl-C₆H₄), 7.59–7.52 (m, 3H, H-3, 2-Cl-C₆H₄, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.41 – 7.32 (m, 2H, H-4,5, 2-Cl-C₆H₄), 7.04–6.97 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 3.80 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

12. ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.05 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.70 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-3, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 7.55–7.51 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 7.03–6.97 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 6.82 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H, H-4, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 3.86 (s, 3H, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 3.81 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

13. ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.07 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.71 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.72 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H, H-6, 2-Br-4-F-C₆H₃), 7.57–7.52 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.48 (dd, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 1H, H-3, 2-Br-4-F-C₆H₃), 7.19–7.12 (m, 1H, H-5, 2-Br-4-F-C₆H₃), 7.02 – 6.97 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 3.80 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

14. ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 13.07 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.70 (s, 1H, CH, pyrazole), 8.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-6, 2-Br-5-NO₂-C₆H₃), 8.19 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-4, 2-Br-5-NO₂-C₆H₃), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-3, 2-Br-5-NO₂-C₆H₃), 7.59–7.54 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH₃-C₆H₄), 7.03–6.97 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH₃-C₆H₄), 3.78 (s, 3H, 4-OCH₃-C₆H₄).

Molecular docking

A thorough analysis of the results of docking studies demonstrated excellent affinity values for the obtained ligands to lanosterol-14 α -demethylase. This fact was confirmed by the calculated values of the free binding energy for complexes formed by 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and the lanosterol-14 α -demethylase receptor (Table 2).

Visualization of the interaction of structures with the active site of lanosterol-14 α -demethylase showed that they had a significant spectrum of interactions with a significant number of amino acid residues.

Discussion

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

^1H NMR spectra of synthesized compounds (8–14) were recorded in accordance with the proposed structures. Thus, the signal of protons of the NH group of the pyrazole cycle was located at 13.05–13.07 ppm in the form of a singlet. In the weak part of the magnetic field, singlets were recorded that form protons of the methyl group of the pyrazole fragment at 8.70–8.72 ppm. The 4-methoxyphenyl substitute in most cases (compounds 10, 12–14) had a multiplet signal of *ortho*-protons in the region of 7.51–7.59 ppm and a multiplet signal of *me*-

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

N	E_{\min}	N	E_{\min}	N	E_{\min}
8	-10.6	10	-10.6	13	-10.1
9	-9.5	11	-10.3	14	-11.3
Fluconazole	-8.4	12	-10.6	–	–

E_{\min} : minimum complexation energy, kcal/mol.

ta-protons in the region of 6.97–7.05 ppm in the spectra of other compounds (8, 9, 11) in the “aromatic” part of the spectrum, more complex multiplets were observed, the formation of which was due to the presence in the structure of synthesized compounds of the order 4-methoxyphenyl substitute phenyl (8), 2-methoxyphenyl (9) and 2-chlorophenyl (11).

For example, in the spectrum of compound 7, signals of *meta*- and *para*-protons of the phenyl substituent and signals of *ortho*-protons of the 4-methoxyphenyl substituent gave a five-proton multiplet in the spectrum at 7.45–7.56 ppm.

Proton signals at positions 4 and 5 of the 2-methoxyphenyl substitute compound 9 appeared as triplets with an intensity of 1H at 7.36 ppm and 7.21 ppm, respectively. Also, in the spectrum of compound 10, the signal of a proton in the 5th position of the 3-methoxyphenyl substitute forms a triplet at 7.37 ppm at the same time, a proton in the 4th position of the specified substitute of compound 10 turned out to be a doublet of doublets at 6.85 ppm.

Proton signals of the 2-bromo-5-methoxyphenyl substituent of compound 12 gave doublets (H-3 and H-6) in the spectrum at 7.67 ppm and 7.26 ppm, respectively, doublet of doublets (H-4) at 6.82 ppm a similar picture of proton signals was formed by 2-bromo-4-fluorophenyl and 2-bromo-5-nitrophenyl substituents. But there were also expected features. For example, the presence of a nitro-group in the structure of the aromatic substitute of compound 14 contributes to the shift of proton signals to a weaker field, which was due to the pronounced “-I” effect of this group. Thus, a proton in the 6th position of the 2-bromo-5-nitrophenyl substitute forms a signal in the form of a doublet at 8.61 ppm, in the 4th position – in the form of a doublet of doublets at 8.19 ppm, and in the 3rd position – in the form of a doublet at 7.96 ppm.

In the strong part of the magnetic field, the proton signals of the methoxygroup of 2-, 3-, and 4-methoxyphenyl substituents appeared as a singlet at 3.96 ppm, 3.88 ppm, and 3.79–3.82 ppm, respectively.

Significant potential for antifungal activity was confirmed by molecular docking.

The synthesized ligands were characterized by a significant variety of interactions with the active site of lanosterol-14 α -demethylase, including alkyl, π -alkyl, π - σ , π -sulfur, and amide- π stacking interactions. These types of interactions were enhanced by intermolecular hydrogen chemical bonding, Van der Waals intermolecular interaction forces, and halogen and Carbon-Hydrogen interactions. For example, the hydrophobic alkyl interaction of compound 12 was realized with the participation of the methoxy-group of the ligand and the amino acid ALA A: 400 residue. The π -alkyl

interaction was formed using the 4-methoxyphenyl fragment and the PRO A: 400 residue, the 1,2,4-triazole fragment and the LEU A: 324 residue, the 2-bromo-4-fluorophenyl substitute, and ARG A: 96. The π - σ interaction occurred using the 2-bromo-4-fluorophenyl and pyrazole fragments and VAL A: 395 and LEU A: 321 residues, respectively. The amide- π stacking interaction was characteristic of this compound and contributes to the formation of a complex involving the PHE A: 387 residue and the pyrazole fragment. The sulfur of the 1,3,4-thiadiazine fragment and the pyrrole-like Nitrogen of the pyrazole fragment additionally interact with GLN A: 72 and PRO A: 386 residues due to intermolecular hydrogen chemical bonds. Also characteristic was the interaction involving Fluorine, which interacts with LEU A: 100. The resulting complex with the active site of the enzyme was further enhanced by the Carbon-Hydrogen interaction involving the methyl fragment of the methoxy-substitute and the SER A: 261 residue and Van der Waals forces involving GLY A: 388.

Conclusions

1. A convenient formation of a pyrazole-containing pharmacophore was proposed, followed by a combination with a 1,2,4-triazole synton, which eventually made it possible to create a convenient framework for obtaining 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazole-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles.

2. The method of molecular docking established a significant potential of antifungal activity in a number of synthesized substances. The high affinity of the synthesized compounds to the lanosterol-14 α -demethylase enzyme was demonstrated, which was provided by alkyl, π -alkyl, π - σ , π -sulfur, and amide- π stacking interactions, as well as intermolecular hydrogen chemical bonding forces, Van der Waals forces, and halogen interactions.

3. The energy value of intermolecular interactions of the studied compounds confirmed the high probability of antifungal activity in a number of synthesized compounds.

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

Information about authors:

Fedotov S. O., PhD-student of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

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

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

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)

Відомості про авторів:

Федотов С. О., аспірант каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент 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

References

- Can, N. Ö., Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., Korkut, B., Özkay, Y., & Koparal, A. S. (2017). Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors. *Journal of Chemistry*, 2017. Article ID 9387102. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
- 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>
- Shcherbina, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N. & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
- Yaroshenko, A. A., Parchenko, V. V., Bihdan, O. A., Panasenko, O. I., Karpenko, Y. V., & Karpun, E. O. (2021). Method for Trifuzol-neo assay determination by GC-MS. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(9), 4523-4528. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00787>
- Safonov, A. (2020). Method of synthesis novel *N*-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 242-252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
- Frolova, Y., Kaplaushenko, A., & Nagornaya, N. (2020). Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(1), 70-88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
- Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(-sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121.
- Safonov, A. A., Nevmyvaka, A. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Y. G. (2021). Microwave synthesis of 3- and 4-substituted-5-((3-phenylpropyl)thio)-4H-1,2,4-triazoles. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 45(3), 457-466. <https://doi.org/10.33483/jfpau.902274>
- Varynskyi, B., Kaplaushenko, A., & Parchenko, V. (2018). Electrospray ionization mass spectrometry fragmentation pathways of salts of some 1,2,4-triazolylthioacetate acids, the active pharmaceutical ingredients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(10), 303-312. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.16564>
- Gotsulya, A., Zaika, Y., Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46(2), 308-321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
- Ismail, M., Mohamady, S., Samir, N., Abouzid, K. (2020). Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine inhibitors as antitumor agents. *ACS Omega*, 5, 20170-20176. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
- Gotsulya, A. S. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 211-219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
- Fedotov, S. O., & Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
- Boraei, A., Ghabbour, H., Gomaa, M., El Ashry, E., & Barakat, A. (2019). Synthesis and anti-proliferative assessment of triazolo-thiadiazepine and triazolo-thiadiazine scaffolds. *Molecules*, 24, 4471-4480. <https://doi.org/10.3390/molecules24244471>
- Sonawane, R., & Mohite, S. (2021). Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening. *Asian journal of research in chemistry*, 14(3), 217-220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
- Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer*, v 19.1.0.18287 [Software]. Retrieved from <http://www.3dsbiovia.com/>
- ChemAxon. (2015). *MarvinSketch*, Version 6.3.0. [Software]. Retrieved from <http://www.chemaxon.com>
- Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. Retrieved from <http://www.pdb.org>



Новий метод синтезу 4-нітробензойної кислоти – напівпродукту для виробництва прокаїну

А. Г. Галстян ^{*A,C,D,F}, О. П. Баула ^{B,C,E}, Г. В. Тарасенко ^{D,E}

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

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

Прокаїн – один із найстаріших місцевих анестетиків, який використовують у медицині. При всмоктуванні та надходженні в системний кровообіг знижує збудливість периферичних холінореактивних систем. Виявляє блокувальну дію на вегетативні ганглії, зменшує спазм гладких м'язів, знижує збудливість міокарда та моторних зон кори головного мозку. Його синтезують шляхом окиснення 4-нітротолуолу до 4-нітробензойної кислоти, що надалі реагує з тіонілхлоридом; одержаний хлорид кислоти етерифікують 2-діетил-аміноетанолом, отримують нітрокаїн. Нітрогрупу відновлюють гідруванням над нікелевим каталізатором Ренея. Стадія окиснення характеризується утворенням токсичних стічних вод, що складно утилізувати, дорогими мінеральними окисниками або високими температурами, надлишковим тиском у разі використання як окисника кисню повітря. Тому актуальним є пошук нових екологічно чистих і низькотемпературних методів отримання 4-нітробензойної кислоти.

Мета роботи – дослідити продукти, умови та вивчити кінетику реакції озону з 4-нітротолуолом у розчині оцтової кислоти для розроблення нового методу синтезу 4-нітробензойної кислоти.

Матеріали та методи. Льодяну оцтову кислоту кваліфікації «Ч. Д. А.» перед використанням очищували перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію. Солі металів кваліфікації «Ч. Д. А.» і бромистий калій кваліфікації «Х. Ч.» використовували без попереднього очищення. Для кінетичних досліджень застосували безградієнтний за газовою фазою реактор типу «каталітична качка». Змішування газової та рідкої фаз у реакторі відбувалося завдяки струшуванню реактора зі швидкістю, що давала змогу працювати в кінетичній області. Кінетику реакції вивчали за зміною концентрації озону в газовій фазі на виході з реактора спектрофотометричним методом на спектрофотометрі «СФ-46 ЛОМО».

Результати. Дослідили продукти, умови та кінетику реакції озону з 4-нітротолуолом. Показано, що за температури 20–90 °C перебігає переважно озоноліз ароматичного кільця, сумарний вихід продуктів окиснення за метильною групою не перевищує 24,2 %, серед них на ранніх стадіях ідентифіковано 4-нітробензилловий спирт і 4-нітробензальдегід, на глибших – 4-нітробензойну кислоту. Введення в систему каталізатора кобальт (II) ацетату майже повністю запобігає озонолізу, головним продуктом реакції стає 4-нітробензойна кислота з виходом 86,5 %. Додавання до розчину калій броміду сприяє зменшенню концентрації каталізатора всемоєро, підвищенню швидкості реакції та виходу 4-нітробензойної кислоти до 95,6 %.

Висновки. Розробили новий екологічно чистий, низькотемпературний метод синтезу 4-нітробензойної кислоти шляхом ведення процесу озонування 4-нітротолуолу в розчині льодяної оцтової кислоти за наявності змішаного кобальтбромідного каталізатора.

Ключові слова: окиснення, 4-нітротолуол, озон, 4-нітробензойна кислота, каталізатор, кобальт (II) ацетат, калій бромід.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 123–127

A new method for the synthesis of 4-aminobenzoic acid – an intermediate for the production of procaine

A. H. Halstian, O. P. Baula, H. V. Tarasenko

Procaine is one of the oldest local anesthetics used in medicine. When absorbed and entering the systemic circulation reduces the excitability of peripheral cholinergic systems. Has a blocking effect on the autonomic ganglia, reduces smooth muscle spasms, and reduces the excitability of the myocardium and motor areas of the cerebral cortex. It is synthesized by oxidizing 4-nitrotoluene to 4-nitrobenzoic acid, which is subsequently reacted with thionyl chloride, the resulting acid chloride is then esterified with 2-diethylaminoethanol to give nitrocaïne. Finally, the nitro group is reduced by hydrogenation over a Raney nickel catalyst. The oxidation stage is characterized by the formation of toxic, difficult to dispose of wastewater, valuable mineral oxidants, or high temperatures and excess pressure, in the case of using oxygen as an oxidant. Therefore, the search for new environmentally friendly and low-temperature methods of obtaining 4-nitrobenzoic acid is an urgent task.

The aim of the work is to study the products, conditions, and study kinetics of the reaction of ozone with 4-nitrotoluene in acetic acid solution to develop a new method for the synthesis of 4-nitrobenzoic acid.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259850>

UDC 547.583.057:615.211

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259850](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259850)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 123–127

Key words: oxidation, 4-nitrotoluene, ozone, 4-nitrobenzoic acid, accelerator, cobalt (II) acetate, potassium bromide.

*E-mail: aggaalst@gmail.com

Received: 30.04.2022 // Revised: 25.05.2022 // Accepted: 08.06.2022

Materials and methods. The glacial acetic acid qualification "P. F. A." before use was purified by distillation under vacuum in the presence of potassium permanganate. Salts of metals of qualification "P. F. A." and potassium bromide qualification "Ch. P." were used without prior purification. A gas-phase gradient-free catalytic duck reactor was used for kinetic studies. The mixing of gas and liquid phases in the reactor was achieved by shaking the reactor at a speed that allowed it to work in the kinetic region. The kinetics of the reaction was studied by changing the concentration of ozone in the gas phase at the outlet of the reactor by spectrophotometric method on a spectrophotometer "SF-46 LOMO".

Results. The products, conditions, and kinetics of ozone reaction with 4-nitrotoluene were studied. It was shown that at temperatures of 20–90 °C is mainly ozonolysis of the aromatic ring, and the total yield of oxidation products by methyl group does not exceed 24.2 %, among which identified in the early stages of 4-nitrobenzyl alcohol and 4-nitrobenzaldehyde, and at deeper – 4-nitrobenzoic acid. The introduction of cobalt (II) acetate into the catalyst system almost completely was prevented ozonolysis and the main reaction product is 4-nitrobenzoic acid with a yield of 86.5 %. The addition of potassium bromide to the solution reduced the concentration of the catalyst by seven times and increased the reaction rate and yield of 4-nitrobenzoic acid to 95.6 %.

Conclusions. A new environmentally friendly, low-temperature method for the synthesis of 4-nitrobenzoic acid by conducting the process of ozonation of 4-nitrotoluene in a solution of glacial acetic acid in the presence of a mixed cobalt bromide catalyst was developed.

Key words: oxidation, 4-nitrotoluene, ozone, 4-nitrobenzoic acid, accelerator, cobalt (II) acetate, potassium bromide.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 123–127

Прокаїн – один із найстаріших місцевих анестетиків, який використовують у медицині [1]. При всмоктуванні та надходженні в системний кровообіг він знижує збудливість периферичних холінореактивних систем; чинить блокувальну дію на вегетативні ганглії, зменшує спазм гладких м'язів, зменшує збудливість міокарда та моторних зон кори головного мозку.

Прокаїн синтезують шляхом окиснення 4-нітротолуолу до 4-нітробензойної кислоти, що надалі реагує з тіонілхлоридом. Одержаний хлорид кислоти етерифікують 2-діетиламіноетанолом, отримують нітрокаїн. Нітрогрупу відновлюють гідруванням над нікелевим катализатором Ренея [2]. На стадії окиснення як окисники використовують здебільшого нітратну кислоту, перманганат калію та біхромати лужних металів; це призводить до утворення великої кількості високотоксичних відходів. В останні роки цю проблему успішно вирішують шляхом застосуванням як окисника дешевого, безбаластного та екологічно чистого кисню повітря [3]. Але його використання, як правило, потребує високих температур і надлишкового тиску, і це істотно ускладнює технологію та апаратне оформлення процесів.

Дослідженнями останніх років показано, що альтернативою наявним окиснювальним технологіям можуть бути процеси із застосуванням алотропної модифікації кисню – озону [4–6]. За природою він має вищий окиснювально-відновний потенціал, ніж молекулярний кисень (2,04 мВт і 1,86 мВт відповідно); це дає змогу розробляти екологічно чисті низькотемпературні технології.

Отже, актуальним є пошук нових екологічно чистих і низькотемпературних методів отримання 4-нітробензойної кислоти за допомогою озону.

Мета роботи

Дослідити продукти, умови та вивчити кінетику реакції озону з 4-нітротолуолом у розчині оцтової кислоти для розроблення нового методу синтезу 4-нітробензойної кислоти.

Матеріали і методи дослідження

Льодяну оцтову кислоту кваліфікації «Ч. Д. А.» перед використанням очищували перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію. Солі металів кваліфікації «Ч. Д. А.» і бромистий калій кваліфікації «Х. Ч.» використовували без попереднього очищення.

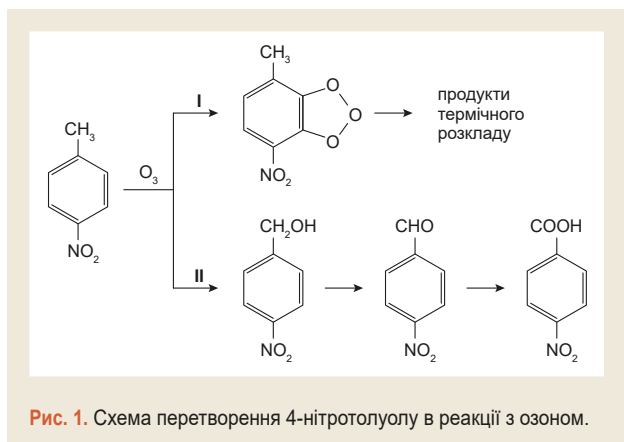
Для кінетичних досліджень застосували безградієнтний за газовою фазою реактор типу «каталітична качка». Змішування газової та рідкої фаз у реакторі відбувалося завдяки струшуванню реактора зі швидкістю, що давала змогу працювати в кінетичній області. Кінетику реакції вивчали за зміною концентрації озону в газовій фазі на виході з реактора спектрофотометричним методом на спектрофотометрі «СФ-46 ЛОМО» [7].

4-Нітротолуол та продукти його окиснення визначали методами газорідної хроматографії (ГРХ), ІЧ-спектроскопії (ІЧ-Фур'є спектрометр ІRTGracer-100). Кількісний аналіз реакційної маси здійснили методом ГРХ на хроматографі ЛХМ-80 з полум'яно-іонізаційним детектором на колонці 2 м, діаметром 4 мм, що заповнена носієм хроматон N-AW, з нанесеною на нього нерухомою фазою SE-30 у кількості 5 % від ваги носія. Температура випарника – 250 °C, температура термостата – 180 °C. Швидкість газу-носія (азот) – 1,8 л·год⁻¹, водню – 1,8 л·год⁻¹, повітря – 18 л·год⁻¹. Кількість озонідів у реакційній суміші визначали йодометричним методом.

Результати

За температури 20 °C реакція 4-нітротолуолу з озоном у розчині льодяної оцтової кислоти перебігає передусім за подвійними зв'язками ароматичного кільця з утворенням озонідів, а сумарний вихід продуктів окиснення за метильною групою не перевищує 24,2 %, серед них на ранніх стадіях ідентифіковано 4-нітробензиловий спирт і 4-нітробензальдегід, а на глибших – 4-нітробензойну кислоту (табл. 1).

Зауважимо, що підвищення температури реакції до 90 °C майже не впливає на селективність окиснення за метильною групою і вихід 4-нітробензойної кислоти



(табл. 2), але вихід озонідів суттєво знижується внаслідок їхнього термічного розкладу з утворенням аліфатичних спиртів, альдегідів і кислот [8].

Отже, озон реагує з 4-нітротолуолом за двома напрямками: за бензеновим кільцем (I) і метильною групою (II) (рис. 1).

Головний напрям – озоноліз ароматичного кільця (I), вихід 4-нітробензойної кислоти за цих умов не перевищує 24,2 %.

Кінетична картина процесу окиснення 4-нітротолуолу озonom змінюється при підвищених температурах (90 °C) і введенні до системи каталізаторів на основі солей перехідних металів. В умовах каталізу підвищується селективність окиснення за метильною групою, що суттєво залежить від окиснювально-відновного потенціалу пари Me^n/Me^{n+1} [9] (табл. 3). За даними, що наведені в таблиці 3, з підвищенням окиснювально-відновного потенціалу металу вихід 4-нітробензойної кислоти збільшується, максимальний – в разі використання кобальт (II) ацетату.

В умовах каталізу кобальт (II) ацетатом лімітувальною стадією каталітичної схеми перетворень є реакція (1) (табл. 4):



Co^{2+} , що утворюється за реакцією (1), швидко окиснюється озonom за реакцією (2):



Різниця за швидкостями реакцій (1) і (2) настільки суттєва, що у вивченій системі іон металу здебільшого перебуває в окисненій формі, і швидкість реакції озонолізу можна знехтувати (рис. 1 (I), табл. 4).

Для підвищення швидкості та селективності окиснення 4-нітротолуолу озonom вивчили вплив домішок калій броміду, оскільки відома прискорювальна дія бромідів у реакціях окиснення аренів молекулярним киснем, що каталізується солями кобальту [10].

У таблиці 5 наведено результати, що одержані при окисненні 4-нітротолуолу за наявності кобальтбромідного каталізатора різного складу. За цими даними, при ініціюванні селективного окиснення за метильною гру-

Таблиця 1. Зміна кількісного складу продуктів реакції озону з 4-нітротолуолом із часом за $t = 20\text{ }^\circ\text{C}$

Час реакції, хв	Продукти реакції, моль·л ⁻¹			
	Озоніди	4-Нітробензиловий спирт	4-Нітробензальдегід	4-Нітробензойна кислота
30	0,108	0,020	0,010	0,005
90	0,222	0,010	0,035	0,025
180	0,288	–	–	0,071
240	0,301	–	–	0,097

$[ArCH_3]_0 = 0,4$; $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹; $V_p = 0,01$ л

Таблиця 2. Вплив температури на селективність окиснення (умови – табл. 1)

Температура, °C	Озоніди, %	Вихід 4-нітробензойної кислоти, %
20	75,0	24,2
50	64,5	24,8
70	53,8	25,3
90	40,9	26,6

Таблиця 3. Вплив природи каталізатора на селективність окиснення 4-нітротолуолу озonom в оцтовій кислоті при 90 °C

Каталізатор	$E_p^{298} Me^n/Me^{n+1}$	Вихід 4-нітробензойної кислоти, %
Co(OAc) ₂	1,810	86,5
Mn(OAc) ₂	1,510	56,4
Pd(OAc) ₂	0,987	37,2
Cr(OAc) ₃	0,740	30,9

$[ArCH_3]_0 = 0,4$; $[Me(OAc)_2]_0 = 0,14$; $[O_3]_0 = 4 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹

Таблиця 4. Кінетичні параметри реакцій каталітичного циклу при окисненні 4-нітротолуолу озonom при 90 °C

Номер реакції	Реакція	$k_{эф.}$ л·(моль·с) ⁻¹	τ , моль·(л·с) ⁻¹
2	$Co^{2+} + O_3$	$9,3 \cdot 10^2$	$5,8 \cdot 10^{-2}$
1	$ArCH_3 + Co^{3+}$	0,013	$0,9 \cdot 10^{-3}$
I (рис. 1)	$ArCH_3 + O_3$	0,46	$0,9 \cdot 10^{-4}$

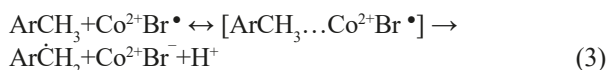
$[ArCH_3]_0 = 0,4$; $[Co(OAc)_2]_0 = 0,14$; $[O_3]_0 = 4 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹

Таблиця 5. Вплив складу каталізатора на вихід 4-нітробензойної кислоти при окисненні 4-нітротолуолу озonom (умови – табл. 3)

$[Co(OAc)_2]_0$, моль·л ⁻¹	$[KBr]_0$, моль·л ⁻¹	Вихід 4-нітробензойної кислоти, %
0,140	–	86,5
0,004	0,084	32,4
0,009	0,084	51,3
0,020	0,084	95,6
0,045	0,084	95,3
0,020	0,015	73,3
0,020	0,030	85,6
0,020	0,065	91,1

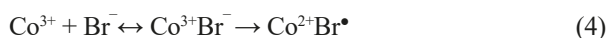
пою кобальт (II) ацетатом без калій броміду ароматична кислота утворюється з максимальним виходом при високій концентрації солі кобальту ($0,14 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

Додавання броміду, підвищуючи селективність окиснення, одночасно дає змогу знизити оптимальну концентрацію каталізатора до $0,02 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. Максимальної селективності окиснення 4-нітротолуолу досягають при співвідношенні $[\text{Co}^{2+}]:[\text{Br}^-] = 1:4$. Наступне збільшення концентрації броміду металу або солі кобальту не впливає на швидкість окиснення і вихід 4-нітробензойної кислоти (табл. 5). Це підтверджує здійснення селективного окиснення через утворення проміжного координаційного комплексу між субстратом і кобальтбромідним радикалом (3) [10]:

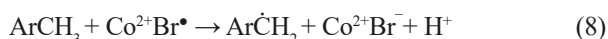


Обговорення

За даними фахової літератури, нині немає єдиного погляду на механізм каталізу кобальт (II) за наявності калій броміду. Вважають [9], що висока каталітична активність суміші пов'язана з ініціюванням окиснення метилбензолів за реакцією з радикалом броміду:



Інші автори вважають, що утворений у системі за реакцією (4) кобальтбромідний комплекс досить стійкий, і ініціювання окиснення здійснюється за реакцією метилбензолу з активним кобальтбромідним іон-радикалом (3) [10]:



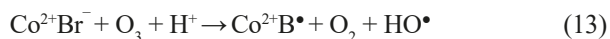
Відповідно до схеми (4–7), активний радикал броміду під час окиснення молекулярним киснем утворюється за реакціями (4) і (5). Отже, науковий інтерес викликає досліджувана система $\text{ArCH}_3 - \text{O}_3 - \text{KBr}$, в якій іони броміду також активно окиснюються з утворенням радикалів броміду. Якщо каталіз дійсно здійснюється за схемою (4–7), озонування 4-нітротолуолу за наявності калій броміду має відбуватися з утворенням оксигенвмісних ароматичних продуктів. Але дослідження показали, що реально в системі $\text{ArCH}_3 - \text{O}_3 - \text{KBr}$ відбуваються реакції:



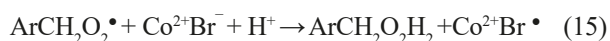
Лише введення в систему кобальт (II) ацетату викликає активне включення 4-нітротолуолу в окиснення з

утворенням 4-нітробензойної кислоти (табл. 5). Ці відомості – додатковий аргумент для ініціювання реакції за схемою (8).

Отже, висока каталітична активність кобальт (II) ацетату за наявності калій броміду пов'язана з утворенням високоактивного кобальтбромідного іон-радикального комплексу за схемою:



Далі – за реакціями (8) і (7). Наступні перетворення бензильного радикала можна описати схемою реакцій:



За наявності каталізатора і сильного окисника (озону) вже від початку відбувається швидка реакція (13), внаслідок чого в системі з'являються активні частинки $\text{Co}^{2+}\text{Br}^\bullet$, що залучають у процес окиснення 4-нітротолуол за реакцією (8). У реакції з 4-нітротолуолом активніший кобальтбромідний комплекс ($k(\text{ArCH}_3 + \text{Co}^{2+}\text{Br}^\bullet) / k(\text{ArCH}_3 + \text{Co}^{3+}) = 12$; $T = 100^\circ\text{C}$ [9]). Тому без калій броміду ініціювання окиснення в системі перебігає за реакцією 4-нітротолуолу з Co^{3+} (1), при збільшенні концентрації калій броміду концентрація вільного Co^{2+} знижується, і 4-нітротолуол залучається в процес окиснення, передусім за реакцією (8). Це сприяє зменшенню оптимальної концентрації кобальт (II) ацетату для отримання 4-нітробензойної кислоти з максимальним виходом.

Висновки

1. Дослідили продукти, умови та кінетику реакції окиснення 4-нітротолуолу озonom в оцтовій кислоті. Виявили, що реакція перебігає переважно за подвійними зв'язками ароматичного кільця, менше – за метильною групою. Вихід 4-нітробензойної кислоти за цих умов не перевищує 24,2 %.

2. Введення в систему каталізатора (кобальт (II) ацетату) істотно підвищує селективність окиснення 4-нітротолуолу за метильною групою, вихід 4-нітробензойної кислоти досягає 86,5 %, але оптимальна концентрація каталізатора доволі велика ($0,14 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

3. Додавання калій броміду в зону реакції призводить до утворення активнішого кобальтбромідного каталізатора, що збільшує вихід 4-нітробензойної кислоти до 95,6 % і знижує оптимальну концентрацію кобальт (II) ацетату в системі всемеро ($0,02 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

4. У результаті досліджень розробили новий екологічно чистий, низькотемпературний метод синтезу 4-нітробензойної кислоти шляхом здійснення процесу озонування 4-нітротолуолу в розчині льодяної оцтової кислоти за температури 90°C за наявності змішаного кобальтбромідного каталізатора у співвідношенні $[\text{Co}^{2+}]:[\text{Br}^-] = 1:4$.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля «Розробка каталітичних систем, енерго- та ресурсозберігаючих технологій органічного синтезу, нафтопереробки та спалювання паливних газів», № 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, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: [0000-0001-5167-2454](https://orcid.org/0000-0001-5167-2454)

Баула О. П., канд. хім. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: [0000-0003-4305-6517](https://orcid.org/0000-0003-4305-6517)

Тарасенко Г. В., канд. тех. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: [0000-0002-0995-7322](https://orcid.org/0000-0002-0995-7322)

Information about authors:

Halstian A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine. Baula O. P., PhD, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine. Tarasenko H. V., PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Список літератури

- [1] Безлугый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. От субстанции к лекарству. Харьков: Золотые страницы, 2005. 1244 с.
- [2] Vardanyan R. S., Hruby V. J. Local anesthetics. *Synthesis of essential drugs*. 2006. P. 9-18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52166-8.X5000-6>
- [3] Clerici M. G., Kholdeeva O. A. Liquid Phase Oxidation via Heterogeneous Catalysis: Organic Synthesis and Industrial Applications. John Wiley & Sons, Inc., 2013. 546 p. <https://doi.org/10.1002/9781118356760>
- [4] P-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. Pan, S. Li, M. Shu et al. *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 Chemistry*. 2019. Vol. 21, Iss. 22. P. 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Галстян А. Г., Бушуев А. С., Василенко Є. Ю. Озонування 4-амінотолуолу як новий метод синтезу 4-амінобензальдегіду – напівпродукту для одержання протитуберкульозних засобів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 1. С. 13-18. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Разумовский С. Д. Озон и его реакции с ароматическими соединениями в жидкой фазе. Луганск: ВУНУ, 2004. 272 с.
- [9] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озоном. Луганск: ВУНУ, 2009. 415 с.
- [10] Sakota K., Kamija J., Ohta N. The autooxidation of toluene catalyzed with cobalt monobromide in acetic acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1968. Vol. 41, Iss. 3. P. 641-646. <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.641>

References

- [1] Bezuglyi, P. A., Bolotov, V. V., & Gritsenko, I. S. (2005). *От субстанции к лекарству* [From substance to drug]. Kharkov: Zolotyie stranitsy. [in Russian].

- [2] Vardanyan, R. S., & Hruby, V. J. (2006). Local anesthetics. In *Synthesis of essential drugs* (pp. 9-18). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52166-8.X5000-6>.
- [3] Clerici, M. G., & Kholdeeva, O. A. (2013). *Liquid Phase Oxidation via Heterogeneous Catalysis: Organic Synthesis and Industrial Applications*. John Wiley and Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118356760>
- [4] Pan, H., Li, S., Shu, M., Ye, Y., Cui, Q., & Zhao, 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 Chemistry*, 21(22), 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Halstian, A. H., Bushuiev, A. S., & Vasylenko, Ye. Yu. (2022). Ozonuvannya 4-aminotoluolu yak novyi metod syntezu 4-aminobenzaldehydu – napivproduktu dlia oderzhannia protytuberkuloznykh zasobiv [Ozonation of 4-aminotoluene as a new method of synthesis of 4-aminobenzaldehyde – an intermediate for the production of anti-tuberculosis drugs]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15(1), 13-18. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Razumovskii, S. D. (2004). *Ozon i ego reaksii s aromaticeskimi soedineniyami v zhidkoi faze* [Ozone and its reactions with aromatic compounds in the liquid phase]. Lugansk: VUNU. [in Russian].
- [9] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009). *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticeskikh soedinenii ozonom* [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds by ozone]. Lugansk: VNU. [in Russian].
- [10] Sakota, K., Kamija, J., & Ohta N. (1968). The autooxidation of toluene catalyzed with cobalt monobromide in acetic acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41(3), 641-646. <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.641>



Вивчення оптичної активності деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Є. О. Карпун ^{ID}*^{A,B,C,D,E}, С. О. Борсук ^{ID}^{B,C}, Л. І. Кучеренко ^{ID}^F, В. В. Парченко ^{ID}^{A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Майже половина ліків, що нині випускають, є хіральними сполуками, і майже 90 % від цих сполук – рацемати, що складаються з еквімолярної суміші двох енантіомерів. Хоча вони мають однакову хімічну структуру, більшість оптичних ізомерів хіральних речовин мають помітні відмінності за біологічною активністю. Відомо, що майже невід'ємною частиною прогресивного дизайну лікарських засобів стала наявність як мінімум одного асиметричного атома.

Мета роботи – визначення величини кута обертання площини поляризації розчинів деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів і встановлення закономірностей між будовою досліджуваних молекул та їхньою оптичною активністю.

Матеріали та методи. Предмет дослідження – 2-[5-R₁-4R₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетаноли. Дослідження величини кута обертання площини поляризації розчинів нових синтезованих сполук здійснили за допомогою поляриметра Atago AP-300 та відповідно до фізико-хімічного методу аналізу ДФУ 2.2.7 «Оптичне обертання».

Результати. Результати фізико-хімічного аналізу показали: сполуки, що дослідили, мають оптичну активність. Найбільше значення величини питомого обертання має сполука 1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (+43° [град·г/см³·дм]). Єдина лівообертальна речовина – 1-(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол зі значенням питомого обертання [α]_{D20} = -43° [град·г/см³·дм].

Висновки. У результаті дослідження з'ясували, що 1-(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол може обертати площину поляризації світла вліво. Це свідчить про перевагу S-енантіомера в рацемічній суміші, і тому ця сполука викликає чималий інтерес для продовження доклінічного дослідження. Всі інші аналізовані сполуки також виявляють себе як оптичні ізомери.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, оптична активність, поляриметрия, енантіомери.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 128–132

The study of the optical activity of some S-derivatives 4-R-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1, 2,4-triazole-3-thiols

Ye. O. Karpun, S. O. Borsuk, L. I. Kucherenko, V. V. Parchenko

About half of the drugs currently produced are chiral compounds, and about 90 % of these compounds are sold as racemates, consisting of an equimolar mixture of two enantiomers. Although they have the same chemical structure, most of the optical isomers of chiral substances show marked differences in biological activity. It is known that the presence of a single asymmetric atom has become almost an integral part of advanced drug design.

The aim of this work was to determine the angle of rotation of the polarization plane of solutions of some S-derivatives of 4-R-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and the establishment of regularities between the structure of the studied molecules and their optical activity.

Materials and methods. The subject of the study was 2-[5-R₁-4R₂-1,2,4-triazole-3-ylthio]-1-aryletanols. The study of the angle of rotation of the plane of polarization of solutions of newly synthesized compounds was carried out using an Atago AP-300 polarimeter and the DFU 2.2.7 physical-chemical analysis method "Optical rotation".

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/255791>

UDC 547.792'821'367:544.164

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.255791](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.255791)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 128–132

Key words: 1,2,4-triazole, optical activity, polarimetry, enantiomers.

*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Received: 28.04.2022 // Revised: 13.05.2022 // Accepted: 16.05.2022

Results. The results of the physical-chemical analysis were carried out that the studied compounds exhibit optical activity. The compound 1-((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-2-phenylethan-1-ol (+43° [deg·g/cm³·dm]). The only levorotatory substance was 1-(4-fluorophenyl)-2-((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ol with specific rotation $[\alpha]_{D20} = -43^{\circ}$ [deg·g/cm³·dm].

Conclusions. Studies had shown that 1-(4-fluorophenyl)-2-((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ol was able to rotate the light polarization plane to the left, which was evidence of the advantage of the *S*-enantiomer in the racemic mixture, and therefore this compound was considerable interest for further preclinical research. Also, all other analyzed compounds behave as optical isomers.

Key words: 1,2,4-triazole, optical activity, polarimetry, enantiomers.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 128–132

Оптичні ізомери – молекули, що мають однакову структурну формулу, але несумісні зі своїм дзеркальним відображенням. Найпростіший приклад такої молекули – атом Карбону з чотирма різними замісниками. Наприклад, CHClBrF або аланін $\text{CH}_3\text{CHNH}_2\text{COOH}$. Оптичні ізомери мають однаковий колір, температуру кипіння, густину, але такі речовини мають цікаву фізичну властивість – обертають площину поляризації пропущеного через них поляризованого світла. Один ізомер обертає її ліворуч, інший – праворуч.

Атом Карбону з чотирма різними замісниками називається хіральним атомом (від грецького *heiros* – долоня; це той самий корінь, що й у слові хіромантия). Чим більше хіральних атомів у молекулі, тим більше у речовини може бути оптичних ізомерів. Асиметричними можуть бути й інші атоми, як-от атоми Нітрогену, Сульфуру, Фосфору. Сполуки, що мають один асиметричний атом Карбону, існують як два ізомери, що співвідносяться до свого дзеркального відображення, – правообертальні *D*- і лівообертальні *L*-ізомери [1]. Нині відома й інша, так звана *R*-, *S*-номенклатура оптичних ізомерів (від *rectus* – правий, *sinister* – лівий) за проєкцією Фішера, в якій молодший заступник (зазвичай атом *H*) розташований на одному з горизонтальних зв'язків [2]. Особливість усіх живих організмів полягає у тому, що органічні сполуки представлені одним із можливих оптично активних стереоізомерів. Всі амінокислоти, що входять до складу природних білків, складаються з *L*-цукрів, які утворюють полісахариди *D*-форм, крім гліцину. Під час синтезу органічних речовин у лабораторних умовах завжди отримують рівномірну суміш обох форм стереоізомерів – так звана рацемічна суміш. У цьому полягає принципова різниця між органічними речовинами, що синтезовані в живій клітині, й тими, що отримали в лабораторних умовах [3].

Відомо, що всі білки на нашій планеті побудовані тільки з лівообертальних амінокислот, а нуклеїнові кислоти – з цукрів. Цю властивість називають хіральною чистотою та вважають однією з фундаментальних характеристик живого. Оскільки при будь-якому абіогенному синтезі (наприклад, в апараті Міллера) амінокислоти, що утворюються, складатимуться з приблизно рівних часток право- і лівообертальних ізомерів, лише 15 % синтетичних ліків виробляють як окремі стереоізомери, а 85 % є сумішшю ізомерів [4]. Однак сучасні методи дають змогу отримувати в чистому вигляді окремі ізомери та обирати з них ті, що мають найбільш виражені ефекти та/або найменшу токсичність [5].

Вперше оптичну активність виявили в 1811 році [6]. Кілька років потому Біо показав, що це явище характерне для деяких природних сполук, їхні розчини можуть обертати площину поляризації поляризованого світла. Оптичну активність можна визначити за допомогою поляриметра [7].

Похідні 1,2,4-тріазолів характеризуються різними видами біологічної активності. Особливої уваги заслуговують 2-[5-*R*₁-4-*R*₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетаноли, що мають хіральний атом Карбону. Наголосимо, що спирти мають високу регенеративну дію. Окремі з них використовують для синтезу волокон органічного напівпровідника поліацетилену, що необхідний для створення гнучких дисплеїв. Протимікробну та антигрибкову активність має 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс-1,2,4-тріазол-1-іл-пропан-2-ол – субстанція ефективних ліків.

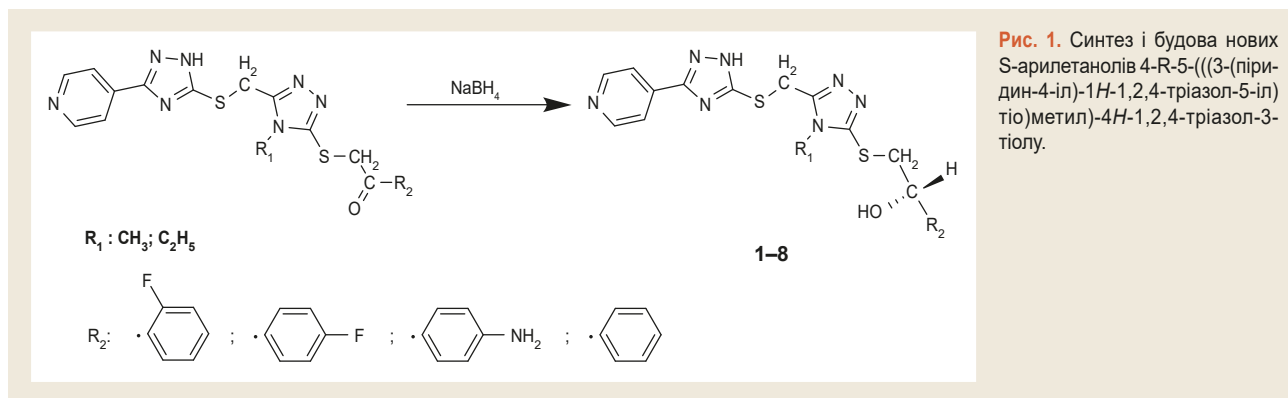
Отже, дослідження оптичної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу – раціональний інструмент на шляху пошуку нових біологічно активних молекул, встановлення певних закономірностей. Подібні випробування в комплексі з іншими методами можуть скоротити тривалість та багатоступеневі біологічні дослідження.

Мета роботи

Визначення величини кута обертання площини поляризації розчинів деяких *S*-похідних 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів і встановлення закономірностей між будовою досліджуваних молекул та їхньою оптичною активністю.

Матеріали і методи дослідження

Предметом дослідження стали 1-(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (1), 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етан-1-ол (2), 1-(2-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3), 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(2-фторфеніл)етан-1-ол (4), 1-(4-амінофеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (5), 1-(4-амінофеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)



тіо)етан-1-ол (**6**), 1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (**7**), 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (**8**) (рис. 1).

1-(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 72 %; $T_{\text{пл}}$: 179–181 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3429 (N-H), 3405 (O-H), 3064–3032 (C-H_{ар.}), 2991–2980 (C-H_{ал.}), 1578 (C=N). $C_{19}H_{18}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 51.45; H, 4.09; N, 22.11; S, 14.46. Знайдено: C 51.36, H 4.17, N 22.25, S 14.31.

2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етан-1-ол. Вихід: 76 %; $T_{\text{пл}}$: 195–196 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3449 (N-H), 3412 (O-H), 3079–3059 (C-H_{ар.}), 3015–2989 (C-H_{ал.}), 1586 (C=N). $C_{20}H_{20}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 52.50; H, 4.41; N, 21.43; S, 14.01. Знайдено: C 52.36, H 4.53, N 21.38, S 14.08.

1-(2-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 68 %; $T_{\text{пл}}$: 168–169 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3438 (N-H), 3411 (O-H), 3059–3038 (C-H_{ар.}), 2994–2979 (C-H_{ал.}), 1565 (C=N). $C_{19}H_{18}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 51.45; H, 4.09; N, 22.11; S, 14.46. Знайдено: C 51.57, H 4.14, N 22.02, S 14.35.

2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(2-фторфеніл)етан-1-ол. Вихід: 69 %; $T_{\text{пл}}$: 181–182 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3448 (N-H), 3420 (O-H), 3052–3023 (C-H_{ар.}), 2995–2982 (C-H_{ал.}), 1574 (C=N). $C_{20}H_{20}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 52.50; H, 4.41; N, 21.43; S, 14.01. Знайдено: C 52.45, H 4.35, N 21.49, S 14.20.

1-(4-амінофеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 73 %; $T_{\text{пл}}$: 186–187 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3463–3443 (N-H), 3397 (O-H), 3061–3040 (C-H_{ар.}), 2988–2974 (C-H_{ал.}), 1574 (C=N). $C_{19}H_{20}N_8OS_2$ Обчислено (%): C, 51.80; H, 4.58; N, 25.44; S, 14.55. Знайдено: C 51.89, H 4.50, N 25.38, S 14.68.

1-(4-амінофеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 70 %; $T_{\text{пл}}$: 179–180 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3452–3429 (N-H), 3410 (O-H), 3051–3028 (C-H_{ар.}), 2989–2974 (C-H_{ал.}), 1581 (C=N). $C_{20}H_{22}N_8OS_2$ Обчислено

(%): C, 52.85; H, 4.88; N, 24.65; S, 14.11. Знайдено: C 52.74, H 4.86, N 24.75, S 14.03.

1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол. Вихід: 74 %; $T_{\text{пл}}$: 177–178 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3459–3424 (N-H), 3409 (O-H), 3056–3027 (C-H_{ар.}), 2996–2987 (C-H_{ал.}), 1580 (C=N). $C_{19}H_{19}N_7OS_2$ Обчислено (%): C, 53.63; H, 4.50; N, 23.04; S, 15.07. Знайдено: C 53.72, H 4.41, N 23.01, S 15.16.

1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол. Вихід: 67 %; $T_{\text{пл}}$: 192–193 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3471–3441 (N-H), 3401 (O-H), 3058–3030 (C-H_{ар.}), 2989–2977 (C-H_{ал.}), 1569 (C=N). $C_{20}H_{21}N_7OS_2$ Обчислено (%): C, 54.65; H, 4.82; N, 22.31; S, 14.59. Знайдено: C 54.53, H 4.75, N 22.42, S 14.62.

Обладнання і реактиви: поляриметр Atago AP-300, кювета поляриметрична 50 мм, розчини сполук **1–8** із концентрацією 2 г на 100 cm^3 , дистильована вода.

Синтез вихідних сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботі [8]. Відповідні S-арилетаноли біс-1,2,4-триазол-3-тіолів одержували за процедурою відновлення з використанням NaBH_4 . 1 ммоль карбонільної вихідної сполуки розчиняли у 10 мл метанолу та додавали кристалічний NaBH_4 (0,38 г, 1 ммоль) до розчину. Суміш перемішували впродовж 4 годин на магнітній мішалці. Реакційну суміш фільтрували, осад промивали діетиловим ефіром і сушили під шафою. Структура синтезованих біс-похідних 1,2,4-триазолу підтверджена комплексом фізико-хімічних та інструментальних методів аналізу.

Температуру плавлення визначали приладом OptiMelt MPA100 (США), який оснащений платиновим датчиком RTD, може вимірювати температуру до 400 °C, має роздільну здатність 0,1 °C. Елементний аналіз здійснили на багатоцільовому елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) виробництва Analysen systeme GmbH (ФРН) з використанням сульфаніlamіду як стандарту. Спектрофотометр Bruker Alpha в ділянці з використанням приставки ATR (пряме введення зразку) (Bruker Optics, ФРН). ІЧ-спектри (4000–500 cm^{-1}) зняли з використанням спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker Optics, ФРН).

Оптичну активність оцінювали за допомогою поляриметра Atago AP-300 на базі кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Результати

Кут обертання вимірювали з точністю $\pm 0,01^\circ$ за температури $20,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Оптичне обертання розчинів визначали протягом 30 хв після приготування, розчини мали бути прозорими. Під час вимірювання передусім необхідно встановити нульову точку приладу за допомогою чистого розчинника (метанол). Після встановлення приладу на нульову точку здійснювали основне вимірювання. Готові розчини з концентрацією $2\text{ г}/100\text{ см}^3$ поміщали в поляриметричну трубку завдовжки 5 см і вимірювали їхній кут обертання поверхні поляризації не менше ніж тричі.

Для визначення величини кута обертання результати вимірювання алгебраїчно підсумовували. Величину питомого обертання $[\alpha]_D^{20}$ розраховували за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100}{l \times C} \quad (1)$$

де α – вимірний кут обертання в градусах; l – товщина шару в дециметрах; C – концентрація розчину в грамах речовини на 100 мл розчину.

Показники кута обертання розчинів речовин, що вивчали, наведені в таблиці 1. Номер аналізованих розчинів відповідає номеру сполук.

Обговорення

Розрахунки питомого обертання площини поляризації у перерахунку на суху речовину здійснили за формулою (1).

$$1) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{-0,43 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = -43 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$2) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,24 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +24 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$3) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,26 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +26 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$4) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,07 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +7 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$5) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,18 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +18 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$6) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,07 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +7 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$7) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,43 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +43 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$8) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,23 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +23 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

Грунтуючись на даних, що одержали, можна стверджувати: всі досліджені сполуки виявляють оптичну активність. Сполуки **2–8** відхиляють площину поляризації вправо (при спостереженні – назустріч променю), вони є правообертальними (+). Найбільше значення величини

Таблиця 1. Кут повороту площини поляризації розчинів сполук **1–8** із концентрацією $2\text{ г}/100\text{ см}^3$

№ розчину	$\alpha_1,^\circ$	$\alpha_2,^\circ$	$\alpha_3,^\circ$	$\alpha_{\text{ср}},^\circ$
1	-0,40	-0,41	-0,44	-0,43
2	+0,24	+0,23	+0,26	+0,24
3	+0,28	+0,24	+0,25	+0,26
4	+0,06	+0,06	+0,08	+0,07
5	+0,20	+0,16	+0,17	+0,18
6	+0,07	+0,07	+0,06	+0,07
7	+0,41	+0,46	+0,41	+0,43
8	+0,25	+0,23	+0,22	+0,23

питомого обертання має сполука **1**–((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол ($+43^\circ$ [град·г/см³·дм]). Єдина лівообертальна речовина – **1**–(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол зі значенням питомого обертання $[\alpha]_D^{20} = -43$ [град·г/см³·дм]. Виявили також певну зміну значення кута обертання від варіацій замісників (метил, етил) у четвертому положенні другого 1,2,4-тріазолового ядра для аналізованих молекул. Етильний радикал знижує питоме обертання кута поляризації майже вдвічі.

Висновки

1. Експериментальні дані, наведені в цій роботі, дають підстави стверджувати, що досліджені сполуки виявляють себе як оптичні ізомери. Ці сполуки можуть бути потенційними біоактивними речовинами, адже майже невід'ємною частиною сучасного драг-дизайну стала наявність як мінімум одного асиметричного атома в молекулі, який виявляв би оптичну активність [9].

2. Дослідження показали, що **1**–(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол може обертати площину поляризації світла вліво. Це свідчить про перевагу S-енантіомера в рацемічній суміші, і тому ця сполука викликає чималий інтерес для продовження біологічного скринінгу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

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

Борсук С. О., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4654-652X](https://orcid.org/0000-0003-4654-652X)

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

Information about authors:

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

Borsuk S. O., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kucherenko L. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr. hab., Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

- [5] Valimaña-Traverso, J., Amariei, G., Boltes, K., García, M. Á., & Marina, M. L. (2019). Enantiomer stability and combined toxicity of duloxetine and econazole on *Daphnia magna* using real concentrations determined by capillary electrophoresis. *The Science of the total environment*, 670, 770-778. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.208>
- [6] Rikken, G. L. J. A., & Raupach, E. (1997). Observation of magneto-chiral dichroism. *Nature*, 390(6659), 493-494. <https://doi.org/10.1038/37323>
- [7] Purdie, N., & Swallows, K. A. (1989). Analytical applications of polarimetry, optical rotatory dispersion, and circular dichroism. *Analytical chemistry*, 61(2), 77A-89A. <https://doi.org/10.1021/ac00177a001>
- [8] Karpun, Y., Parchenko, V., Fotina, T., Demianenko, D., Fotin, A., Nahornyi, V., & Nahorna, N. (2021). The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones. *Pharmacia*, 68(4), 797-804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
- [9] Klebe, G. (2013). Optical Activity and Biological Effect. In G. Klebe (Ed.), *Drug Design: Methodology, concepts, and mode-of-action* (pp. 89-109). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17907-5_5

Список літератури

- [1] Structural and photophysical characterisation of coordination and optical isomers of mononuclear ruthenium (II) polypyridyl 1,2,4-triazole complexes / W. R. Browne, D. Heseck, J. F. Gallagher et al. *Dalton Transactions*. 2003. Iss. 12. P. 2597-2602. <https://doi.org/10.1039/b301961f>
- [2] Willia K., Lee E. Importance of Drug Enantiomers in Clinical Pharmacology. *Drugs*. 1985. Vol. 30, Iss. 4. P. 333-354. <https://doi.org/10.2165/00003495-198530040-00003>
- [3] The pharmacokinetics of racemic MDPV and its (R) and (S) enantiomers in female and male rats / M. D. Hambuchen, H. P. Hendrickson, M. G. Gunnell et al. *Drug and alcohol dependence*. 2017. Vol. 179. P. 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.011>
- [4] Abiotic synthesis of amino acids and self-crystallization under prebiotic conditions / L. Jiang, P. Dziedzic, Z. Spacil et al. *Scientific reports*. 2014. Vol. 4. P. 6769. <https://doi.org/10.1038/srep06769>
- [5] Enantiomer stability and combined toxicity of duloxetine and econazole on *Daphnia magna* using real concentrations determined by capillary electrophoresis / J. Valimaña-Traverso, G. Amariei, K. Boltes et al. *The Science of the total environment*. 2019. Vol. 670. P. 770-778. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.208>
- [6] Rikken G. L. J. A., Raupach E. Observation of magneto-chiral dichroism. *Nature*. 1997. Vol. 390, Iss. 6659. P. 493-494. <https://doi.org/10.1038/37323>
- [7] Purdie N., Swallows K. A. Analytical applications of polarimetry, optical rotatory dispersion, and circular dichroism. *Analytical chemistry*. 1989. Vol. 61, Iss. 2. P. 77A-89A. <https://doi.org/10.1021/ac00177a001>
- [8] The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Y. Karpun, V. Parchenko, T. Fotina et al. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68, Iss. 4. P. 797-804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
- [9] Klebe G. Optical Activity and Biological Effect. *Drug Design: Methodology, concepts, and mode-of-action* / ed. G. Klebe. Springer. 2013. P. 89-109. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17907-5_5

References

- [1] Browne, W. R., Heseck, D., Gallagher, J. F., O'Connor, C. M., Killeen, J. S., Aoki, F., Ishida, H., Inoue, Y., Villani, C., & Vos, J. G. (2003). Structural and photophysical characterisation of coordination and optical isomers of mononuclear ruthenium (II) polypyridyl 1,2,4-triazole complexes. *Dalton Transactions*, (12), 2597-2602. <https://doi.org/10.1039/b301961f>
- [2] Willia, K., & Lee, E. (1985). Importance of Drug Enantiomers in Clinical Pharmacology. *Drugs*, 30(4), 333-354. <https://doi.org/10.2165/00003495-198530040-00003>
- [3] Hambuchen, M. D., Hendrickson, H. P., Gunnell, M. G., McClenahan, S. J., Ewing, L. E., Gibson, D. M., Berquist, M. D., & Owens, S. M. (2017). The pharmacokinetics of racemic MDPV and its (R) and (S) enantiomers in female and male rats. *Drug and alcohol dependence*, 179, 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.011>
- [4] Jiang, L., Dziedzic, P., Spacil, Z., Zhao, G. L., Nilsson, L., Ilag, L. L., & Córdova, A. (2014). Abiotic synthesis of amino acids and self-crystallization under prebiotic conditions. *Scientific reports*, 4, 6769. <https://doi.org/10.1038/srep06769>



DFT-аналіз протолітичної рівноваги деяких 5-(арил)-4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів

О. А. Бігдан *^{A,B,C,D}, Н. А. Аль Халаф ^{E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Використання сучасних комп'ютерних методів в аспектах квантової хімії та системний аналіз їхніх результатів дають уявлення про реакційну здатність органічних сполук, а також необхідні для розуміння сутності відомих експериментальних даних, коректних прогнозів і кількісного оцінювання. Безумовно, теоретичні розрахунки корисні й для розв'язання такої актуальної задачі сучасної хімії, як прототропні рівноваги і властивості речовин у газовій фазі, розчинах і твердому стані.

Мета роботи – дослідження присвячене теоретичному оцінюванню впливу розчинників на таутомерну рівновагу та кислотно-основних властивостей 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів, цікавих і в аспекті теорії як об'єкти для вивчення явища прототропної таутомерії, і в аспекті практики, адже широко застосовуються в фармацевтичній промисловості.

Матеріали та методи. Вплив сольватаційних ефектів на таутомерію та протитропні властивості похідних 1,2,4-тріазолів вивчили на прикладі модельних сполук. Усі розрахунки виконали за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Gauss-View 6.0.1 і програмних пакетів Gaussian 98, Gaussian 03. Геометрії основного стану повністю оптимізовані з використанням методу B3LYP/6-31-G(d,p) базисних множин без обмежень симетрії та застосування критеріїв збіжності за замовчуванням. Після оптимізації геометрії здійснили частотні обчислення.

Отже, стаціонарні структури підтвердили, перевірявши, що всі основні стани мають лише реальні частоти, а всі перехідні стани мають лише одну уявну частоту. За допомогою того самого методу встановили базис, що застосовують для оптимізації геометрії. Розрахунки сольватації здійснили в рамках континуальних моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) дискретних і комбінованих моделей, використавши метод обмеження Хартрі–Фока, метод теорії функціоналу щільності B3LYP із базисними наборами 6-31G (d), 6-31G (d,p), 6-31G++ (d,p), cc-pVDZ, а також напівемпіричні методи в пакеті MOPAC6.

Результати. У рамках теорії самоузгодженого реакційного поля вперше здійснені різноманітні квантово-хімічні розрахунки сольватованих модельних сполук із використанням різних підходів і моделей, варіюванням базису в неемпіричних розрахунках, виявленням ролі ефектів електронної кореляції, способу оптимізації геометрії тощо. Головний етап дослідження – порівняння тенденцій у рівноважній зміні відносної стійкості таутомерних форм тіон-тіольної таутомерії 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів у газовій фазі та різних прототропних розчинниках внаслідок можливості використання різних моделей і методів розрахунку для якісних прогнозів впливу сольватації на положення таутомерної рівноваги в сполуках цього класу. З'ясували, що обрані розчинники, за даними всіх використаних квантово-хімічних методів і моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM), зменшують різницю в стійкості таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою. Найбільший стабілізаційний ефект виявили при сольватації NH-таутомерів похідних 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів. Використовуючи всі енергетичні параметри (ΔE_{tot} , ΔE_0 , ΔH_{298} , ΔG_{298}), визначили вплив комплексоутворення на відносну стійкість таутомерних форм досліджених сполук. Різниця значень енергії рівнів НОМО та ЛУМО-орбіталей вказує на реакційну здатність молекули та її енергію активації, а отже на хімічну реакційну здатність молекули до електронного транспорту та біологічної активності з внутрішньомолекулярним перенесенням заряду.

Висновки. Вперше здійснили комплексні квантово-хімічні розрахунки тіон-тіольних таутомерів 5-(арил)-4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів. Виявили, що прототропні розчинники за всіма моделями зменшують різницю за стійкістю таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою. Суттєвий внесок у відносну стабільність таутомерних форм роблять розраховані значення електронних кореляційних моделей на атомі Гідрогену, а використання поляризаційних функцій квантово-хімічних методів на атомах Гідрогену майже не впливає на таутомерну рівновагу. Отже, в газовій фазі й апротонних розчинниках тіонний таутомер із центром NH-кислотності є найстійкішим, а тіольний таутомер 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіону переважає при переході до полярних протонодонорних розчинників. Результати свідчать про можливість проведення реакції електрофільного заміщення (наприклад, алкілювання) як аніону. Частково негативний заряд атомів Нітрогену 1,2,4-тріазольного кільця сприяє проведенню реакцій електрофільного приєднання. В тіонній формі можливі реакції електрофільного заміщення.

Ключові слова: DFT-аналіз, 1,2,4-тріазол, тіон-тіольна таутомерія, сольватація, водневий зв'язок.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 133–139

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/254474>

UDC 547.792'286.2:544.18:544.34:544.36

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.254474](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.254474)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 133–139

Key words: DFT-analysis, 1,2,4-triazole, thion-tilol tautomeria, solvation, hydrogen bond.

*E-mail: abigdana@gmail.com

Received: 07.03.2022 // Revised: 28.03.2022 // Accepted: 06.04.2022

DFT-analysis of protolytic equivalents of 5-(aryl)-4-(methyl,amino)-1,2,4-triazole-3(2H)-thione

O. A. Bihdan, N. A. Al Khalaf

The use of modern computer methods in aspects of quantum chemistry and systematic analysis of their results give an idea of the reactivity of organic compounds, as well as to understand the essence of known experimental data, correct predictions, and quantitative estimates. Undoubtedly, theoretical calculations are useful in solving such an urgent problem of modern chemistry as prototropic equilibria and properties of substances in the gas phase, solutions, and solid-state.

The aim of the work – until recently assigned to a theoretical vivification in the infusion of solvents on tautomeric equilibrium and acid-base powers i know more broadly practical stasis in the pharmaceutical industry.

Materials and methods. The effect of solvation effects on tautomerism and antitropic properties of 1,2,4-triazole derivatives was studied on the example of model compounds. All calculations were performed using the Gauss-View 6.0.1 molecular link visualization program and Gaussian 98, Gaussian 03 software packages and the use of default convergence criteria. After optimizing the geometry, frequency calculations followed. Thus, the stationary structures are confirmed by checking that all ground states have only real frequencies, and all transition states have only one imaginary frequency. The same method and established basis were used to optimize the geometry. Solvation calculations were performed in the framework of continuous models (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) of discrete and combined models using the Hartree–Fock constraint method, the method of density functional theory B3LYP with basic sets 6-31G (d), 6-31G (d,p), 6-31G++ (d,p), cc-pVDZ, as well as semi-empirical methods in the MOPAC6 package.

Results. For the first time, various quantum chemical calculations of solvated model compounds using different approaches and models, variation of the basis in non-empirical calculations, identification of the role of electronic correlation effects, method of geometry optimization, etc. were carried out within the theory of self-consistent reaction field. The main stage of this study was to compare trends in the equilibrium change in the relative stability of tautomeric forms of thione-thiol tautomerism of 1,2,4-triazole-2(3H)-thions in the gas phase and different prototropic solvents due to the possibility of using different models and calculation methods for quality predictions of the effect of solvation on the position of tautomeric equilibrium in compounds of this class. It was found that the selected various solvents according to all used quantum chemical methods and models (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) reduce the difference in the stability of tautomeric forms of the investigated compounds in comparison with the gas phase, while the greatest stabilizing effect is observed in the solvation of NH-tautomers derived from 1,2,4-triazole-2(3H)-thiones. Using all energy parameters (ΔE_{tot} , ΔE_0 , ΔH_{298} , ΔG_{298}) allowed to determine the effect of complexation on the relative stability of tautomeric forms of the studied compounds. The difference in the values of the energy levels of HOMO and LUMO – orbitals indicate the reactivity of the molecule and its activation energy, which indicates the chemical reactivity of the molecule to electronic transport and the manifestation of biological activity with intramolecular charge transfer.

Conclusions. For the first time, complex quantum chemical calculations of thione-thiol tautomers of 5-(aryl)-4-(methyl, amino)-1,2,4-triazole-3(2H)-thiones were performed and it was found that prototropic solvents reduce the difference in all models. In the stability of tautomeric forms of the investigated compounds in comparison with the gas phase. The calculated values of electronic correlation models on the hydrogen atom make a significant contribution to the relative stability of tautomeric forms, while the use of polarization functions of quantum chemical methods on hydrogen atoms has practically no effect on the tautomeric equilibrium. From the obtained data it becomes clearer that in the gas phase and aprotic solvents the thione tautomer with the center of NH-acidity is the most stable, and the thiol tautomer of 1,2,4-triazole-3(2H)-thione predominates in the transition to polar proton-donor solvents. The obtained data indicate the possibility of conducting an electrophilic substitution reaction (eg, alkylation) in the form of an anion. The partially negative charge of the Nitrogen atoms of the 1,2,4-triazole ring promotes electrophilic addition reactions. In the thionic form, on the contrary, electrophilic substitution reactions are possible.

Key words: DFT-analysis, 1,2,4-triazole, thion-thiol tautomeria, solvation, hydrogen bond.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 133–139

Створення потужного програмного забезпечення поряд із розвитком комп'ютерної техніки зумовили посилення інтересу хіміків до квантово-хімічних розрахунків. Використання сучасних комп'ютерних методів в аспектах квантової хімії та системний аналіз їхніх результатів дають уявлення про реакційну здатність органічних сполук, а також необхідні для розуміння сутності відомих експериментальних даних, коректних прогнозів і кількісного оцінювання. Безумовно, теоретичні розрахунки корисні й для розв'язання такої актуальної задачі сучасної хімії, як прототропні рівноваги і властивості речовин у газовій фазі, розчинах і твердому стані.

1,2,4-Тріазоли – важливий гетероциклічний фрагмент, якому належить унікальне місце в гетероциклічній хімії через широкий спектр біологічної активності. На основі 1,2,4-тріазолів створено чимало терапевтично цікавих лікарських засобів: знеболювальних, антисептичних, протимікробних, антиоксидантних, антиуреазних,

протизапальних, діуретичних, протипухлинних, протисудомних, протидіабетичних і протимігренозних. Актуальність роботи визначає також дослідження властивостей недостатньо вивчених 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів, що мають потенційну біологічну активність.

Здійснили дослідження і пояснили на теоретичному рівні впливу розчинників на прототропну рівновагу гетеро-1,2,4-тріазолів, їхню кислотність, структурні характеристики, розподіл електронної щільності та інші властивості, здійснено порівняння і прогнозування зміни будови, реакційної здатності сполук. Одночасно з цим розв'язували методичні завдання, пов'язані з виявленням впливу моделей сольватації, використаних методів опрацювання відомих експериментальних даних, коректних прогнозів і кількісного оцінювання реакційної здатності органічних сполук [1–3].

Уперше здійснили розширене дослідження сольватаційних ефектів, їхнього впливу на природу таутомерії,

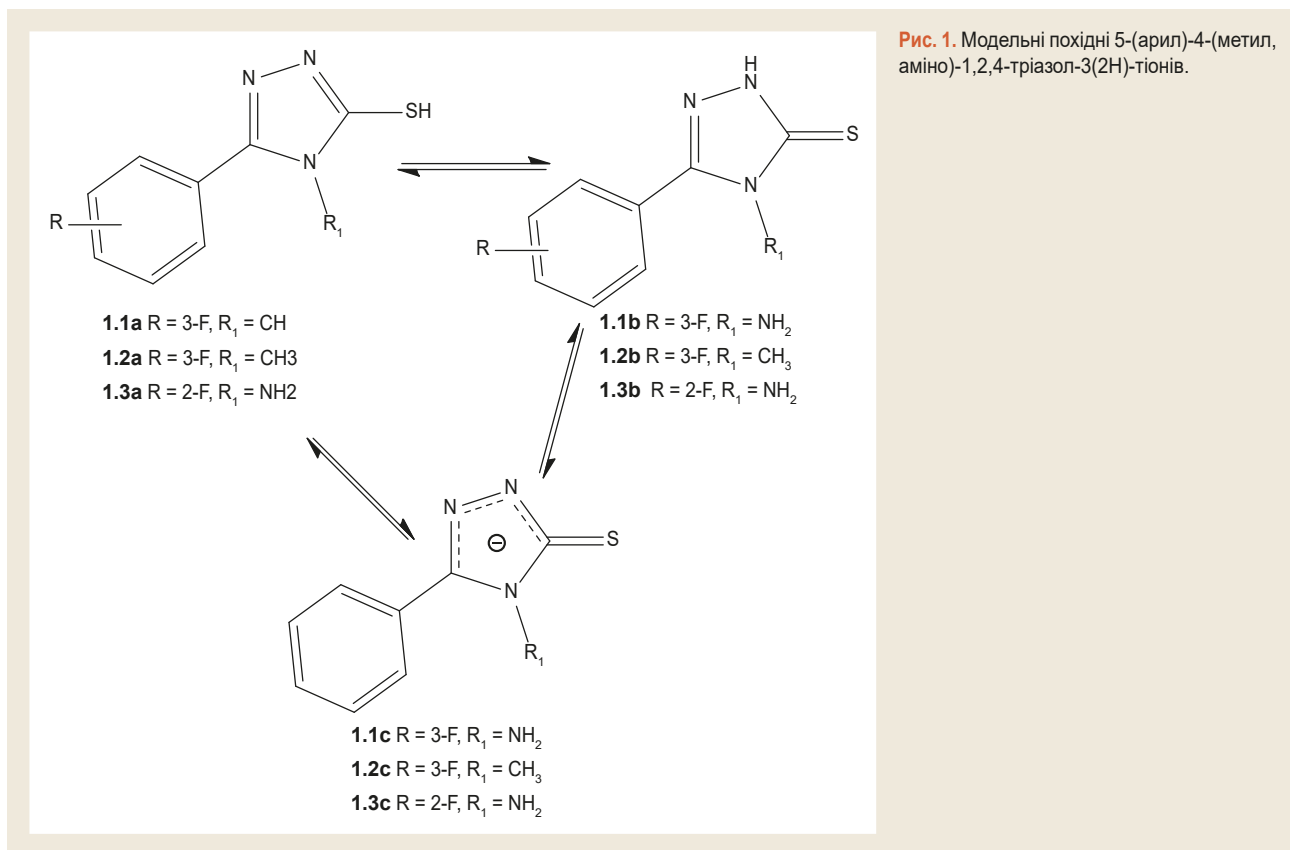


Рис. 1. Модельні похідні 5-(арил)-4-(метил, аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів.

кислотних центрів і природу сполуки, розподіл електронної густини та інші властивості 1,2,4-тріазолів і їхніх тіоаналогів, важливих гетероциклічних сполук із широким спектром біологічної дії.

Мета роботи

Дослідження присвячене теоретичному оцінюванню впливу розчинників на таутомерну рівновагу та кислотно-основних властивостей 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів, цікавих і в аспекті теорії як об'єкти для вивчення явища прототропної таутомерії, і в аспекті практики, адже широко застосовуються в фармацевтичній промисловості.

Матеріали і методи дослідження

Вплив сольватаційних ефектів на таутомерію та протитропні властивості похідних 1,2,4-тріазолів вивчили на прикладі модельних сполук (рис. 1).

Розглядали модельні розчинники, що найчастіше використовують в органічному синтезі як протонодонорні розчинники: полярний неорганічний розчинник – вода; полярні апротонні розчинники – диметилсульфоксид і ацетонітрил; хлороформ як малополярний апротонний розчинник.

Усі квантово-хімічні розрахунки виконали за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Gauss-View 6.0.1 [4] і програмних пакетів Gaussian 98, Gaussian 03 [5]. Геометрії основного стану оптимізовані за допомогою методу B3LYP [6], застосовуючи базис

множин 6-31-G(d,p) [7] без обмежень симетрії та використання критеріїв збіжності за замовчуванням. Після оптимізації геометрії здійснили частотні обчислення. Отже, стаціонарні структури підтвердили, перевіривши, що всі основні стани мають лише реальні частоти, а всі перехідні стани мають лише одну уявну частоту. За допомогою того самого методу встановили базис, що застосовують для оптимізації геометрії. Розрахунки сольватації здійснили в рамках континуальних моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) дискретних і комбінованих моделей, використавши метод обмеження Хартрі–Фока, метод теорії функціоналу щільності B3LYP із базисними наборами 6-31G (d), 6-31G (d, p), 6-31G ++ (d, p), cc-pVDZ, а також напівемпіричні методи в пакеті MOPAC6 [4,5].

Для розгляду сольватаційних ефектів обрали найпопулярніший метод наближення поляризуючого континууму (IEEPCM) [5]. Відповідні заряди атомів молекули розраховували квантово-хімічним методом Гюккеля [6].

Результати

Тіон-тіольна таутомерія дуже чутлива до впливу різних чинників, як-от розчинник, властивості сольватів, температура, концентрація, природа замісників і їхнє положення в 1,2,4-тіазольному кільці.

Уперше в рамках теорії самоузгодженого реакційного поля здійснили різноманітні квантово-хімічні розрахунки сольватованих модельних сполук (1.1–1.3) з використанням різних підходів і моделей, варіюванням базису

Таблиця 1. Стьйкість відповідних тіон-тіольних таутомерів (1.1–1.3) у газовій фазі та різноманітних розчинників (ΔG_{298} , ккал/моль) за результатами розрахунків із повною оптимізацією геометрії методом ВЗЛР/6-31G (d,p). Модель ІЕЕРСМ

№	Газ	Хлороформ	Ацетонітрил	ДМСО	Вода
1.1a	7,12	5,61	4,87	4,63	1,74
1.2a	7,76	3,98	1,75	2,11	0,00
1.3a	11,4	6,93	4,43	4,15	0,00
1.1b	5,82	5,23	4,50	4,29	3,31
1.2b	0,00	0,00	0,00	0,00	3,51
1.3b	0,00	0,00	0,00	0,00	2,96

Таблиця 2. Енергія Гіббса сольватаційного ефекту (ΔG_{sol} , ккал/моль) таутомерних форм за результатами розрахунків із повною оптимізацією геометрії методом ВЗЛР/6-31G(d,p). Модель ІЕЕРСМ

№	Хлороформ	Ацетонітрил	ДМСО	Вода
1.1a	5,01	4,67	7,21	12,41
1.2a	6,14	5,74	8,82	16,56
1.3a	3,85	4,41	6,42	15,68
1.1b	4,67	3,64	5,79	13,44
1.2b	2,35	0,22	3,28	8,60

Таблиця 3. Відносна стійкість (ΔG_{298} , ккал/моль) таутомерних форм 5(арил)-4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів у різних середовищах за допомогою квантово-хімічного методу ВЗЛР/6-31G(d,p)

№	Газ	Хлороформ	Ацетонітрил	ДМСО	Вода
1.1a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1.2a	7,12	5,12	5,44	3,35	4,02
1.3a	7,44	7,36	7,97	5,92	5,54
1.1b	2,54	0,83	0,28	1,63	2,29
1.2b	5,32	2,41	1,01	0,75	0,00
1.3b	0,00	0,00	0,00	0,00	3,24

в неемпіричних розрахунках, виявленню ролі ефектів електронної кореляції, способу оптимізації геометрії тощо. Головний етап дослідження – порівняння тенденцій у рівноважній зміні відносної стійкості таутомерних форм тіон-тіольної таутомерії 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів у газовій фазі та різних прототропних розчинниках внаслідок можливості використання різних моделей і методів розрахунку для якісних прогнозів впливу сольватації на положення таутомерної рівноваги в сполуках цього класу.

З'ясували, що обрані розчинники, за даними всіх використаних квантово-хімічних методів і моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM), зменшують різницю в стійкості таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою (табл. 1). Найбільший стабілізаційний ефект виявили при сольватації NH-таутомерів похідних 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів (табл. 2).

За цими даними, в газовій фазі й апротонних розчинниках тіонний таутомер із центром NH-кислотності

є найбільш стійким, а тіольний таутомер 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіону переважає при переході до полярних протонодонорних розчинників.

Суттєвий внесок у відносну стабільність таутомерних форм роблять розраховані значення електронних кореляційних моделей на атомі Гідрогену, а використання поляризаційних функцій квантово-хімічних методів на атомах Гідрогену майже не впливає на таутомерну рівновагу. Результати розрахунків із повною оптимізацією геометрії в неполярних апротонних розчинниках несуттєво відрізняються від полярних і протонодонорних розчинників – різниця в енергіях сольватації становить близько 3 ккал/моль. На стійкість таутомерних форм майже не впливають нульові коливання і термохімічні поправки [8].

Важливі квантово-хімічні розрахунки 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолів дали змогу виявити тенденції щодо зміни відносної стійкості таутомерних форм під впливом розчинників. Енергія сольватації таутомерів (1.2–1.3) – дещо нижча від значень, що отримані під час розрахунку для сполуки 1.1, передусім внаслідок неелектростатичних взаємодій (табл. 3, 4).

Відомі явища Н-комплексотворення на прикладі утворення гідроксоній-іона оцінювали як відповідні специфічні прототропні взаємодії похідних 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів із розчинниками (вода, диметилсульфоксид і хлороформ) за допомогою квантово-хімічних розрахунків цих комплексів сполук (1.1–1.3) на різних моделях. Враховуючи біфільність тіон-тіольних таутомерів і розчинників (вода, диметилсульфоксид), утворення Н-комплексних сполук, розраховували енергетичні профілі, припустивши, що «супермолекули» певною мірою моделюють першу сольватійну оболонку (табл. 5).

Внаслідок ефекту прямого полярного сполучення утворення протонних комплексів є перспективнішим за атомом Нітрогену (відповідно до зміни зарядів на атомі). Загалом відносна активність центрів Н-комплексотворення збігається з відповідною активністю центрів протонування, розрахованих у газовій фазі похідних 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів.

Головний протонодонорний центр сполук (1.1–1.3) зосереджений у NH-таутомерній формі 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів. Енергії водневих зв'язків самоасоціатів похідних 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів співвідносяться за значеннями з енергетичними профілями протонних комплексів 1,2,4-тріазолів із розчинниками.

Використання всіх енергетичних параметрів (ΔE_{tot} , ΔE_0 , ΔH_{298} , ΔG_{298}) дало змогу визначити вплив комплексотворення на відносну стійкість таутомерних форм сполук, що досліджували. Поправки на ангармонічність коливань не спричиняють принципові зміни в енергетичних профілях [7,8].

Щодо абсолютних значень, то величина енергії водневого зв'язку, розрахована як різниця енергії комплексу та його складових компонентів, загалом збільшується, враховуючи ефекти електронної кореляції.

Таблиця 4. Складові енергії Гіббса різних сольватаційних моделей тіон-тіольних таутомерів (1.1–1.3a,b) і органічних аніонів (1.1–1.3c) методом B3LYP/6-31G (dp)

№	$-\Delta G_{\text{sol}}^*$	$-\Delta G_{\text{pol.solute/solv}}$	ΔG_{cav}	$-\Delta G_{\text{disp}}$	ΔG_{rep}	$\Delta G_{\text{non/el}}$
Хлороформ						
1.1a	3,30	3,55	10,0	12,3	2,22	-0,04
1.1c	43,3	44,5	9,62	12,3	2,58	-0,13
1.2a	2,87	3,63	16,3	19,7	3,55	0,21
1.2c	36,4	38,3	16,3	18,9	3,21	0,61
Ацетонітрил						
1.1a	2,10	5,01	11,9	12,0	2,63	2,46
1.1c	50,4	55,7	11,4	12,2	3,05	2,30
1.2a	0,69	5,23	19,4	19,4	4,23	4,23
1.2c	41,6	49,0	19,4	18,6	3,77	4,58
Диметилсульфоксид						
1.1a	4,67	5,07	13,1	17,1	3,80	-0,19
1.1c	54,2	56,1	12,6	17,3	4,41	-0,25
1.2a	2,91	5,29	21,5	27,6	6,13	0,00
1.2c	46,0	49,4	21,5	26,4	5,46	0,49
Вода						
1.1a	10,1	12,6	13,8	17,1	4,69	0,95
1.1c	65,5	70,4	13,2	17,3	4,94	0,87
1.2c	56,1	65,8	22,5	26,4	6,14	2,32

$\Delta G_{\text{pol.solute/solv}}$: енергія взаємодії поляризованої розчиненої речовини з розчинником;

ΔG_{cav} : енергія утворення порожнини;

ΔG_{disp} : енергія дисперсійної взаємодії;

ΔG_{rep} : енергія ядерного відштовхування;

$\Delta G_{\text{non/el}}$: сумарна енергія неелектростатичних взаємодій.

Таблиця 5. Дані енергетичних профілей можливих Н-комплексів 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіолів із водою 1:1 за методом B3LYP/6-31G(d,p)

Таутомер (центр Н-зв.)	$-\Delta G_{298(\text{comp})}$	$\Delta G_{298(\text{h-b})}$	$-\Delta E_{(\text{h-b})}$	$-\Delta H_{298(\text{h-b})}$	$-\Delta G_{\text{sol}(\text{comp})}$
1.1a	412,1496	1,74	6,99	7,39	10,49
1.2a	412,1267	3,21	5,68	5,19	10,15
1.3a	412,1198	0,74	6,35	6,37	14,72
1.1b	412,0941	-0,31	8,12	9,62	11,56
1.2b	412,1023	0,36	7,76	4,61	13,33
1.3b	412,0614	2,12	6,21	7,56	9,16

Таблиця 6. Термодинамічні характеристики хімічного процесу комплексоутворення між тіольною формою 1,2,4-тріазолу з водою (1.1a) в газовій фазі за даними розрахунків з повною оптимізацією геометрії

Методи	$-\Delta E_{0(\text{h-b})}$	$-\Delta H_{298(\text{h-b})}$	$\Delta G_{298(\text{h-b})}$
B3LYP/6-31G (d)	6,91	7,41	1,72
B3LYP/6-31G (d,p)	5,95	6,99	1,75
B3LYP/6-31++G (d,p)	3,63	4,26	4,03
B3LYP/EPR-II	6,11	6,05	2,78
B3LYP/SVP	7,89	8,83	0,65
B3LYP/cc-pVDZ	8,56	8,34	0,61

Таблиця 7. Енергії HOMO- та LUMO-орбіталей 4R₁-5R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Сполука	Форма	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE
1	тіона	-0,2074967090	-0,0596967610	0,147799948
1	тіольна	-0,2069771120	-0,0584689033	0,1485082087
2	тіона	-0,2031653220	-0,0583123042	0,1448530178
2	тіольна	-0,2026807010	-0,0570734249	0,1456072761

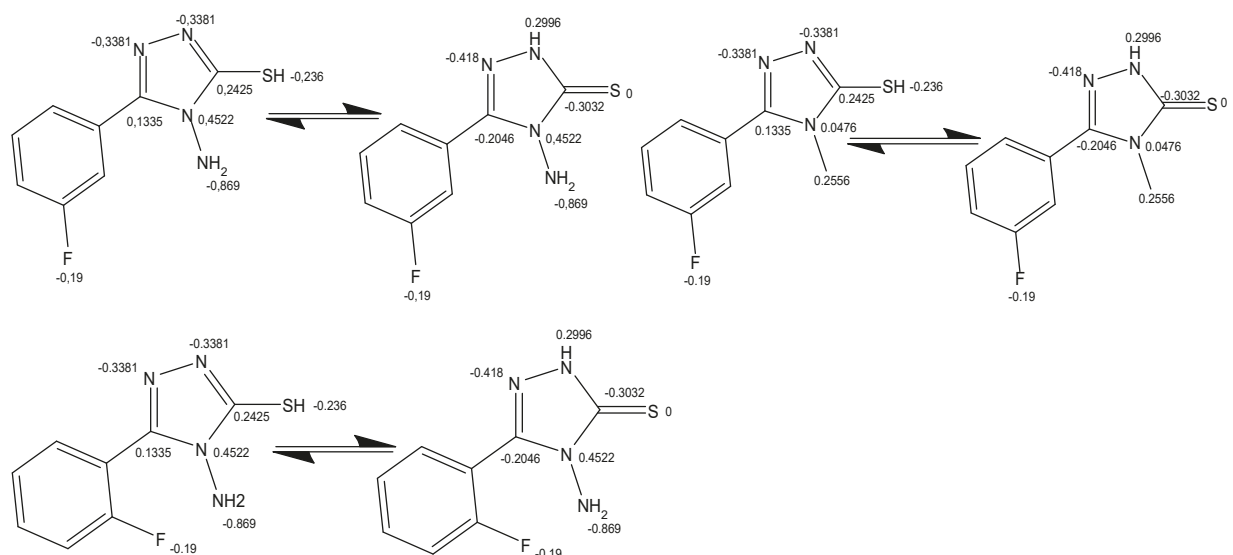


Рис. 2. Заряди атомів досліджуваних сполук під час вивчення факту тіон-тіольної таутомерії.

Енергетичний профіль водневого зв'язку, розрахований як $\Delta E_{0(h-b)}$ і $\Delta H_{298(h-b)}$, на вищих рівнях теорії дещо перевищений порівняно з практичними значеннями, що становлять зазвичай менше ніж 4 ккал/моль. З іншого боку, енергія Гіббса в більшості розрахунків має додатне значення; це дає підстави говорити про недостатню точність розрахунку частотних характеристик або про зміщення рівноваги в бік вихідних компонентів.

Дослідженням природи тіон-тіольної таутомерії можуть слугувати розрахунки електронегативності атомів і перехід валентних електронів за енергетичними рівнями [9,10]. У таблиці 7 наведені енергетичні профілі НОМО- та LUMO-орбіталей, їхня різниця за енергіями.

Враховуючи електронні структурні формули $4R_1-5R-4H-1,2,4$ -тріазол-3-тіолів (рис. 2) і результати розрахунку зарядів атомів досліджуваної молекули, можна зробити висновок: на атомі Сульфуру через донорний вплив $1,2,4$ -тріазольного кільця є надлишок електронів (-0,3032). Це значення дає змогу провести реакцію S_E , а високий негативний заряд Нітрогену $1,2,4$ -тріазольного кільця сприяє проведенню реакцій електрофільного приєднання.

Обговорення

Енергетичні розрахунки молекулярних орбіталей показали, що ці сполуки мають складні зайняті рівні. Різниця значень енергії рівнів НОМО- та LUMO-орбіталей вказує на реакційну здатність молекули та її енергію активації, що свідчить про хімічну реакційну здатність молекули до електронного транспорту та вияв біологічної активності з внутрішньомолекулярним перенесенням заряду [7,8].

Отже, нові сполуки $4R_1-5R-4H-1,2,4$ -тріазол-3-тіолів викликають чималий фармакологічний і технічний інтерес. Вони можуть бути потенційними біологічно активними речовинами з широким спектром дії, а також їх можна застосовувати в технічній галузі для створення «рідких кристалів», LEDs-світлодіодів і OLEDs-технологій.

Висновки

1. Вперше здійснили комплексні квантово-хімічні розрахунки тіон-тіольних таутомерів 5-(арил)-4-(метил,аміно)- $1,2,4$ -тріазол-3(2H)-тіонів. Виявили, що прототропні розчинники за всіма моделями зменшують різницю за стійкістю таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою.

2. Суттєвий внесок у відносну стабільність таутомерних форм роблять розраховані значення електронних кореляційних моделей на атомі Гідрогену, а використання поляризаційних функцій квантово-хімічних методів на атомах Гідрогену майже не впливає на таутомерну рівновагу. Отже, в газовій фазі й апротонних розчинниках тіонний таутомер із центром NH-кислотності є найстійкішим, а тіольний таутомер $1,2,4$ -тріазол-3(2H)-тіону переважає при переході до полярних протонодонорних розчинників.

3. Результати свідчать про можливість проведення реакції електрофільного заміщення (наприклад, алкілювання) у вигляді аніону. Частково негативний заряд атомів Нітрогену $1,2,4$ -тріазольного кільця сприяє проведенню реакцій електрофільного приєднання. В тіонній формі можливі реакції електрофільного заміщення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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)

Аль Халаф Н. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2915-6055](https://orcid.org/0000-0002-2915-6055)

Information about authors:

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

Alk Khalaf N. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених $1,2,4$ -тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запорізь. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.
- [2] Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних $1,2,4$ -тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. Т. 12. № 4. С. 83-87.
- [3] Karpenko Y., Omelyanchik L., Panasenko T. Experimental and theoretical spectroscopic study of thione-thiol tautomerism of new hybrides $1,3,4$ -oxadiazole-2-thion with acridine-9(10h)-one. *Chemistry and Chemical Technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 4. P. 419-428. <https://doi.org/10.23939/chcht12.04.419>
- [4] Gaussian 09 Revision A.02 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [5] GaussView 5 Reference / Å. Frisch, H. P. Hratchian, R. D. II Dennington et al. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [6] Tirado-Rives J., Jorgensen W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. *Journal of chemical theory and computation*. 2008. Vol. 4, Iss. 2. P. 297-306. <http://dx.doi.org/10.1021/ct700248k>
- [7] 6-31G* basis set for third-row atoms / V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. People et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2001. Vol. 22, Iss. 9. P. 976-984. <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.1058>
- [8] Caricato M. Exploring Potential Energy Surfaces of Electronic Excited States in Solution with the EOM-CCSD-PCM Method. *Journal of chemical theory and computation*. 2012. Vol. 8, Iss. 12. P. 5081-5091. <https://doi.org/10.1021/ct300382a>
- [9] Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2 / L. Padmaja, C. Ravikumar, D. Sajan et al. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2009. Vol. 40, Iss. 4. P. 419-428. <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>
- [10] Sagdinc S., Pir H. Spectroscopic and DFT studies of flurbiprofen as dimer and its Cu(II) and Hg(II) complexes. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2009. Vol. 73, Iss. 1. P. 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.022>

References

- [1] Parchenko, V. V. (2014). *Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolozhichni vlastyvyty 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].
- [2] Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2010). Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyvyty 4-alkyl-, aryl- ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv iz zalyshkamy frahmentiv furanu [Synthesis, transformation, physicochemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols with residues of furan fragments]. *Zaporozhye medical journal*, 12(4), 83-87. [in Ukrainian].
- [3] Karpenko, Y., Omelyanchik, L., & Panasenko, T. (2018). Experimental and theoretical spectroscopic study of thione-thiol tautomerism of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thion with acridine-9(10h)-one. *Chemistry and Chemical Technology*, 12(4), 419-428. <https://doi.org/10.23939/chcht12.04.419>
- [4] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., ... Fox D. J. (2016). *Gaussian 09, Revision A.02*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [5] Frisch M. J., Hratchian H. P., Dennington R. D. II, Keith T. A., Millam J., Nielsen A. B., Holder A. J., & Hiscocks J. (2009). *GaussView 5 Reference*. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [6] Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (2008). Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. *Journal of chemical theory and computation*, 4(2), 297-306. <http://dx.doi.org/10.1021/ct700248k>
- [7] Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A., Redfern, P. C., & Curtiss, L. A. (2001). 6-31G* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry*, 22(9), 976-984. <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.1058>
- [8] Caricato M. (2012). Exploring Potential Energy Surfaces of Electronic Excited States in Solution with the EOM-CCSD-PCM Method. *Journal of chemical theory and computation*, 8(12), 5081-5091. <https://doi.org/10.1021/ct300382a>
- [9] Padmaja, L., Ravikumar, C., Sajjan, D., Joe, I. H., Jayakumar, V. S., Pettit, G. R., & Nielsen, O. F. (2009). Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(4), 419-428. <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>
- [10] Sagdinc, S., & Pir, H. (2009). Spectroscopic and DFT studies of flurbiprofen as dimer and its Cu(II) and Hg(II) complexes. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73(1), 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.022>



Визначення рибофлавіну в драже «Ревіт» за допомогою високоефективної рідинної хроматографії

Б. О. Варинський^{ID}*^{A,B,C,D}, М. Ю. Зеленюк^{B,C,D}, А. Г. Каплаушенко^{ID}^{A,E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – розроблення експресної, вибіркової, відтворюваної методики визначення рибофлавіну за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у полівітамінному препараті – драже «Ревіт».

Матеріали та методи. Застосували дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор (Agilent Technologies, Germany); колонку хроматографічну Zorbax SB-C18, 30 мм × 4,6 мм, 1,8 мкм. Підготовку зразків здійснили за допомогою ваг аналітичних електронних Kern ABT 100-5M, ультразвукової бані Ultrasonic XUBA 3, ультрафільтрів нейлонових 0,12 мкм.

Результати. Як буферний розчин в елюенті обрали 0,1 % мурашину кислоти. Встановили максимальне значення logD інтервалі для рибофлавіну при pH 2–4. Тому максимальне утримання рибофлавіну спостерігали при використанні елюенту, pH якого відповідає цьому інтервалу. Значення pH для 0,1 % розчину мурашиної кислоти дорівнює 2,7, тому такий буфер обрали в складі елюенту. Як органічний модифікатор взяли ацетонітрил. Оптимальне утримання сполуки спостерігали при 10 % ацетонітрилу.

Висновки. Вивчили хроматографічну поведінку рибофлавіну на підставі хіміко-аналітичних властивостей. Встановили оптимальні умови хроматографічного визначення та розробили специфічну, експресну методику визначення рибофлавіну в драже «Ревіт». Опрацювали методику на реальному зразку драже «Ревіт». Методику рекомендовано для використання в роботі контрольно-аналітичних і дослідних лабораторій.

Ключові слова: рибофлавін, драже, аналіз вітамінів, рідинна хроматографія, ВЕРХ.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 140–144

Determination of riboflavin in dragee “Revit” by HPLC

B. O. Varynskyi, M. Yu. Zeleniuk, A. H. Kaplaushenko

The aim of the work is development of express, selective, reproducible methods for the determination of riboflavin by HPLC in a multivitamin preparation, dragee “Revit”.

Materials and methods. Degasser, binary pump, autosampler, thermostated column compartment, diode array detector. Chromatographic column Zorbax SB-C18, 30 mm × 4.6 mm, 1.8 μm. Samples were prepared using analytical electronic scales Kern ABT 100-5M, ultrasonic bath Ultrasonic XUBA 3, nylon ultrafilters 0.12 μm.

Results. 0.1 % formic acid was selected as a buffer solution in the eluent. The maximum values of logD were observed at intervals for riboflavin at pH from 2 to 4. Therefore, the maximum retention of the riboflavin was observed when using the eluent, pH which corresponds to this interval. The pH value for 0.1 % formic acid solution was 2.7. Therefore, such a buffer was chosen by us as part of the eluent. Acetonitrile was selected as the organic modifier. The optimal content of the compound was observed at 10 % acetonitrile.

Conclusions. The chromatographic behavior of riboflavin on the basis of chemical-analytical properties was studied. The optimal conditions for chromatographic determination were determined and a specific, express method for the determination of riboflavin in “Revit” dragee was developed. The technique on a real sample of “Revit” dragee was elaborated. The method was recommended for use in control and analytical and research laboratories.

Key words: riboflavin, dragee, vitamins, analysis, liquid chromatography, HPLC.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 140–144

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/258888>

UDC 543.544.5.068.7:615.356:577.164.12:615.453.1

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.258888](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.258888)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 140–144

Key words: riboflavin, dragee, vitamins, analysis, liquid chromatography, HPLC.

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

Received: 23.05.2022 // Revised: 03.06.2022 // Accepted: 10.06.2022

Рибофлавін (вітамін В₂) входить до складу комплексу вітамінів В і полівітамінних препаратів. Грунтуючись на даних щодо поглинання світла, флуоресценції та електровідновлення, розробили спектрометричні, флуориметричні, електрохімічні, хроматографічні й електрофоретичні методи аналізу рибофлавіну в фармацевтичних препаратах і клінічних зразках. Крім того, для аналізу вітаміну використовують ферментативні та мікробіологічні методи. Перевагою хроматографічних методів є розділення, одночасне визначення рибофлавіну й інших компонентів вітамінних препаратів.

Спектрофотометричний метод запропонували для аналізу рибофлавіну та інших водорозчинних вітамінів у фармацевтичних препаратах із використанням багатокомутованої проточної системи [1]. Повідомляли про спектрофотометричний аналіз рибофлавіну та його фотопродуктів (формілметилфлавін, люміхром і люміфлавін) [2]. Симплексний метод гнучкої толерантності (FTSM) застосували для спектрометричного визначення рибофлавіну, тіаміну, ніацину та піридоксину [3]. Розробили метод аналізу водорозчинних вітамінів у полівітамінних, полімінеральних дієтичних добавках, що використовують багатореакційний режим LC/UV/MS-MRM [4]. Державна фармакопея України регламентує спектрофотометричне кількісне визначення рибофлавіну. Визначення здійснюють при ослабленому освітленні. Оптичну густину одержаного розчину вимірюють за довжини хвилі 444 нм [5,6]. Фармакопея США регламентує флуориметричний кількісний аналіз рибофлавіну; довжина хвилі збудження – 444 нм [7].

Розроблено методики хроматографічного визначення рибофлавіну в біологічних зразках, як-от у плазмі крові. Білки видаляють із плазми шляхом кислотного осадження. Аліквоту супернатанту, що отримали, аналізують за допомогою оберненофазової високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Домішки відокремлюють від рибофлавіну ізократично, детектують флуориметрично (збудження – 450 нм; випромінювання – 520 нм). Метод ВЕРХ дає змогу розділити та виміряти рибофлавін у плазмі за 7 хвилин. Результати аналізу можуть бути використані для клінічної діагностики дефіциту та для моніторингу терапевтичних режимів приймання вітамінних добавок [8].

Мета роботи

Розроблення експресної, вибіркової, відтворюваної методики визначення рибофлавіну за допомогою ВЕРХ у полівітамінному препараті – драже «Ревіт».

Матеріали і методи дослідження

ВЕРХ обладнання: дегазатор G4225A 1260 Hip Degasser (Agilent Technologies, Japan); бінарний насос G1312B 1260 Bin Pump (Agilent Technologies, Germany). Автосамплер G1329B 1260 ALS (Agilent Technologies, Germany); термостат колонки G1316C 1290 TCC (Agilent Technologies, Germany); діодно-матричний детектор G4212B 1260 DAD

(Agilent Technologies, Germany); колонка хроматографічна Zorbax SB-C18, 30 мм × 4,6 мм, 1,8 мкм.

Підготовку зразків здійснили за допомогою ваг аналітичних електронних Kern ABT 100-5M, ультразвукової бані Ultrasonic XUBA 3, ультрафільтрів нейлонових 0,12 мкм виробництва Agilent Technologies.

Розчинники: ацетонітрил для ВЕРХ «HPLC Super Gradient» (Avantor Performance Materials Poland S. A., Poland), мурашина кислота «чиста для аналізу» «For analysis» (98 %) (AppliChem GmbH, Germany); вода високого ступеня очищення (18 МΩ при 25 °С), підготована на пристрої Direct Q 3UV Millipore (Molsheim, France).

Характеристика об'єкта дослідження – Ревіт® драже № 80.

Склад (діючі речовини): retinol (vit A), thiamine (vit B1), riboflavin (vit B2), ascorbic acid (vit C). Одне драже містить ретинолу ацетату (вітаміну А) – 0,86 мг (2500 МЕ), тіаміну гідрохлориду (вітаміну В1) – 1 мг, рибофлавіну (вітаміну В2) – 1 мг, аскорбінової кислоти (вітаміну С) – 35 мг. Допоміжні речовини: борошно пшеничне, патока крохмальна, цукор, олія м'яти перцевої, віск жовтий, олія соняшникова, тальк. Форма випуску – драже. Температура зберігання – не вище ніж +25 °С. Фармацевтична форма – драже.

Результати

Для визначення умов хроматографічного визначення рибофлавіну в драже «Ревіт» передусім потрібно було обрати розчинник для субстанції, що досліджували. У воді сполука погано розчинна [5], в розчинах лугів добре розчинна, але руйнується, в кислому середовищі краще розчинна, ніж у воді, стійка [9]. Як розчинник і буферний розчин в елюенті обрали 0,1 % розчин мурашиної кислоти. Це дає змогу уникнути системних піків і покращити форму піка рибофлавіну.

У роботі [10] під час визначення елюенту відповідно до рН запропоновано використовувати logD. На рис. 1 наведено розрахований logD за допомогою онлайн сервісу LogD Predictor [11]. Визначили максимальне значення logD в інтервалі рН від 2 до 4. Тому максимальне утримання рибофлавіну спостерігатиметься при використанні елюенту, рН якого відповідає цьому інтервалу. Значення рН для 0,1 % розчину мурашиної кислоти дорівнює 2,7 [10], тому такий буфер обрали в складі елюенту. Як органічний модифікатор обрали ацетонітрил. Оптимальне утримання сполуки спостерігали при 10 % ацетонітрилу.

Для визначення довжини хвилі встановили спектр у потоці елюенту (рис. 2).

Максимуми світлопоглинання становили 222 нм, 268 нм, 368 нм, 444 нм. Як оптимальний визначили 444 нм, оскільки він більший за довжиною хвилі, а тому більш специфічний, і ширший, а отже забезпечує більшу робастність.

На підставі оптимальних умов запропонували методику визначення рибофлавіну в драже «Ревіт».

Метод ВЕРХ із діодно-матричною детекцією є основою цієї методики.

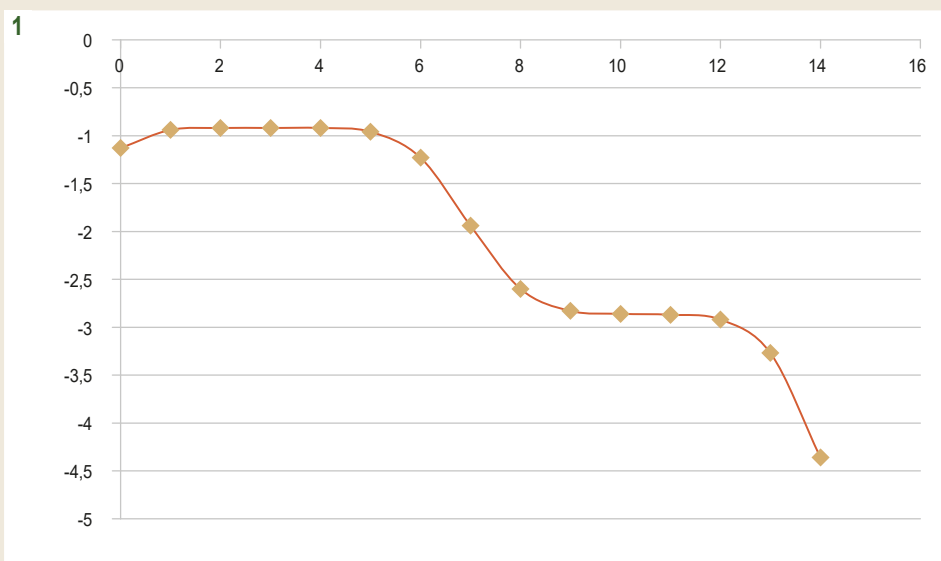
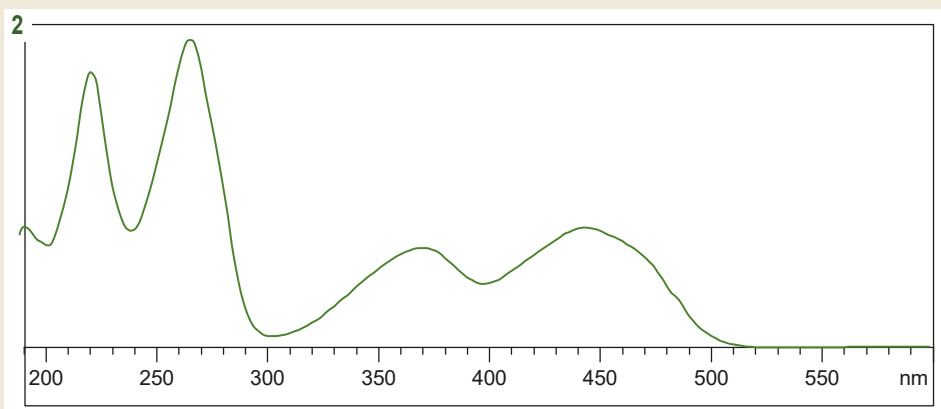


Рис. 1. Залежність $\log D$ від рН для рибофлавіну.

Рис. 2. УФ-спектр рибофлавіну в потоці елюенту (10 % ацетонітрилі (0,1 % HCOOH)).



Реактиви: ацетонітрил, кислота мурашина, високоочищена вода.

Робочий стандартний зразок: рибофлавін.

Умови хроматографування:

- колонка – $\varnothing 4,6 \times 30$ мм, заповнена силікагелем для хроматографії октадецилсиліліним, 1,8 мкм;
- температура колонки – 40°C ;
- рухома фаза А – H_2O – 0,1 % HCOOH ;
- рухома фаза В – CH_3CN – 0,1 % HCOOH ;
- швидкість потоку – 1 мл/хв;
- ізократичний режим – рухома фаза А – рухома фаза В (90:10);
- об'єм проби – 1 мкл;
- детектор – діодно-матричний ($\lambda = 444$ нм).

Виготовлення рухомої фази А. 1,00 мл мурашиної кислоти розбавляють до 1000,0 мл водою. **Виготовлення рухомої фази В.** 1,00 мл мурашиної кислоти розбавляють до 1000,0 мл ацетонітрилом. **Виготовлення розчину порівняння.** 10 мг (точна наважка) робочого стандартного зразка рибофлавіну вносять у мірну колбу місткістю 100,0, розчиняють в 0,1 % мурашиної кислоти, нагріваючи при 80°C на водяному огрівнику, та доводять до 100,0 мл цим самим розчинником; ретельно перемішують.

Виготовлення досліджуваного розчину. 4,7 г (точна наважка) розтертих у ступці драже «Ревіт» вносять у мірну колбу місткістю 100,0, розчиняють в 0,1 % мурашиної кислоти, нагріваючи при 80°C на водяному огрівнику, та доводять до 100,0 мл цим самим розчинником; ретельно перемішують. Розчин для хроматографування фільтрують через нейлоновий фільтр з розміром пор 0,12 мкм.

Розчин стандартного зразка та розчин дослідження вводять у хроматографічну систему по черзі шість разів.

Вміст рибофлавіну в грамах (табл. 1) розраховують, використовуючи вміст речовини в розчині порівняння за формулою:

$$X = \frac{S_x \times m_{st} \times b \times P}{S_{st} \times m_x \times 100},$$

де S_x – середнє значення площі піків рибофлавіну для хроматограм розчину дослідження;

S_{st} – середнє значення площі піка рибофлавіну для хроматограм розчину стандартного зразка;

m_{st} – маса наважки стандартного зразка рибофлавіну, г;

m_x – маса наважки порошку розтертих драже, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку, %;

b – середня маса драже, г.

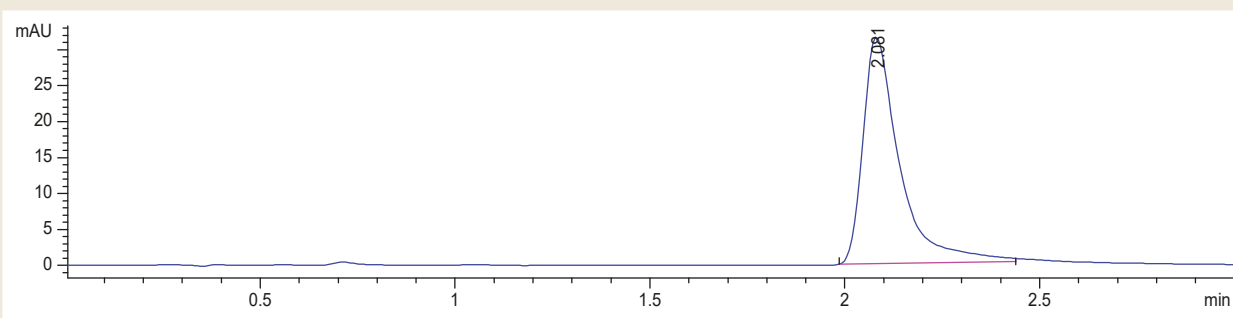


Рис. 3. Типова хроматограма розчину порівняння.

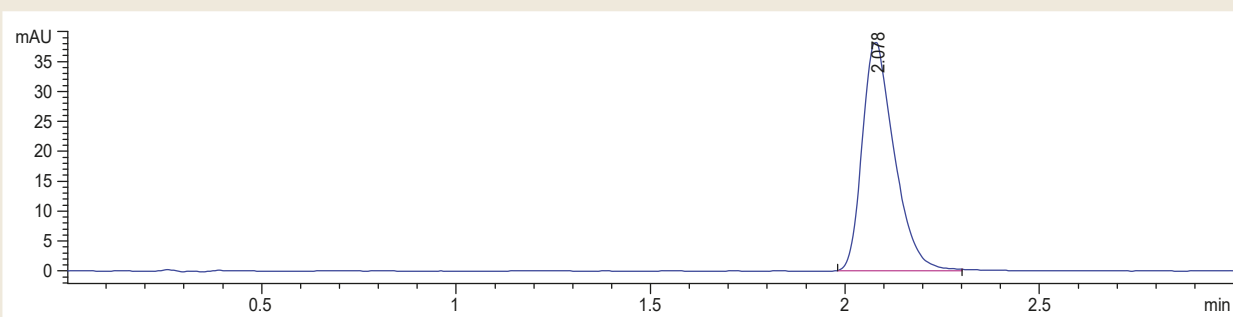


Рис. 4. Типова хроматограма випробовуваного розчину.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення рибофлавіну в драже «Ревіт»

№	Площа піка, $\lambda = 444$ нм		Знайдено рибофлавіну, %	Метрологічна характеристика, n-1 = 5, $p = 0,95$
	Розчин порівняння	Досліджуваний розчин		
1	206,96222	218,75368	0,001259	$\bar{X} = 0,001325$ $S = 0,00004418$ $RSD\%^* = 3,334 \%$ $S_x = 1,804 \cdot 10^{-5}$ $\Delta\bar{X} = 4,636 \cdot 10^{-5}$ $\bar{\epsilon} = 3,498 \%$
2	202,53259	221,2494	0,001302	
3	199,36902	219,7515	0,001313	
4	197,89124	221,37413	0,001332	
5	190,92824	221,23091	0,001380	
6	191,22501	219,11237	0,001365	

Дослідили драже «Ревіт» серії BR170521 (АТ Київський вітамінний завод), наважка стандартного зразку – 0,0121 г, наважка порошку драже «Ревіт» – 4,759 г, середня маса драже – 0,4686 г; *: RSD – relative standard deviation (відносне стандартне відхилення).

Обговорення

Здійснили аналіз відомостей фахової літератури, як-от ДФУ, USP. З'ясували, що нині бракує хроматографічних методик аналізу рибофлавіну.

Відомо, що для фармакопейних методик якості лікарських засобів притаманне використання стаціонарних фаз із розміром зерна сорбента 5 мкм. Впровадження сучасних ультрависокоєфективних високотехнологічних сорбентів із розміром 1,8 мкм – важливе завдання у модернізації фармацевтичного аналізу. Раніше такі сорбенти для визначення рибофлавіну в драже «Ревіт» не використовували.

Теоретично на підставі гідрофільно-гідрофобних властивостей обґрунтовано умови визначення рибофлавіну на оберненофазовому сорбенті. Вивчення хроматографічних властивостей рибофлавіну, а також спектра

поглинання стали підґрунтям для встановлення оптимальних умов хроматографічного визначення цієї сполуки в його лікарських формах, зокрема в драже «Ревіт».

На рис. 4 наведена типова хроматограма дослідженого розчину драже «Ревіт». Піки інших компонентів і допоміжних речовин полівітамінного препарату не виявлено, тобто методика є специфічною.

Пропонуємо впровадити розроблену методику в практичну фармацію, а саме в роботу лабораторій фармацевтичних підприємств. Результати дослідження мають істотну практичну цінність, оскільки є підґрунтям для розроблення інших методик визначення рибофлавіну, зокрема в інших лікарських формах. Ці результати можна використовувати в лабораторіях відділів з контролю якості фармацевтичних виробництв, а також контролювальних і дослідних лабораторій.

Висновки

1. Вивчили хроматографічну поведінку рибофлавіну на підставі хіміко-аналітичних властивостей. Встановили оптимальні умови хроматографічного визначення рибофлавіну.

2. Розробили специфічну, експресну методику визначення рибофлавіну в драже «Ревіт». Встановили вміст рибофлавіну в реальному зразку драже «Ревіт».

3. Розроблену методику запропонували до використання в роботі контрольно-аналітичних і дослідних лабораторій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Варинський Б. О., д-р фарм. наук, доцент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1551-8879](https://orcid.org/0000-0002-1551-8879)

Зеленюк М. Ю., студент-магістр V курсу фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3704-5539](https://orcid.org/0000-0003-3704-5539)

Information about authors:

Varynskyi B. O., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zeleniuk M. Yu., Master student of the 5th course of Pharmaceutical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. H., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rocha F. R. P., Filho O. F., Reis B. F. A multicommutated flow system for sequential spectrophotometric determination of hydrosoluble vitamins in pharmaceutical preparations. *Talanta*. 2003. Vol. 59, Iss. 1. P. 191-200. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(02\)00477-0](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(02)00477-0)
- [2] Ahmad I., Rapson H. D. Multicomponent spectrophotometric assay of riboflavine and photoproducts. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 1990. Vol. 8, Iss. 3. P. 217-223. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(90\)80029-o](https://doi.org/10.1016/0731-7085(90)80029-o)
- [3] Spectrophotometric determination of multicomponent vitamins by flexible tolerance simplex method / H. L. Wu, S. F. Li, B. W. Zeng, R. Q. Yu. *Yao Xue Xue Bao = Acta Pharmaceutica Sinica*. 1991. Vol. 26, Iss. 3. P. 214-218.
- [4] Chen P., Atkinson R., Wolf W. R. Single-laboratory validation of a high-performance liquid chromatographic-diode array detector-fluorescence detector/mass spectrometric method for simultaneous determination of water-soluble vitamins in multivitamin dietary tablets. *Journal of AOAC International*. 2009. Vol. 92, Iss. 2. P. 680-687.
- [5] Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: PIPEГ, 2001. 556 с.
- [6] Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: PIPEГ, 2001. Доповнення 1. 2004. 520 с.
- [7] United State Pharmacopoeia / USP 43-NF 38. 2020.
- [8] Petteys B. J., Frank E. L. Rapid determination of vitamin B (riboflavin) in plasma by HPLC. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011. Vol. 412, Iss. 1-2. P. 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.08.037>
- [9] CRC Handbook of Food Additives / ed. T. E. Furia. 2nd ed. Cleveland: The Chemical Rubber Co, 1972. 89. p.
- [10] Варинський Б. О. Хроматографічне та мас-спектрометричне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів похідних

3-тіо-1,2,4-тріазолу в лікарських засобах та біологічних об'єктах: дис... д-ра фармац. наук: 15.00.02 / Запорізький держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2021, 410 с.

- [11] LogD Predictor // ChemAxon. URL: <https://disco.chemaxon.com/calculators/demo/plugins/logd/>

References

- [1] Rocha, F. R. P., Filho, O. F., & Reis, B. F. (2003). A multicommutated flow system for sequential spectrophotometric determination of hydrosoluble vitamins in pharmaceutical preparations. *Talanta*, 59(1), 191-200. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(02\)00477-0](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(02)00477-0)
- [2] Ahmad, I., & Rapson, H. D. (1990). Multicomponent spectrophotometric assay of riboflavine and photoproducts. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 8(3), 217-223. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(90\)80029-o](https://doi.org/10.1016/0731-7085(90)80029-o)
- [3] Wu, H. L., Li, S. F., Zeng, B. W., & Yu, R. Q. (1991). Spectrophotometric determination of multicomponent vitamins by flexible tolerance simplex method. *Yao Xue Xue Bao = Acta Pharmaceutica Sinica*, 26(3), 214-218.
- [4] Chen, P., Atkinson, R., & Wolf, W. R. (2009). Single-laboratory validation of a high-performance liquid chromatographic-diode array detector-fluorescence detector/mass spectrometric method for simultaneous determination of water-soluble vitamins in multivitamin dietary tablets. *Journal of AOAC International*, 92(2), 680-687.
- [5] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2001). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality [in Ukrainian].
- [6] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2001). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Dopovnennia 2* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed., Suppl 1). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality [in Ukrainian].
- [7] *United State Pharmacopoeia* (2020). USP 43-NF 38.
- [8] Petteys, B. J., & Frank, E. L. (2011). Rapid determination of vitamin B₂ (riboflavin) in plasma by HPLC. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 412(1-2), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.08.037>
- [9] Furia, T. E. (Ed.). (1972). *CRCHandbook of Food Additives* (2nd ed.). The Chemical Rubber Co.
- [10] Varynskyi, B. O. (2021). *Khromatohrafichne ta mas-spektrometrychne vyznachennia aktyvnykh farmatsevtichnykh ingredientiv pokhidnykh 3-tio-1,2,4-triazolu v likarskykh zasobakh ta biolohichnykh ob'iektakh* [Chromatographic and mass spectrometric determination of active pharmaceutical ingredients – derivatives of 3-thio-1,2,4-triazole in medicinal products and biological objects (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [11] ChemAxon. (n.d.). *LogD Predictor*. <https://disco.chemaxon.com/calculators/demo/plugins/logd/>



Визначення параметрів екстракції біологічно активних речовин із журавлини листа

I. K. Vlasova ^{ID}^{B,C,D}, O. M. Koshovyi ^{ID}^{*A,E,F}, O. S. Kukhtenko ^{ID}^{A,E}, M. A. Komisarenko ^{ID}^{B,C},
T. V. Ilyina ^{ID}^{A,E}, A. M. Kovalyova ^{ID}^{A,E}

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

Проблема цукрового діабету 2 типу через його поширеність, тяжкість та ускладнення є однією з найактуальніших у світі. Рослини роду *Vaccinium* – перспективні джерела для створення гіпоглікемічних і гіполіпідемічних засобів. Дослідження показали, що екстракт із журавлини великоплідної листа, отриманий 50 % розчином етанолу, має перспективу під час використання для корекції інсулінорезистентних станів. Зважаючи на це, для створення нових лікарських засобів на основі журавлини великоплідної листа потрібно визначити оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин (БАР) із цієї сировини.

Мета роботи – визначення параметрів екстракції БАР із журавлини великоплідної (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) листа для створення нового сухого екстракту з гіпоглікемічною дією.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – журавлини великоплідної листа. Витяги з журавлини великоплідної листа отримали 50 % розчином етанолу в співвідношенні 1:10; 1:15; 1:20; 1:25; 1:30 і 1:35 шляхом мацерації за кімнатної температури протягом 8 годин. Екстракцію повторювали 4 рази з новими порціями екстрагента, збираючи кожний витяг окремо. Ідентифікацію фенольних сполук здійснили методом тонкошарової хроматографії, кількісне визначення – спектрофотометричним методом. Розрахували коефіцієнт масовіддачі кожної стадії ($m_{\text{БАР}}/V_{\text{екстрагента}}$) за кожним із показників, за допомогою пакета прикладних програм Statistica встановили залежність цих факторів від кратності екстракції. В такий спосіб визначили раціональну кратність екстракції.

Результати. На ТШХ витягів із журавлини великоплідної листа порівняно зі стандартними зразками речовин виявили галову та хлорогенову кислоти, рутин, кверцетин і гіперозид. Встановили вміст суми похідних гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту. Виявили, що вичерпну екстракцію БАР 50 % розчином етанолу з журавлини великоплідної листа забезпечує співвідношення 1 до 100–110. Проте оптимальним є екстрагування БАР із журавлини великоплідної листа у співвідношенні 1:10 двічі, що забезпечує максимальний вихід БАР при мінімальних затратах екстрагента.

Висновки. Використовуючи математичні та статистичні методи, встановили: 50 % розчином етанолу раціонально здійснювати екстракцію БАР із журавлини великоплідної листа у співвідношенні 1:10 двічі. Надалі це буде використано для розроблення технології отримання екстракту.

Ключові слова: журавлина великоплідна, листа, екстракція, фенольні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 145–152

Determination of biologically active substances extraction parameters from cranberry leaves

I. K. Vlasova, O. M. Koshovyi, O. S. Kukhtenko, M. A. Komisarenko, T. V. Ilyina, A. M. Kovalyova

The problem of type 2 diabetes due to its prevalence, severity, and complications is one of the most pressing in the world. Plants of the genus *Vaccinium* are promising sources for the creation of hypoglycemic and hypolipidemic medicines. Studies have shown that the extract from cranberry leaves, obtained with 50 % ethanol solution has prospects to be used for correcting insulin resistance. Therefore, for creating new medicines based on cranberry leaves, it is necessary to determine the optimal parameters of biologically active substances (BAS) extraction from this raw material.

The aim of the research is to determine the parameters of BAS extraction from cranberry leaves (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) for creating a new dry extract with hypoglycemic activity.

Materials and methods. The object of the study was cranberry leaves. Extracts from the leaves were obtained with 50 % ethanol solution in a ratio of 1:10; 1:15; 1:20; 1:25; 1:30 and 1:35 by maceration at room temperature for 8 hours. The extraction was repeated four times

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/258524>

UDC 615.451.13:582.912.4:547.56
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.258524](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.258524)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 145–152

Key words: cranberry, leaves, extraction, phenolic compounds.

*E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

Received: 19.05.2022 // Revised: 07.06.2022 // Accepted: 13.06.2022

with new portions of the extractant, collecting each extract separately. Identification of phenolic compounds was performed by thin-layer chromatography. An assay of phenolic compounds was carried out by spectrophotometric methods. The mass transfer coefficient of each stage ($m_{\text{BAS}}/V_{\text{extractant}}$) was calculated for each indicator and the dependence of these factors on the extraction multiplicity to determine the rational extraction was derived using the software Statistics.

Results. Gallic and chlorogenic acids, rutin, quercetin, and hyperoside were detected on TLC of cranberry leaves extracts in comparison with standard samples of substances. The content of the sum of hydroxycinnamic acid derivatives in terms of chlorogenic acid, the number of flavonoids in terms of rutin, and the content of the sum of phenolic compounds in terms of gallic acid were determined. It was established that the exhaustive extraction of BAS with 50 % ethanol solution from the cranberry leaves provides a ratio of 1 to 100–110. It was rational to carry out BAS extraction from cranberry leaves in a ratio of 1:10 twice, this would ensure the maximum yield of BAS at the minimum cost of the extractant.

Conclusions. It was found that was rational to extract BAS with 50 % ethanol solution from cranberry leaves in a ratio of 1:10 twice using mathematical and statistical methods. It would be used in the future in the development of extract technology.

Key words: cranberry, leaves, extraction, phenolic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 145–152

Проблема цукрового діабету 2 типу (ЦД2) через його поширеність, тяжкість і ускладнення є однією з найактуальніших у світі [1]. ЦД2 – метаболічне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, яка спричинена погіршенням взаємодії інсуліну з клітинами тканин [2]. Передбачуваним механізмом розвитку ЦД2 є інсулінорезистентність (ІР), яка власне і є зниженням біологічної відповіді клітин на один або кілька впливів інсуліну при його нормальній концентрації у крові [3]. Центральна роль дисфункції бета-клітин у патогенезі ЦД2 незалежно від антидіабетичної терапії підтверджена в клінічних дослідженнях [4].

У всьому світі розроблено і виробляють низку синтетичних препаратів, що використовують для лікування хворих на ЦД2. Проте показано, що синтетичні ліки мають побічні ефекти, зокрема спричиняють активацію процесів вільнорадикального окиснення [5]. Нині фітотерапія стає важливою складовою лікування та профілактики порушень обміну речовин. Її призначають на певних стадіях ЦД2 як монотерапію, в поєднанні з дієтотерапією, а також у комбінації з антигіперглікемічними засобами. Доведено, що рослинні глікозиди та флавоноїди можуть мати гіпоглікемічний та антиоксидантний ефекти [6].

Рослини роду *Vaccinium* L. – перспективні джерела для створення гіпоглікемічних і гіполіпідемічних засобів, як от екстракти з чорниці листя [7,8], лохини листя [9] та мучниці листя [10,11]. Попередні дослідження показали, що екстракти з журавлини великоплідної листя також перспективні для корекції інсулінорезистентних станів [12]. Найбільшу активність мав екстракт із журавлини великоплідної листя, який отриманий 50 % розчином етанолу [12].

Журавлина болотяна (*Oxycoccus palustris* Pers.) – дикорослий вид, занесений до Червоної книги України [13], тому для використання у фармацевтичній промисловості її потрібно культивувати. Журавлина є однією з головних комерційних культур в Америці, але культивують здебільшого журавлину великоплідну (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) та різні її сорти. В Україні цю культуру вирощують у Рівненській, Волинській, Полтавській, Житомирській, Київській і Черкаській областях [14,15]. Культивовані зразки журавлини великоплідної листя та

пагонів раніше не досліджували. Але це перспективна сировина, що є відходами під час прорідження кущів і збирання плодів, для створення нових лікарських засобів.

Отже, для розроблення нових лікарських засобів на основі журавлини великоплідної листя необхідно визначити оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин (БАР) із цієї сировини, а саме співвідношення сировини до екстрагента та кратність екстракції.

Мета роботи

Визначення параметрів екстракції БАР із журавлини великоплідної (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) листя для створення нового сухого екстракту з гіпоглікемічного дією.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – журавлини великоплідної листя, які заготовляли у серпні 2020 р. у період з початку до масового цвітіння рослин у Київській (околиці м. Переяслав, 50.10314334026342, 31.46151900698126) та Волинській (Маневицький район, с. Нова Руда, 51.436369500413896, 25.33982442767006) областях. Ідентифікацію лікарської рослинної сировини виконала професор Тетяна Гонтова, використавши [16]. Зразки сировини та гербаріїв зберігаються на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (№ 592-594). Сировину висушили за кімнатної температури в добре провітрюваному приміщенні, зберігали в паперових пакетах [17].

Витяги з журавлини великоплідної листя отримали 50 % розчином етанолу в співвідношенні 1:10; 1:15; 1:20; 1:25; 1:30 і 1:35 шляхом мацерації за кімнатної температури протягом 8 годин. Екстракцію повторювали 4 рази з новими порціями екстрагента, збираючи кожний витяг окремо.

Вміст сухого залишку визначали відповідно до вимог ДФУ 2.0 [17].

Ідентифікація фенольних сполук. Визначення здійснили методом тонкошарової хроматографії (2.2.27) ДФУ [17,18].

Розчин випробування. Витяги, отримані на першій стадії екстракції у кожному зі співвідношень.

Розчин порівняння. По 3,0 мг рутину, кверцетину, гіперозиду, хлорогенової та галової кислот розчиняють окремо у 10 мл метанолу.

Пластинка – ТШХ пластинка з шаром силікагелю. Рухома фаза: етилацетат – вода – кислота мурашина безводна – кислота оцтова безводна (72:14:7:7). Об'єм проби, що наноситься, – 20 мкл, смугами. Відстань, що має пройти рухома фаза, – 15 см від лінії старту. Висушування – за температури 100–105 °С. Виявлення: обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в метанолі; потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогелю 400 у метанолі, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм.

Кількісне визначення фенольних сполук здійснили спектрофотометричним методом. Оптичну густину виміряли на спектрофотометрі Thermo Evolution 60S (США) за відповідної довжини хвилі. Вміст суми похідних гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту визначали при довжині хвилі 327 нм [19], вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин – 417 нм [19,20], вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту – 270 нм [19,20]. Для статистичної вірогідності досліди виконували щонайменше 5 разів [17,21].

Виходячи з якісного складу одержаних витяжок із журавлини великоплідної листя, як критерій оптимізації обрали вихід екстрактивних речовин, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і суми фенольних сполук. Враховували рівняння залежності визначених кількісних показників від кратності екстракції. Для оптимізації екстрагування БАР і вибору оптимальної кратності екстракції розраховували коефіцієнт масовіддачі кожної стадії ($m_{\text{БАР}}/V_{\text{екстрагента}}$) за кожним із показників, за допомогою пакета прикладних програм Statistica встановили залежність цих факторів від кратності екстракції. В такий спосіб визначили раціональну кратність екстракції [22].

Результати

Водно-спиртові витяги з журавлини великоплідної листя – прозорі рідини коричневого кольору зі слабким специфічним запахом.

На ТШХ витягів із журавлини великоплідної листя порівняно зі стандартними зразками речовин виявили галову, хлорогенову кислоти, рутин, кверцетин і гіперозид. На хроматограмі розчину випробування виявили й інші зони флуоресценції.

Зважаючи на наявність основних фенольних сполук, що ідентифіковані методом ТШХ у витягах, встановили вміст суми похідних гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту [19], суми флавоноїдів у перерахунку на рутин [19,20] і вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту [19,20]. Результати визначення наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вміст основних груп БАР у витягах із журавлини великоплідної листя

Стадія екстракції	Вміст групи БАР у витягах, %			
	Вихід екстракту за сухим залишком	Гідрокси-коричні кислоти	Флавоноїди	Сума фенольних сполук
Співвідношення 1:10				
1	11,42 ± 0,12	0,98 ± 0,02	0,57 ± 0,01	3,28 ± 0,08
2	4,37 ± 0,09	0,38 ± 0,01	0,22 ± 0,01	1,26 ± 0,04
3	1,20 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,06	0,34 ± 0,02
4	0,64 ± 0,02	0,03	0,02	0,21 ± 0,01
Співвідношення 1:15				
1	12,05 ± 0,12	1,25 ± 0,06	0,71 ± 0,03	3,39 ± 0,07
2	4,25 ± 0,12	0,39 ± 0,02	0,18 ± 0,02	1,12 ± 0,05
3	1,30 ± 0,12	0,12 ± 0,01	0,05	0,33 ± 0,03
4	0,73 ± 0,12	0,04	0,01	0,19 ± 0,02
Співвідношення 1:20				
1	12,99 ± 0,14	1,32 ± 0,03	0,82 ± 0,11	3,47 ± 0,07
2	3,29 ± 0,06	0,24 ± 0,02	0,21 ± 0,07	0,88 ± 0,04
3	0,46 ± 0,04	0,03	0,03	0,12 ± 0,02
4	0,28 ± 0,01	0,00	0,00	0,04
Співвідношення 1:25				
1	14,45 ± 0,17	1,55 ± 0,05	0,95 ± 0,04	4,00 ± 0,11
2	3,22 ± 0,10	0,34 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,87 ± 0,03
3	0,48 ± 0,03	0,05	0,03	0,12 ± 0,01
4	0,27 ± 0,02	0,01	0,00	0,05
Співвідношення 1:30				
1	15,70 ± 0,21	1,76 ± 0,05	1,14 ± 0,07	4,73 ± 0,07
2	2,14 ± 0,06	0,25 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,65 ± 0,03
3	0,43 ± 0,02	0,05	0,03	0,13 ± 0,01
4	0,29 ± 0,01	0,01	0,00	0,03
Співвідношення 1:35				
1	16,30 ± 0,18	1,81 ± 0,05	1,14 ± 0,05	4,69 ± 0,07
2	2,28 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,62 ± 0,03
3	0,05	0,002	0,003	0,01
4	0,01	0,00	0,00	0,00

Обговорення

Використовуючи дані, що наведені в таблиці 1, побудували графіки залежності виходу БАР екстрактів (г) із 100 г журавлини великоплідної листя від кількості екстрагента, який витрачено (л) (рис. 1–4).

Функції досягають максимуму для екстрактивних речовин при 10,01 л, для гідроксикоричних кислот – 10,93 л, для флавоноїдів – 11,38 л, для суми фенольних сполук – 10,77 л.

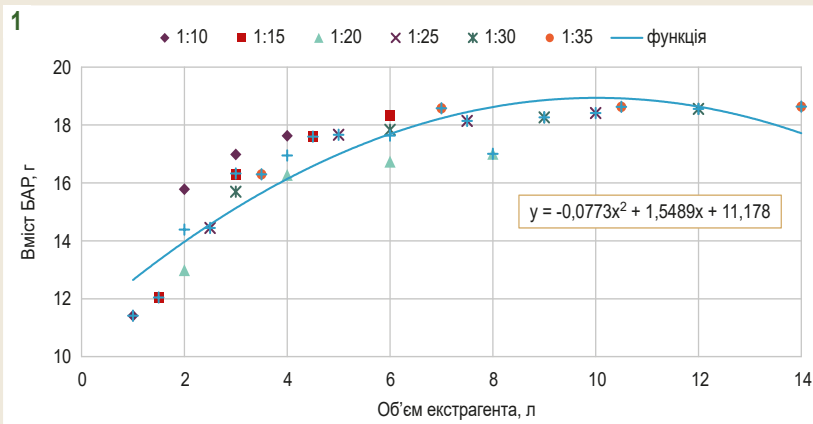
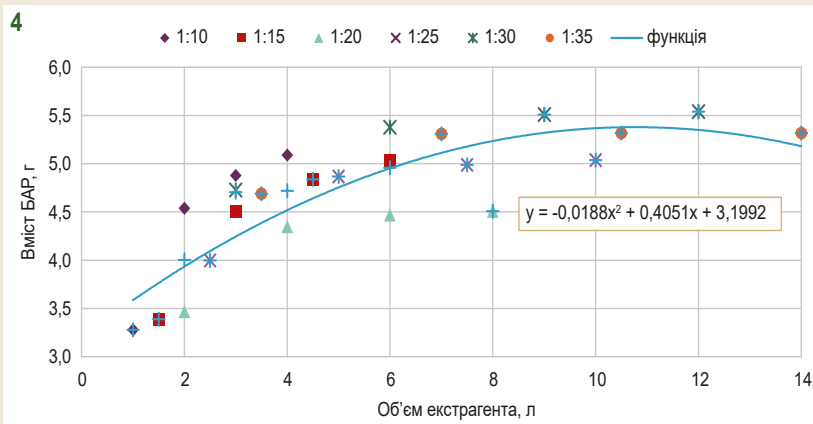
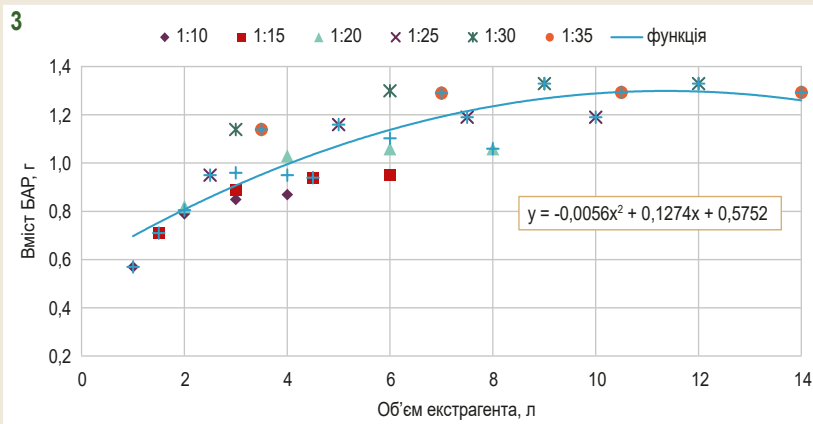
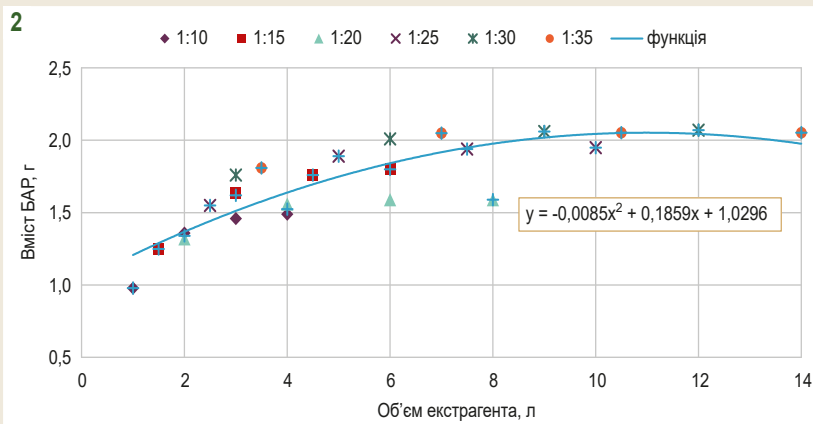


Рис. 1. Вихід екстрактивних речовин із журавлини великоплідної листя.

Рис. 2. Вихід гідроксикоричних кислот із журавлини великоплідної листя.

Рис. 3. Вихід флавоноїдів із журавлини великоплідної листя.

Рис. 4. Вихід суми фенольних сполук із журавлини великоплідної листя.



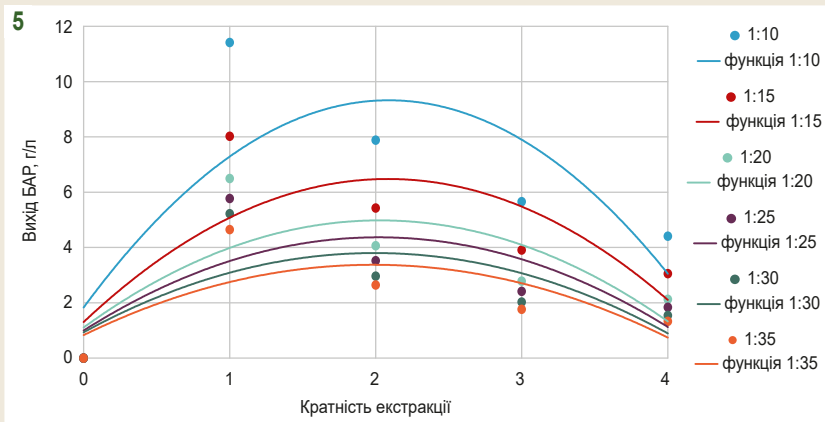


Рис. 5. Графік залежності коефіцієнта масовіддачі екстрактивних речовин (г/л) від кратності екстракції.

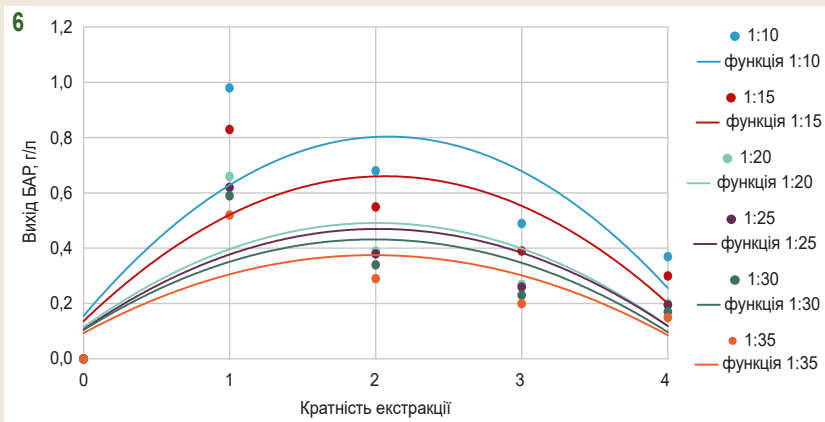


Рис. 6. Графік залежності коефіцієнта масовіддачі гідроксибензойних кислот (г/л) від кратності екстракції.

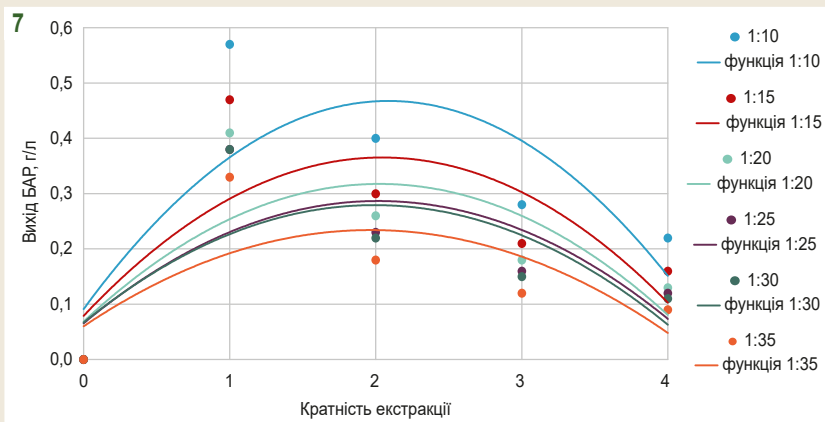


Рис. 7. Графік залежності коефіцієнта масовіддачі флавоноїдів (г/л) від кратності екстракції.

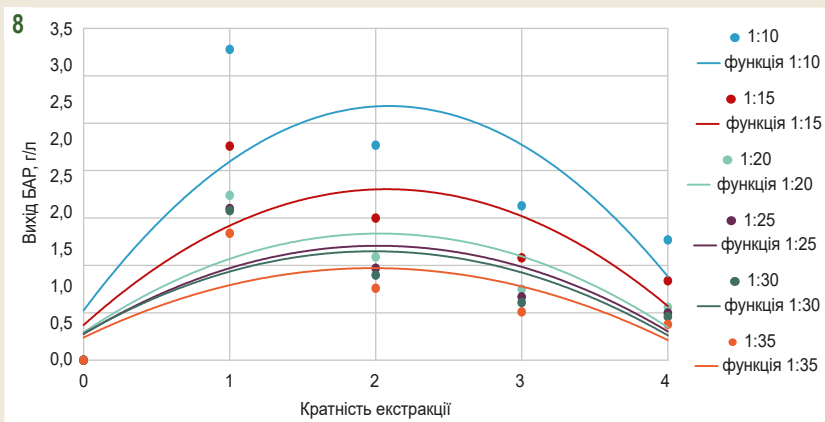


Рис. 8. Графік залежності коефіцієнта масовіддачі суми фенольних сполук (г/л) від кратності екстракції.

Враховуючи ці фактори, встановили: 10–11 л 50 % розчину етанолу забезпечують вичерпну екстракцію досліджуваних груп БАР зі 100 г журавлини великоплідної листя, тобто у співвідношенні 1 до 100–110. Вичерпна екстракція не завжди доцільна, оскільки призводить до перевитрат матеріальних, трудових, енергетичних і часових ресурсів.

Для встановлення раціональної кратності екстракції, враховуючи, що змінним матеріальним параметром у цьому випадку є тільки кількість екстрагента, який використали, розраховували вихід БАР (г) на 1 л використаного екстрагента. За цими результатами побудували графіки та склали рівняння залежності цього показника від кратності екстракції (рис. 5–8).

Для екстрактивних речовин склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -1,7171x^2 + 7,1746x + 1,8297 (X_{\max} = 2,09);$$

$$y_{1:15} = -1,1914x^2 + 4,9657x + 1,3031 (X_{\max} = 2,08);$$

$$y_{1:20} = -0,9407x^2 + 3,8179x + 1,1066 (X_{\max} = 2,03);$$

$$y_{1:25} = -0,8271x^2 + 3,3406x + 0,9957 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,7214x^2 + 2,8757x + 0,9331 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,6471x^2 + 2,5666x + 0,8297 (X_{\max} = 1,98).$$

Для гідроксикоричних кислот склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -0,1493x^2 + 0,6221x + 0,1554 (X_{\max} = 2,08);$$

$$y_{1:15} = -0,1229x^2 + 0,5074x + 0,1363 (X_{\max} = 2,06);$$

$$y_{1:20} = -0,0936x^2 + 0,3753x + 0,1149 (X_{\max} = 2,00);$$

$$y_{1:25} = -0,0893x^2 + 0,3601x + 0,1064 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,0829x^2 + 0,3294x + 0,1043 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,0714x^2 + 0,2837x + 0,0931 (X_{\max} = 1,99).$$

Для флавоноїдів склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -0,0864x^2 + 0,3607x + 0,0911 (X_{\max} = 2,09);$$

$$y_{1:15} = -0,0686x^2 + 0,2803x + 0,0789 (X_{\max} = 2,04);$$

$$y_{1:20} = -0,0607x^2 + 0,2459x + 0,0686 (X_{\max} = 2,03);$$

$$y_{1:25} = -0,0543x^2 + 0,2191x + 0,0654 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,0536x^2 + 0,2133x + 0,0669 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,045x^2 + 0,177x + 0,060 (X_{\max} = 1,97).$$

Для суми фенольних сполук склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -0,4936x^2 + 2,0633x + 0,5249 (X_{\max} = 2,09);$$

$$y_{1:15} = -0,3329x^2 + 1,3814x + 0,3703 (X_{\max} = 2,07);$$

$$y_{1:20} = -0,2536x^2 + 1,0273x + 0,2949 (X_{\max} = 2,03);$$

$$y_{1:25} = -0,2293x^2 + 0,9241x + 0,2754 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,2193x^2 + 0,8721x + 0,2814 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,1864x^2 + 0,7387x + 0,2391 (X_{\max} = 1,98).$$

Отже, для виходу БАР у всіх співвідношеннях оптимальна кратність екстракції – двічі. Це забезпечує екстракцію майже 90 % усіх БАР із сировини, і надалі екстракція не доцільна.

Результати аналізу дають підстави зробити висновок, що раціонально здійснювати екстракцію БАР із журавлини великоплідної листя в співвідношенні 1:10 двічі. Це забезпечить максимальний вихід БАР при мінімальних витратах екстрагента. Менш ефективною є разова екстракція у співвідношенні 1:15. Екстракція у більших співвідношеннях призведе до перевитрат екстрагента.

Висновки

1. У витягах із журавлини великоплідної листя виявили галову та хлорогенову кислоти, рутин, кверцетин і гіперозид. Встановили кількісний вміст цих груп БАР.

2. Використавши математичні та статистичні методи, встановили: 50 % розчином етанолу раціонально здійснювати екстракцію БАР із журавлини великоплідної листя у співвідношенні 1:10 двічі. Надалі ці відомості будуть використані для розроблення технології отримання екстракту.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження, що здійснили, – основа для розроблення технології одержання сухого екстракту з журавлини великоплідної листя. Наступні фітохімічні та фармакологічні дослідження, стандартизація одержаної субстанції будуть основою для створення нового лікарського засобу з гіпоглікемічною дією для корекції інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу.

Фінансування

Робота виконана за підтримки Міністерства охорони здоров'я України фінансуванням з державного бюджету в рамках КПКВ 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я» за темою: «Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Власова І. К., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1873-6270](https://orcid.org/0000-0003-1873-6270)

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

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

Кухтенко О. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4908-6717](https://orcid.org/0000-0003-4908-6717)

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

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

Ільїна Т. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3728-9752](https://orcid.org/0000-0003-3728-9752)

Ковальова А. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1758-1222](https://orcid.org/0000-0002-1758-1222)

Information about authors:

Vlasova I. K., PhD student, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshoviy O. M., DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kukhtenko O. S., DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

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

Kovalyova A. M., DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Ilyina T. V., DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Global trends in diabetes complications: a review of current evidence / J. L. Harding, M. E. Pavkov, D. J. Magliano et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, Iss. 1. P. 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Westman E. C. Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Frontiers in nutrition*. 2021. Vol. 8. P. 707371. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.707371>
- [3] Sharma V. K., Singh T. G. Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Current diabetes reviews*. 2020. Vol. 16, Iss. 6. P. 546-556. <https://doi.org/10.2174/157339981566619111152248>
- [4] Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yarıbeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, A. Sahebkar. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234, Iss. 6. P. 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [5] Padhi S., Nayak A. K., Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2020. Vol. 131. P. 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
- [6] Ayepola O. R., Brooks N. L., Oguntibeju O. O. Oxidative Stress and Diabetic Complications: The Role of Antioxidant Vitamins and Flavonoids. *Antioxidant-Antidiabetic Agents and Human Health*. IntechOpen, 2014. <https://doi.org/10.5772/57282>
- [7] Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves / O. M. Koshovyi, A. L. Zagayko, I. O. Kolychev et al. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 18-23.
- [8] Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of Vaccinium myrtillus leaves powder extract in a hamster model / A. L. Zagayko, T. Y. Kolisnyk, O. I. Chumak et al. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2018. Vol. 29, Iss. 6. P. 697-703. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0161>
- [9] Highbush Blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) Leaves Extract and Its Modified Arginine Preparation for the Management of Metabolic Syndrome-Chemical Analysis and Bioactivity in Rat Model / O. Koshovyi, S. Granica, J. P. Piwowarski et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 8. P. 2870. <https://doi.org/10.3390/nu13082870>
- [10] Research in phytochemical composition and hypoglycemic activity screening of the dry extracts from bearberry leaves / N. Chaika, M. Mazen, O. Koshovyi et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 31, Iss. 3. P. 42-50. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235939>
- [11] Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from arctostaphylos uva-ursi leaves modified with phenylalanine / N. Chaika, O. Koshovyi, A. Raal et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. Vol. 28, Iss. 6. P. 74-84. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222511>
- [12] Пат. № 147975 Україна, МПК А61К36/45, А61Р3/10. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з листя журавлини великоплодої для корекції інсулінорезистентних станів / О. М. Кошовий, І. К. Власова, Т. О. Брюханова та ін.; заяв. та заявник та патентовласник Нац. фармац. ун-т. № у 2021 00821; заявл. 22.02.2021; опубл. 23.06.2021, бюл. № 25. URL : <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1601046/>
- [13] Журавлина дрібноплода *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr. // Червона книга України. URL : <https://redbook-ua.org/item/oxycoccus-microcarpus-turcz-ex-ruprschmalh-v-oxycoccus-l-subsp-micro/>
- [14] Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. Київ, 2012. 18 с. URK : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/file/text/23/f309869n4766.pdf>
- [15] Коновальчук В. К. Вивчення сортів журавлини великоплодної, лопухи високорослої і бруслиці та зони їх вирощування в Україні. *Науковий вісник*. 2002. Вип. 12.4. С. 229-233.
- [16] Определитель высших растений Украины / ред. кол. : Ю. Н. Прокудин, Д. Н. Доброчаева, Б. В. Заверуха, В. И. Чопик. 2-е изд. Киев : Фитосоциентр, 1999. 548 с.
- [17] 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», 2015. Т. 1. 1128 с.
- [18] Кошовий О. М. Фенольний склад деяких представників підроду *Sclarea* роду *Salvia*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3. С. 11-14.
- [19] Кошовий О. М. Сучасні підходи до створення лікарських засобів на основі рослин родів Евкаліпт та Шавлія : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.02. Харків, 2013. 41 с.
- [20] Koshoviy O., Romanenko Ye., Komissarenko A. The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*. 2016. Vol. 1, Iss. 21. P. 1055-1059.
- [21] Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий, Є. О. Передерій, Т. П. Осолодченко та ін. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 1. С. 26-29.
- [22] Оптимізація процесу екстракції біологічно активних речовин листя евкаліпта: кратність екстракції / О. М. Кошовий, О. С. Кухтенко, А. М. Ковальова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Т. 23, № 1. С. 47-49.

References

- [1] Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Westman, E. C. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Frontiers in nutrition*, 8, 707371. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.707371>
- [3] Sharma, V. K., & Singh, T. G. (2020). Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Current diabetes reviews*, 16(6), 546-556. <https://doi.org/10.2174/157339981566619111152248>
- [4] Yarıbeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [5] Padhi, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
- [6] Ayepola, O. R., Brooks, N. L., & Oguntibeju, O. O. (2014). Oxidative Stress and Diabetic Complications: The Role of Antioxidant Vitamins and Flavonoids. In *Antioxidant-Antidiabetic Agents and Human Health*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/57282>
- [7] Koshoviy, O. M., Zagayko, A. L., Kolychev, I. O., Akhmedov, E. Yu., & Komissarenko, A. N. (2016). Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 16(1), 18-23.
- [8] Zagayko, A. L., Kolisnyk, T. Y., Chumak, O. I., Ruban, O. A., & Koshoviy, O. M. (2018). Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of Vaccinium myrtillus leaves powder extract in a hamster model. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(6), 697-703. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0161>
- [9] Koshoviy, O., Granica, S., Piwowarski, J. P., Stremoukhov, O., Kostenko, Y., Kravchenko, G., Krasilnikova, O., & Zagayko, A. (2021). Highbush Blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) Leaves Extract and Its Modified Arginine Preparation for the Management of Metabolic Syndrome-Chemical Analysis and Bioactivity in Rat Model. *Nutrients*, 13(8), 2870. <https://doi.org/10.3390/nu13082870>
- [10] Chaika, N., Mazen, M., Koshoviy, O., Kravchenko, G., Goryacha, O., Kireyev, I., Kovalenko, S., & Darmograi, R. (2021). Research in phytochemical composition and hypoglycemic activity screening of the dry extracts from bearberry leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 31(3), 42-50. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235939>
- [11] Chaika, N., Koshoviy, O., Raal, A., Kireyev, I., Zupanets, A., & Odyntsova, V. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from arctostaphylos uva-ursi leaves modified with phenylalanine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 28(6), 74-84. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222511>
- [12] Koshoviy, O. M., Vlasova, I. K., Briukhanova, T. O., Briukhanova, T. O., Krasilnikova, O. A., Kravchenko, H. B., Zahaiko, A. L., & Komissarenko, M. A. (2021). *Sposib oderzhannya likuvalno-profilaktychnoho zasobu z lystia zhuravlyny velykoplodoi dlia korektsii insulinorezystentnykh staniv* [A method of obtaining a therapeutic and prophylactic agent from the leaves of large-fruited cranberries for the correction of insulin-resistant conditions]. Ukraine Patent UA 147975. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1601046/>
- [13] Zhuravlyna dribnoploda. *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr. [Small cranberry. *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr.]. *Chervona knyha Ukrainy*. <http://redbook-ua.org/item/oxycoccus-microcarpus-turcz-ex-ruprschmalh-v-oxycoccus-l-subsp-micro/>

- [14] Ministry of Health of Ukraine. (2012). *Likarski zasoby. Nalezna praktyka kultyvuvannia ta zbyrannia vykhidnoi syrovyny roslynnoho pokhodzhennia* [Good practice of cultivation and collection of raw materials of plant origin]. Guidelines ST-N MOZU 42-4.5:2012. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/file/text/23/f309869n4766.pdf>
- [15] Konovalchuk, V. K. (2002). Vyvchennia sortiv zhuravlyny velykoplidnoi, lokhyny vysokorosloi i brusnytsi ta zony yikh vyroshchuvannia v Ukraini [Research of the varieties of large-fruited cranberry, highbush blueberry and lingonberry, and the areas of their growing in Ukraine]. *Naukovyi visnyk*, (12.4), 229-233. [in Ukrainian].
- [16] Prokudin, Y. N., Dobrochaeva, D. N., Zaverukha, B. V., & Chopik, V. I. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy* [Key to Higher Plants of Ukraine] (2nd ed.). Kiev: Fitosotsiotsentr. [in Russian].
- [17] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [18] Koshovyi, O. M. (2012). Fenolnyi sklad deiakykh predstavnykiv pidrodu Sclarea rodu Salvia [Phenolic composition of some members of the subgenus Sclarea genus Salvia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 11-14. [in Ukrainian].
- [19] Koshovyi, O. M. (2013). *Suchasni pidkhody do stvorennia likarskykh zasobiv na osnovi roslyn rodiv Evkalipt ta Shavliia* [Contemporary approaches to the new remedies on the basis of the plants from Eucalyptus and Salvia genera creation (Abstract for Doctoral Dissertation)]. The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
- [20] Koshovyi, O., Romanenko, Ye., & Komissarenko, A. (2016). The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*, 1(21), 1055-1059.
- [21] Koshovyy, O. M., Perederiy, Ye. O., Osolodchenko, T. P., Kovalova, A. M., & Komisarenko, A. M. (2011). Doslidzhennia izoprenoidnoho skladu ta antymikrobnoi aktyvnosti hustoho ekstraktu lystia shavlii likarskoi [Investigation of isoprenoid composition and antimicrobial activity of thick sage leaf extract]. *Klinichna farmatsiia*, 15(1), 26-29. [in Ukrainian].
- [22] Koshovyi, O. M., Kukhtenko, O. S., Kovalova, A. M., Komisarenko, A. M., Vynnyk, O. V., & Sholom, Yu. H. (2010). Optyimizatsiia protsesu ekstraktsii biolohichno aktyvnykh rechovyn lystia evkalipta: kratnist ekstraktsii [Optimization of the extraction process of biologically active substances of eucalyptus leaves: multiplicity of extraction]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 23(1), 47-49. [in Ukrainian].



Природний аспірин деяких представників родин *Rosaceae* та *Salicaceae*

Ю. І. Корнієвський ^{ID}*A,B, О. І. Панасенко ^{ID}C,F, В. Г. Корнієвська ^{ID}D, Б. О. Варинський ^{ID}C, М. М. Малецький ^{ID}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

Верба біла *Salix alba* L., представник родини *Salicaceae*, характеризується наявністю фенольних сполук і їхніх глікозидів (саліцин, салікортин, салірепозид, піцеїн, триандрин, сирингін, тремулацин), флавоноїдів (лютеолін, апігенін, кверцетин, кверцимеритрин, космосїн, діосметин), дубильних речовин (катехін, антоціанідин, галотанін), органічних кислот, як-от аскорбінової. Препарати кори верби білої застосовують як жарознижувальний, протизапальний, потогінний, болетамівний, сечогінний і в'яжучий засіб. Для кореневищ із коренями гадючника звичайного – *Filipendula vulgaris* Moench., представника родини *Rosaceae*, характерна наявність фенологікозиду гаултерину (під час його гідролізу утворюється саліциловий альдегід), дубильних речовин (до 33 %), флавоноїдів, аскорбінової кислоти, полісахаридів, крохмалю. Траву та квітки використовують як протизапальний, протиревматичний, судинозміцнювальний, шлунковий, противиражковий засіб.

Мета роботи – за допомогою газорідної хроматографії (ГРХ) та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) визначити компонентний склад настойки із кори верби білої *Salix alba* L. (представник родини вербових *Salicaceae*) та за допомогою ГРХ визначити компонентний склад настойки коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. (родина розових *Rosaceae*).

Матеріали та методи. Сировину гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. (підземні органи) та верби білої *Salix alba* L. (кора), заготовили в липні 2020 року на дослідній ділянці ЗДМУ. Настойки готували за виробничою рецептурою (1:5) (екстрагент – етанол 70 %), досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В. Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST 14. Для визначення вмісту фенольних сполук і похідних саліцилової кислоти використали настойку кори верби білої. Дослідження здійснили методом ВЕРХ.

Результати. За допомогою газорідної хроматографії здійснили якісний і кількісний аналіз компонентів настойки кори верби білої *Salix alba* L. Ідентифікували 39 компонентів різних класів біологічно активних сполук, серед них за кількісним вмістом переважають 10 компонентів, основний – Salicin (39,53 %). За допомогою ГРХ у настойці коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. ідентифікували 34 компоненти, які належать до різних груп біологічно активних сполук, переважають 11 компонентів, основний – Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34,55 %). Методом ВЕРХ підтверджена наявність фенольних сполук (флавоноїди апігенін, кверцетин) і похідних саліцилової кислоти (глікозид саліцин) у настойці кори верби білої (*Salix alba* L.).

Висновки. За допомогою ГРХ у настойці кори верби білої *Salix alba* L. ідентифікували 39 компонентів, переважають 10, основний – Salicin (39,53 %). У настойці коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. визначили 34 компоненти, переважають 11, основний – Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34,55 %). У настойці кори верби білої (*Salix alba* L.) методом ВЕРХ підтверджена наявність фенольних сполук (флавоноїди апігенін, кверцетин) і похідних саліцилової кислоти (глікозид саліцин).

Ключові слова: *Filipendula vulgaris* Moench., *Salix alba* L., настойка, мас-спектрометрія, ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія).

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 153–159

Natural aspirin of some members of the Rosaceae and Salicaceae families

Yu. I. Korniiievskiy, O. I. Panasenko, V. H. Korniiievska, B. O. Varynskiy, M. M. Maletskiy

White willow *Salix alba* L., a member of the family Salicaceae is characterized by the presence of phenolic compounds and their glycosides (1.5–11.0 %), such as salicin, salicortin, salireposide, picein, triandrin, syringin, tremulacin, flavonoids (1–4 %) namely luteolin, apigenin, quercetin, quercimeritrin, cosmosin, diosmetin, tannins (8–20 %) i.e. catechins, anthocyanidins, halotanines of organic acids, ascorbic acid. Preparations of white willow bark are used as an antipyretic, anti-inflammatory, diaphoretic, analgesic, diuretic, and astringent. The rhizomes with roots of the commonly known dropwort or fern-leaf dropwort are *Filipendula vulgaris* Moench., member of the family Rosaceae are characterized by phenologlycoside gaultherin, the hydrolysis of which produces salicylic aldehyde, tannins (up to 33 %), flavonoids, ascorbic acid, polysaccharides, starch. The herbs and flowers are used as anti-inflammatory, anti-rheumatic, vasodilator, gastric, and antiulcer agents.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/256639>

UDC 615.451.1:[615.322:582.971.3]:074:543.544

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.256639](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.256639)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 153–159

Key words: *Filipendula vulgaris* Moench., *Salix alba* L., tincture, mass spectrometry, HPLC (high pressure liquid chromatography).

*E-mail: kornievsk@gmail.com

Received: 06.05.2022 // Revised: 16.05.2022 // Accepted: 25.05.2022

The aim of the work is to determine the composition of the white willow bark *Salix alba* L. tincture, a member of the willow family *Salicaceae*, using gas-liquid chromatography (GLC) and HPLC and to determine the composition of the tincture of the dropwort root *Filipendula vulgaris* Moench. family *Rosaceae*.

Materials and methods. Raw materials (underground organs) of the dropwort *Filipendula vulgaris* Moench. and bark of the white willow *Salix alba* L., which were harvested in July 2020 at the ZSMU research site. Tinctures were prepared according to the production recipe (1:5) (extractant was 70 % ethanol), investigated by the gas chromatograph Agilent 7890B with mass spectrometric detector 5977B. The mass spectra library NIST 14 was used to identify the components. White willow bark tincture (70 % ethyl alcohol extractant) was used to determine the phenolic compounds content and salicylic acid derivatives. The study was performed by HPLC (high-performance liquid chromatography) and HPLC MS.

Results. Qualitative and quantitative analysis of the components of *Salix alba* L. willow bark tincture was performed by gas-liquid chromatography, 39 components of different classes of biologically active compounds have been identified, among which the 10 components are predominated in quantitative content. The main one was Salicin (39.53 %). The GC analysis of the tincture of the dropwort roots, *Filipendula vulgaris* Moench., identified 34 components of different groups of biologically active compounds, dominated by 11 components, the main is Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34.55 %). HPLC analysis confirmed the presence of phenolic compounds (flavonoids such as apigenin, and quercetin) and salicylic acid derivatives (glycoside salicin) in the tincture of white willow bark (*Salix alba* L.).

Conclusions. By GC analysis the 39 components in tincture of white willow bark *Salix alba* L. were identified, 10 components were predominated, the main one was Salicin (39.53 %). The 34 components in the tincture of the dropwort roots, *Filipendula vulgaris* Moench., were identified, dominated by 11 components, the main was Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34.55 %). The presence of phenolic compounds (flavonoids were apigenin and quercetin) and salicylic acid derivatives (glycoside salicin) was confirmed by HPLC MS in the tincture of white willow bark (*Salix alba* L.).

Key words: *Filipendula vulgaris* Moench., *Salix alba* L., tincture, mass spectrometry, HPLC (high pressure liquid chromatography).

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 153–159

Ще в XIX столітті, коли вчені почали штучно синтезувати ацетилсаліцилову кислоту, з'ясувалося, що споріднені сполуки – саліцилати – є в багатьох рослинах. До рослин, що містять «природний аспірин», належать верба, гадючник, тополя, осика, фіалка, нагідка, оскільки до їхнього хімічного складу входять природні саліцилати – попередники аспірину. Аспірин використовують для профілактики, лікування серцево-судинних захворювань, зниження в'язкості крові, а також для запобігання утворенню тромбів, розвитку інфарктів та інсультів.

За відомостями фахової літератури, для кори верби білої *Salix alba* L., представника родини *Salicaceae*, характерна наявність фенольних сполук і їхніх глікозидів (саліцин, салікортин, салірепозид, піцеїн, триандрин, сиригін, тремулацин), флавоноїдів (лютеолін, апігенін, кверцетин, кверцимеритрин, космосіїн, діосметин), дубильних речовин (катехіни, антоціанідини, галотаніни), органічних кислот, як-от аскорбінової [1–4,6,7].

Препарати кори верби білої застосовують як жарознижувальний, протизапальний, потогінний, болетамівний, сечогінний і в'язучий засіб.

Як відомо зі спеціалізованої літератури, для кореневищ із коренями *Filipendula vulgaris* Moench., представника родини *Rosaceae*, характерна наявність фенологікозиду гаултерину (під час його гідролізу утворюється саліциловий альдегід), дубильних речовин (до 33 %), флавоноїдів, аскорбінової кислоти, полісахаридів, крохмалю. Траву та квітки використовують як протизапальний, протиревматичний, судинозміцнювальний, шлунковий, противиразковий засіб [1–5,8].

Мета роботи

За допомогою газоріднинної хроматографії та високоефективної ріднинної хроматографії визначити компонентний склад настійки із кори верби білої *Salix alba* L. (представник родини вербових *Salicaceae*) та за допомогою ГРХ ви-

значити компонентний склад настійки коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. (родина розових *Rosaceae*).

Матеріали і методи дослідження

Компонентний склад настійок кори верби білої *Salix alba* L. і коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977B. Умови хроматографування: колонка DB-5ms завдовжки 30 м, внутрішній діаметр – 250 мкм, товщина фази – 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл, поділ потоку – 1:5. Температура блока введення проб – 265 °C. Температура термостата: програмувана – 70 °C (витримка 1 хв), до 150 °C зі швидкістю 20 °/хв (витримка 1 хв), до 270 °C зі швидкістю 20 °/хв (витримка 4 хв). Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST 14.

Настійки готували за виробничою рецептурою (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) із сировини, яка заготовлена в липні 2020 року на дослідній ділянці ЗДМУ.

Для визначення вмісту фенольних сполук і похідних саліцилової кислоти застосували настійку кори верби білої. Дослідження здійснили методом високоефективної ріднинної хроматографії (ВЕРХ) за допомогою приладу Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор; OpenLAB CDS Software).

Умови здійснення ВЕРХ-визначення. Бінарний градієнт: А – H₂O (трифтороцтова кислота 0,1 %), В – CH₃CN (трифтороцтова кислота 0,1 %); швидкість потоку елюента – 1 мл/хв; колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм; температура колонки – 35 °C; довжина хвилі діодноматричного детектора – 330 нм; об'єм інжекції – 5 мкл.

Результати

За допомогою газоріднинної хроматографії (ГРХ) у настійці кори верби білої *Salix alba* L. ідентифікували 39 компонентів, що належать до різних груп біологічно активних сполук (БАС). Кількісно вирізняються 10 компонентів (рис. 1, табл. 1): Salicin – 39,53 %, Benzoic acid, 2-hydroxy-,

phenylmethyl ester – 4,57 %, Catechol – 4,37 %, невизначена сполука – 3,83 %, Methyl-2-thiophene carboxylate – 3,57 %, Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside – 3,23 %, Salicyl alcohol – 2,09 %, 9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z) – 1,55 %, невизначена сполука – 0,77 %, 2-Propenoic acid, 3-phenyl – 0,55 %.

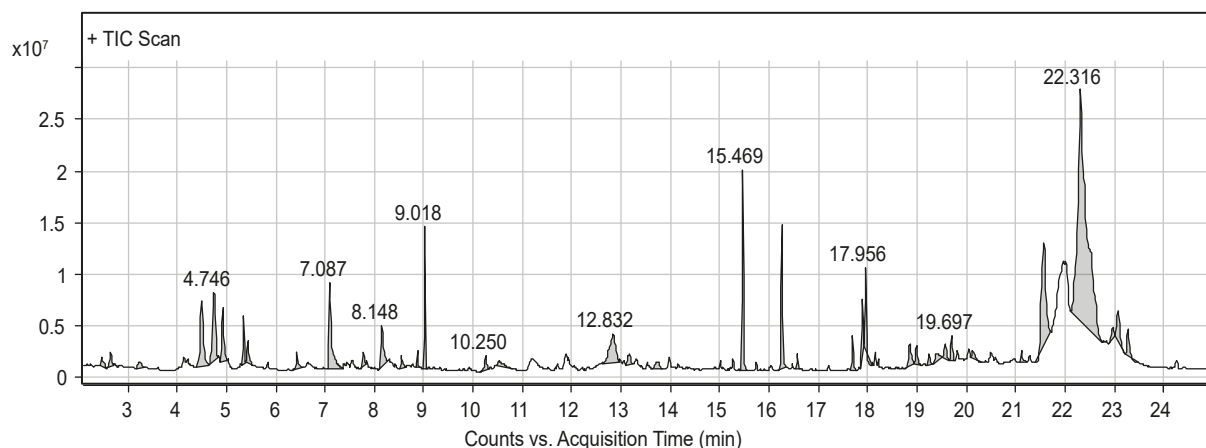


Рис. 1. Хроматограма настійки кори верби білої *Salix alba* L.

Таблиця 1. Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація компонентів настійки кори *Salix alba* L.

№	Висота піка RT	Найменування компонентів настійки	Формула, вміст (%)
1.	2.462	Glycolaldehyde dimethyl acetal	$C_4H_{10}O_3$ – 0,45%
2.	2.649	Butanoic acid, 3-methyl-	$C_5H_{10}O_2$ – 0,49 %
3.	3.235	Dihydroxyacetone	$C_3H_6O_3$ – 0,42 %
4.	4.494	1,2-Cyclohexanedione	$C_6H_8O_2$ – 3,99 %
5.	4.746*	0	0 – 3,83 %
6.	4.918	Benzyl alcohol	C_7H_8O – 2,36 %
7.	5.344	1,2-Cyclohexanediol	$C_6H_{12}O_2$ – 1,00 %
8.	5.432	Maltol	$C_6H_6O_3$ – 0,67 %
9.	6.425	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	$C_6H_8O_4$ – 0,70 %
10.	7.087*	Catechol	$C_6H_6O_2$ – 4,37 %
11.	7.774	1,2,3-Propanetriol, 1-acetate	$C_5H_{10}O_4$ – 0,40 %
12.	8.148*	Salicyl alcohol	$C_7H_8O_2$ – 2,09 %
13.	8.545	Salicylic acid	$C_7H_6O_3$ – 0,46 %
14.	8.868	2-Thiophenecarboxylic acid hydrazide	$C_5H_6N_2OS$ – 0,39 %
15.	9.018*	Methyl-2-thiophene carboxylate	$C_6H_6O_2S$ – 3,57 %
16.	10.25*	2-Propenoic acid, 3-phenyl-	$C_9H_8O_2$ – 0,55 %
17.	10.52	beta.-D-Glucopyranose, 4-O-.beta.Dgalactopyranosyl-	$C_{12}H_{22}O_{11}$ – 0,65 %
18.	12.832*	Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside	$C_8H_{16}O_6$ – 3,23 %
19.	13.167	0	0 – 0,60 %
20.	13.733	Naphtho[2,3-b]furan-8(4H)-one, 4a,5,6,7,8a,9-hexa hydro-	$C_{12}H_{14}O_2$ – 0,57 %
21.	15.469*	Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester	$C_{14}H_{12}O_3$ – 4,57 %
22.	16.262	n-Hexadecanoic acid	$C_{16}H_{32}O_2$ – 4,04 %

Продовження таблиці 1.

№	Висота піка RT	Найменування компонентів настойки	Формула, вміст (%)
23.	16.578	Hexadecanoic acid, ethyl ester	$C_{18}H_{36}O_2$ – 0,46 %
24.	17.695	Phytol	$C_{20}H_{40}O$ – 0,79 %
25.	17.899	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	$C_{18}H_{32}O_2$ – 1,24 %
26.	17.956*	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	$C_{18}H_{30}O_2$ – 1,55 %
27.	18.852	Oxalic acid, 2-methylphenyl pentadecyl ester	$C_{24}H_{38}O_4$ – 0,98 %
28.	18.986	N,N'-Bis(Carbobenzyloxy)-lysine methyl(ester)	$C_{23}H_{28}N_2O_6$ – 0,63 %
29.	19.239	1-Cyclohexanone, 2-methyl-2-(3-methyl-2-oxobutyl)	$C_{12}H_{20}O_2$ – 0,38 %
30.	19.408	0	0 – 0,57 %
31.	19.571	1-Heptatriacotanol	$C_{37}H_{76}O$ – 0,63 %
32.	19.697*	0	0 – 0,77 %
33.	20.128	0	0 – 0,41 %
34.	21.118	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	$C_{19}H_{38}O_4$ – 0,43 %
35.	21.569	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-, methyl ester	$C_9H_{10}O_3$ – 8,94 %
36.	22.316*	Salicin	$C_{13}H_{18}O_7$ – 39,53 %
37.	22.963	0	0 – 0,47 %
38.	23.074	0	0 – 1,74 %
39.	23.278	0	0 – 1,08 %

*: основні піки часу утримання на хроматограмі (n = 10).

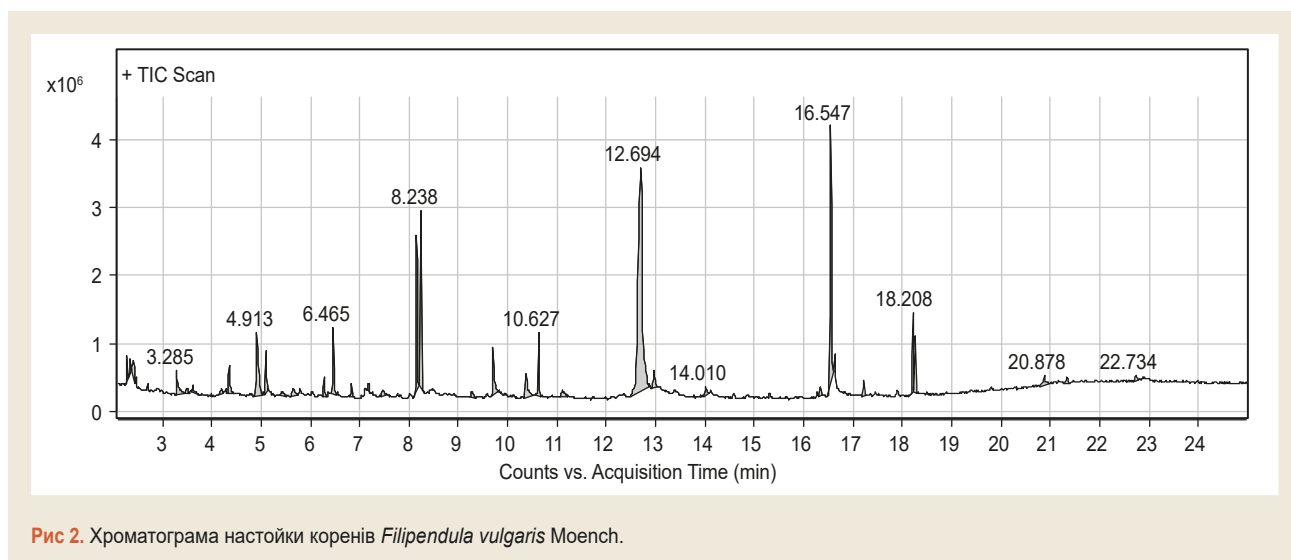


Рис 2. Хроматограма настойки коренів *Filipendula vulgaris* Moench.

Таблиця 2. Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація компонентів настойки коренів *Filipendula vulgaris* Moench.

№	Висота піка RT	Найменування компонентів настойки	Формула, вміст (%)
1.	2.28	2,2'-Bioxirane	$C_4H_6O_2$ – 0,61%
2.	2.348	Acetic acid, (acetyloxy)-	$C_4H_6O_4$ – 0,70 %
3.	2.407	Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	$C_4H_6O_3$ – 1,09 %
4.	3.285*	Dihydroxyacetone	$C_3H_6O_3$ – 1,76 %
5.	3.488	Cyclohexaneacetonitrile, 2-oxo-	$C_8H_{11}NO$ – 0,41 %
6.	3.617	[1,3,4]Thiadiazol, 2-amino-5-(2-piperidin-1ylethyl)-	$C_9H_{16}N_4S$ – 0,48 %

Продовження таблиці 2.

№	Висота піка RT	Найменування компонентів настойки	Формула, вміст (%)
7.	4.19	Phenyl-.beta.-D-glucoside	$C_{12}H_{16}O_6$ – 0,35 %
8.	4.354	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	$C_4H_6O_3$ – 1,34 %
9.	4.913*	Benzyl alcohol	C_7H_8O – 5,45 %
10.	5.094	Phenol, 2-methyl-	C_7H_8O – 1,55 %
11.	5.428	4-Mercaptophenol	C_6H_6OS – 0,43 %
12.	5.655	Phenol, 2-methoxy- C7H8O2	$C_7H_8O_2$ – 0,56 %
13.	6.271	L-Alanine, N-methoxycarbonyl-, heptyl ester	$C_{12}H_{23}NO_4$ – 0,76 %
14.	6.465*	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	$C_6H_8O_4$ – 2,41 %
15.	6.833	Benzoic acid, ethyl ester	$C_9H_{10}O_2$ – 0,39 %
16.	7.177	Methyl salicylate	$C_9H_8O_3$ – 0,37 %
17.	7.456	N-[1-(2-Methoxy-4-methyl-cyclohex-3-enyl)-1-methyl-ethyl]-acetamide	$C_{13}H_{23}NO_2$ – 0,40 %
18.	8.149	Salicyl alcohol	$C_7H_8O_2$ – 7,07 %
19.	8.238*	Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester	$C_9H_{10}O_3$ – 7,74 %
20.	9.269	Phenol, 2,6-dimethoxy-	$C_8H_{10}O_3$ – 0,43 %
21.	9.705	Ethyl.beta.-d-riboside	$C_7H_{14}O_5$ – 3,05 %
22.	10.367	Thio-D-glucose	$C_6H_{12}O_5S$ – 2,15 %
23.	10.627*	Benzoic acid, 2,5-dihydroxy-, ethyl ester	$C_9H_{10}O_4$ – 3,05 %
24.	11.11	d-Mannose	$C_6H_{12}O_6$ – 0,79 %
25.	12.694*	Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside	$C_8H_{16}O_6$ – 34,55 %
26.	12.965	3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1 yl)-	$C_{13}H_{20}O$ – 1,24 %
27.	14.01*	2,4,6-Trimethoxybenzotrile	$C_{10}H_{11}NO_3$ – 0,71 %
28.	16.33	2'-Hydroxy-6'-methoxyacetophenone, TMS derivative	$C_{12}H_{18}O_3Si$ – 0,49 %
29.	16.547*	9H-Carbazole, 9-ethyl-3-methyl-	$C_{15}H_{15}N$ – 12,25 %
30.	17.22	Verimol K	$C_{14}H_{12}O_4$ – 0,62 %
31.	18.208*	18.208 Linoleic acid ethyl ester-2,87%	$C_{20}H_{38}O_2$ – 2,87 %
32.	18.264	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester,(Z,Z,Z)-	$C_{20}H_{34}O_2$ – 2,33 %
33.	20.878*	Glycidyl oleate	$C_{21}H_{38}O_3$ – 0,80 %
34.	22.734*	Glycidyl oleate	$C_{21}H_{38}O_3$ – 0,39 %

*: основні піки часу утримання на хроматограмі (n = 11).

За допомогою ГРХ у настойці коренів гадючника звичайного ідентифікували 34 компоненти, з них за площею піків та часом утримання переважають 11 (рис. 2, табл. 2): Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside – 34,55 %, 9H-Carbazole, 9-ethyl-3-methyl – 12,25 %, Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester – 7,74 %, Benzyl alcohol – 5,45 %, Benzoic acid, 2,5-dihydroxy-, ethyl ester – 3,05 %, Linoleic acid ethyl ester – 2,87 %, 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl – 2,41 %, невизначена сполука – 1,76 %, Glycidyl oleate – 0,80 %, 2,4,6-Trimethoxybenzotrile – 0,71 %, Glycidyl oleate – 0,39 %.

Для ідентифікації фенольних сполук використовували стандартні зразки апігеніну, кверцетину (рис. 3). Для визначення наявності саліцилової кислоти та саліцину в 70 % етанольній настойці верби білої використовували

молекулярну масу саліцилової кислоти (138,12) та саліцину (286,28) (рис. 4, 5).

Молекулярна маса саліцину – 286,28, тому наявність протонованого іона з m/z 287 (M^+1) (рис. 4) може свідчити про наявність сполуки в настойці. Також виявили протонований іон з m/z 139 (M^+1) (рис. 5); це може вказувати на наявність саліцилової кислоти (її молекулярна маса – 138,12).

Обговорення

За допомогою ГРХ у настойці кори верби білої *Salix alba* L. ідентифікували 39 компонентів, що належать до різних груп БАС; кількісно вирізняються 10 компонентів, основний – Salicin (39,53 %).

За допомогою ГРХ у настойці коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. ідентифікували 34 ком-

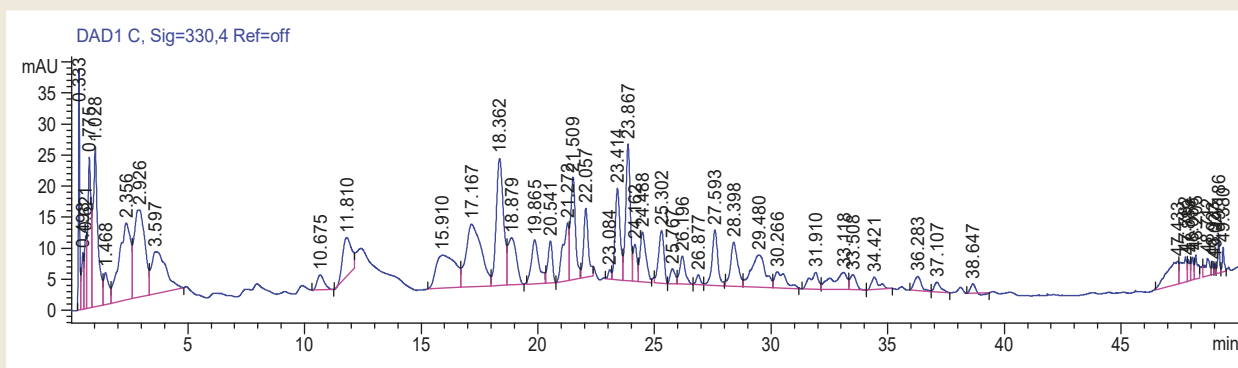


Рис. 3. Хроматограма фенольних сполук 70 % етанольної настойки кори верби білої.

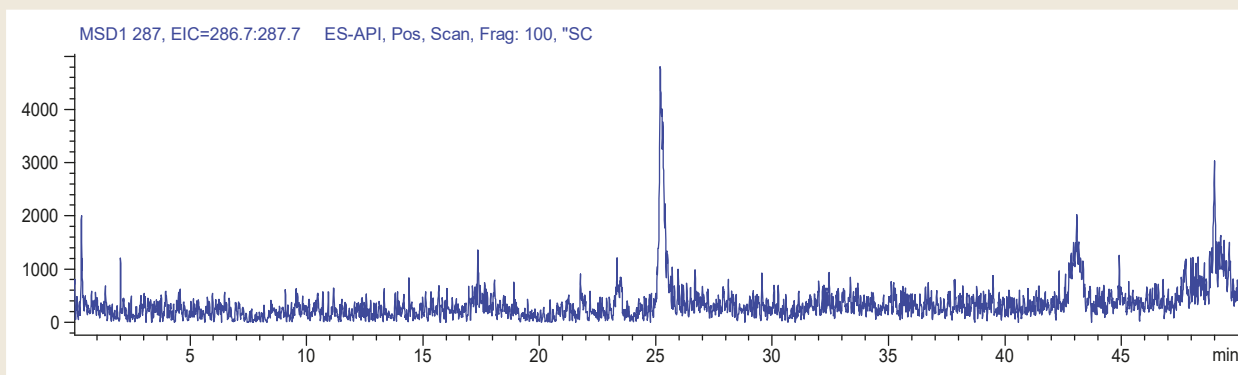


Рис. 4. Хроматограма за виділеним іоном з m/z 287.

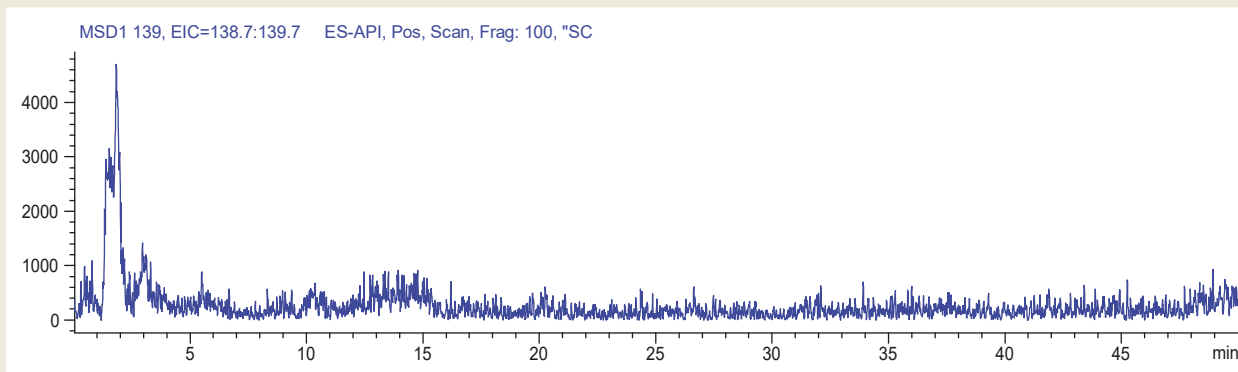


Рис. 5. Хроматограма за виділеним іоном з m/z 139.

поненти, що належать до різних груп БАС. Переважають 11 компонентів, основний – Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34,55 %). Методом ВЕРХ підтверджена наявність фенольних сполук (флавоноїди апігенін, кверцетин) і похідних саліцилової кислоти (глікозид саліцин) у настойці кори верби білої (*Salix alba* L.).

Висновки

1. За допомогою газорідинної хроматографії здійснили якісний і кількісний аналіз компонентів настойки кори верби білої *Salix alba* L. Ідентифікували 39 компонентів різних класів БАС, серед них кількісно переважають 10, основний – Salicin (39,53 %).

2. За допомогою ГРХ у настойці коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. ідентифікували 34 компоненти, що належать до різних груп БАС. Переважають 11 компонентів, основний – Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34,55 %).

3. Методом ВЕРХ підтверджена наявність фенольних сполук (флавоноїди апігенін, кверцетин) і похідних саліцилової кислоти (глікозид саліцин) у настойці кори верби білої (*Salix alba* L.).

4. Основний компонент настойки кори верби білої *Salix alba* L. – Salicin (39,53 %), а настойки коренів гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. – Ethyl.alpha.-d-glucopyranoside (34,55 %). Це можна вважати маркером під час аналізу настоек за допомогою газорідинної хроматографії.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано дослідження лікарської рослинної сировини верби білої *Salix alba* L. і сировини гадючника звичайного *Filipendula vulgaris* Moench. для узагальнення відомостей і встановлення оптимальних умов отримання лікарських засобів із цієї лікарської рослинної сировини.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках спільної комплексної роботи кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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)

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

ORCID ID: [0000-0002-7883-8917](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)

Варинський Б. О., д-р фарм. наук, доцент каф. фізіологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

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

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

Information about authors:

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

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

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

Varynskiy B. O., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Maletskiy M. M., PhD, Senior Lecturer of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Хромато-мас-спектрометрична характеристика сировини верби білої / В. Г. Корнієвська, Т. А. Хмура, Є. О. Карпун, Ю. І. Корнієвський. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. (м. Харків, 26-27 листопада 2020 р.). Харків : НФаУ, 2020. С. 132-133.
- [2] Корнієвська В. Г., Хмура Т. А., Корнієвський Ю. І. Порівняльна характеристика настоек коренів гадючника звичайного та кори верби білої. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали III Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Київ, 18 лютого 2022 р.). Київ, 2022. Т. 2. С. 56-59.
- [3] Лікарські рослини на аптечній полиці : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, Л. І. Кучеренко, В. Г. Корнієвська та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2020. 304 с.

- [4] Фітотерапія в гастроентерології : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Київ : Видавничий дім «Медкнига», 2021. 296 с.
- [5] Chemical Variation, Antimicrobial, Nitric Oxide Scavenging Activities and Tyrosinase Inhibition of Essential Oils and Solvent Extracts from *Filipendula vulgaris* Moench Growing in Turkey / S. Fandakli, B. Korkmaz, Ö. Faiz et al. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*. 2021. Vol. 20, Iss. 3. P. 110-120. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.114302.14786>
- [6] Chemical constituents from *Salix oritrepha* Schneid / S. I. Feng, C. Su, S. Y. Duan, L. R. Chen. *China journal of Chinese materia medica*. 2001. Vol. 26, Iss. 9. P. 607-608.
- [7] Drug-Drug Interaction Potential, Cytotoxicity, and Reactive Oxygen Species Production of *Salix Cortex* Extracts Using Human Hepatocyte-Like HepaRG Cells / J. Gomes, C. Herz, S. Helmig et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 779801. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.779801>
- [8] Xanthine Oxidase Inhibitors from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and Their Efficient Detections by HPTLC and HPLC Analyses / M. Gainche, C. Ogeron, I. Ripoche et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, Iss. 7. P. 1939. <https://doi.org/10.3390/molecules26071939>

References

- [1] Kornievskaya, V. H., Khmura, T. A., Karpun, Ye. O., & Kornievskiy, Yu. I. (2020, November 26-27). Khromato-mas-spektrometrychna kharakterystyka syrovyny verby biloi [Chromato-mass spectrometric characteristics of raw willow]. *Teoretychni ta praktichni aspekty doslidzhennia likarskykh Roslyn*. Proceedings of the 4th International Scientific-Practical Internet Conference (pp. 132-133). Kharkiv : NFAU. [in Ukrainian].
- [2] Kornievskaya, V. H., Khmura, T. A., & Kornievskiy, Yu. I. (2022, February 18). Porivnialna kharakterystyka nastoiok koreniv hadiuchnyka zvychainoho ta kory verby biloi [Comparative characteristics of tinctures of viper roots and white willow bark]. *PLANTA+. SCIENCE, PRACTICE AND EDUCATION*. Proceedings of the 3rd Scientific and Practical Conference with International Participation, dedicated to the 180th anniversary of Bogomolets National Medical University (Vol. 2, pp. 56-59). Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Kornievskiy, Yu. I., Kucherenko, L. I., Kornievskaya, V. H., Skoryna, D. Yu., Khromylova, O. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2020). *Likarski roslyny na aptechnii politsi* [Medicinal plants on the pharmacy shelf]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [4] Kryvenko, V. I., Kornievskiy, Yu. I., Kolesnyk, M. Yu., Kornievskaya V. H., Bohuslavskaya N. Yu., Pakhomova S. P., Skoryna D. Yu., & Fedorova O. P. (2021). *Fitoterapiya v gastroenterologii* [Phytotherapy in gastroenterology]. Kyiv : Vydavnychiy dim «Medknyha». [in Ukrainian].
- [5] Fandakli, S., Korkmaz, B., Faiz, Ö., Kiliç, G., Erik, İ., Terzioğlu, S., & Yaylı, N. (2021). Chemical Variation, Antimicrobial, Nitric Oxide Scavenging Activities and Tyrosinase Inhibition of Essential Oils and Solvent Extracts from *Filipendula vulgaris* Moench Growing in Turkey. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 20(3), 110-120. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.114302.14786>
- [6] Feng, S. I., Su, C., Duan, S. Y., & Chen, L. R. (2001). Chemical constituents from *Salix oritrepha* Schneid. *China journal of Chinese materia medica*, 26(9), 607-608.
- [7] Gomes, J., Herz, C., Helmig, S., Förster, N., Mewis, I., & Lamy, E. (2021). Drug-Drug Interaction Potential, Cytotoxicity, and Reactive Oxygen Species Production of *Salix Cortex* Extracts Using Human Hepatocyte-Like HepaRG Cells. *Frontiers in pharmacology*, 12, 779801. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.779801>
- [8] Gainche, M., Ogeron, C., Ripoche, I., Senejoux, F., Cholet, J., Decombat, C., Delort, L., Berthon, J. Y., Saunier, E., Caldefie Chezet, F., & Chalard, P. (2021). Xanthine Oxidase Inhibitors from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and Their Efficient Detections by HPTLC and HPLC Analyses. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(7), 1939. <https://doi.org/10.3390/molecules26071939>



Ультраструктурні зміни в нирковій тканині у щурів із нирковою недостатністю під впливом стандартизованої рослинної композиції BNO 2103

В. В. Черних ^{ID}*B,C,D, К. О. Зупанець ^{ID}A,B,C,E,F, С. К. Шебеко ^{ID}A,E,F

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

Менеджмент хронічної хвороби нирок – актуальне завдання глобальної системи охорони здоров'я, адже без лікування вона призводить до часткової або остаточної втрати функції нирок. Стандартизовані фітозасоби високоефективні та відносно безпечні. Науковий інтерес продовжують викликати відомі рослинні засоби для лікування захворювань сечостатевої системи в аспекті розширення показань до застосування.

Мета роботи – вивчити нефропротекторні властивості стандартизованої рослинної композиції BNO 2103, що є активним інгредієнтом рослинного засобу Канефрон Н®, на моделі ниркової недостатності в щурів.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на 42 самцях білих безпородних щурів масою 150–200 г, яких поділили на 4 групи. Нефропатія індукована шляхом одноразового введення 0,7 мл/кг 2,5 % розчину хромату калію. Тварини 3 і 4 груп отримували BNO 2103 у дозі 33,0 мг/кг і преднізолон у дозі 1,9 мг/кг внутрішньошлунково щодня протягом 20 днів. Після евтаназії у тварин вилучали нирки для морфологічного дослідження і вивчали за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії.

Результати. Під впливом BNO 2103 спостерігали нормалізацію ультраструктурної картини нирок із невеликими патологічними змінами. Так, нормалізацію визначили за зменшенням ознак деструкції базальних мембран, поліпшенням будови органел, посиленням метаболічних процесів у подоцитах та ендотеліальних клітинах, зменшенням проявів у них дегенеративно-дистрофічних змін. За цими параметрами BNO 2103 перевершив референс-препарат преднізолон.

Висновки. BNO 2103 показав істотний нефропротекторний ефект, нормалізувавши ультраструктурну картину нирок у щурів в умовах ниркової недостатності. Такий ефект, імовірно, зумовлений наявністю в складі засобу біологічно активних речовин із сильною антиоксидантною, протизапальною, нефропротекторною активністю. Результати дослідження дають підстави вважати BNO 2103 перспективним нефропротекторним засобом для використання в лікуванні хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: BNO 2103, рослинна композиція, хронічна хвороба нирок, нефропротекторний ефект, фітотерапія, доклінічне вивчення.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 160–167

Ultrastructural changes in renal tissue in rats with renal failure under the influence of herbal composition BNO 2103

V. V. Chernykh, K. O. Zupanets, S. K. Shebeko

Management of chronic kidney disease is an urgent task of the global health care system, as untreated, it leads to partial or permanent loss of kidney function. Standardized herbal remedies are highly effective and relatively safe. That is why it is suggested to pay attention to herbal remedies already known for the treatment of genitourinary diseases to expand the indications for their use.

The aim of the research is to study the nephroprotective properties of the standardized herbal composition BNO 2103, which is the active ingredient of Canephron N®, in a model of renal failure in rats.

Materials and methods. An experimental study was performed on 42 male white outbred rats weighing 150–200 g, which were divided into 4 groups. Nephropathy was induced by a single subcutaneous injection of 0.7 ml/kg of 2.5 % potassium chromate solution. Animals in 3 and 4 groups received BNO 2103 at a dose of 33.0 mg/kg and prednisolone at a dose of 1.9 mg/kg intragastrically daily for 20 days. After animals were sacrificed, their kidneys were obtained and studied with standard electronic microscopy methods.

Results. BNO 2103 normalized the ultrastructural picture of the kidneys, however, with the presence of minor pathological signs. BNO 2103 reduced the destruction of basement membranes, improved organelle structure and increased metabolic processes in podocytes,

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251800>

UDC 616.61-008.6-018.1-085.322-092.9
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.251800](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.251800)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 160–167

Key words: BNO 2103, herbal composition, chronic kidney disease, nephroprotective effect, phytotherapy, preclinical study.

*E-mail: vladyslava.chernykh@ukr.net

Received: 25.01.2022 // Revised: 02.06.2022 // Accepted: 06.06.2022

and endotheliocytes, reducing the manifestations of degenerative-dystrophic changes in them. BNO 2103 was superior to the reference drug prednisolone.

Conclusions. BNO 2103 showed a significant nephroprotective effect, normalizing the ultrastructural picture of the kidneys in rats with renal failure. This effect is most likely related to the presence of biologically active substances with a powerful antioxidant, anti-inflammatory, nephroprotective activity. The obtained results allow us to consider BNO 2103 as a promising nephroprotective agent for the treatment of chronic kidney disease.

Key words: BNO 2103, herbal composition, chronic kidney disease, nephroprotective effect, phytotherapy, preclinical study.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 160–167

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – інтегральний термін, що об'єднує різні нозологічні форми за головною ознакою – порушенням морфофункціональних показників нирок впродовж 3 місяців і більше. Такий діагноз передбачає високу ймовірність дальшого прогресування процесу, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Саме потенційна можливість часткової або остаточної втрати функції нирок є найважливішим аспектом у розумінні актуальності цієї патології.

Діагностику ХХН здійснюють на недостатньо високому рівні внаслідок латентних початкових стадій, і це є вагомим чинником високої смертності на пізніх стадіях, оскільки можливості профілактики та лікування скорочуються відповідно до прогресування захворювання.

Світовий рівень смертності від ХХН у 2017 році становив 1,2 млн (95 % ДІ: 1,2–1,3) [1]. Ця статистика має привернути увагу лікарів, фармацевтів та інших фахівців сфери охорони здоров'я для раннього початку превентивних заходів і запобігання погіршенню ниркових функцій шляхом удосконалення терапевтичних схем, пошуку нових форм і методів лікування, приділення уваги безпечним та ефективним фітозасобам, що можуть бути оцінені в контексті лікування ХХН.

Мета роботи

Вивчити нефропротекторні властивості стандартизованої рослинної композиції BNO 2103, що є активним інгредієнтом рослинного засобу Канефрон Н®, на моделі ниркової недостатності в щурів.

Матеріали і методи дослідження

Основа складу Канефрону Н® – трава золототисячника, коріння любистку та листя розмарину, завдяки чому його використовують передусім як уросептик, а також як літолітик [2]. Наше дослідження передбачає різнобічне вивчення властивостей BNO 2103: гіпоазотемічного, діуретичного, антипроліферативного, антиапоптотичного, протизапального та інших ефектів. За попередніми результатами, засіб мав істотний нефропротекторний і гіпоазотемічний ефекти. Зокрема він знижував летальність тварин, сприяв збереженню гістоструктури нирок, покращував екскреторну функцію нирок і нормалізував азотний, протеїновий метаболізм [3]. Окрему увагу приділили дослідженню змін в ультраморфології ниркової тканини під впливом засобу, оскільки структурні показники – одні з найточніших індикаторів доказовості.

Експериментальне дослідження здійснили на 42 самцях білих безпородних щурів вагою 150–200 г, яких отримали в віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (ННІПФ НФаУ, м. Харків, Україна). Тварин утримували на стандартній дієті з необмеженим доступом до води в стандартних лабораторних умовах (добре вентильоване приміщення з температурою повітря 25 ± 1 °C, відносна вологість – 55 ± 5 %, цикл світло/темрява – 12 год) [4].

Усі дослідження здійснили відповідно до Директиви Ради ЄС 2010/63/ЄС з дотримання законів, правил та адміністративних положень держав-членів ЄС щодо захисту тварин, яких використовують із науковими цілями [5]. Експериментальні протоколи затверджені Біоетичною комісією НФаУ (затвердження № 2 від 4 листопада 2019 р.).

Досліджуваній засіб BNO 2103 – пульверизована суміш трави золототисячника, листя розмарину та кореня любистку, дрібнодисперсний аморфний гігроскопічний коричневий порошок, злегка розчинний у воді. Тому його вводили тваринам як водний розчин, приготований із розчинником (карбоксиметилцелюлоза 0,5 % + твін-80 0,1 %) і змішаний за допомогою вортексу V-1 Plus (Biosan, Латвія) безпосередньо перед введенням.

Як препарат порівняння обрали преднізолон 5 мг у таблетках (Дарниця, Україна) як протизапальний, імуносупресивний, антипроліферативний засіб, що широко використовують при ХХН, асоційованій з гломерулопатіями та гломерулосклерозом [6]. Тестові зразки преднізолону вводили як водну суспензію, приготовану з розчинником. Всі зразки вводили одноразово внутрішньошлунково (в/ш), використовуючи гастральний зонд.

Усіх тварин поділили на 4 експериментальні групи:

- група 1 – інтактний контроль (ІК), здорові тварини, що отримували розчинник, $n = 10$;
- група 2 – контрольна патологія (КП), неліковані тварини, що отримували розчинник, $n = 12$;
- група 3 – тварини з ХНН, що отримували BNO 2103 у дозі 33,0 мг/кг, $n = 10$;
- група 4 – тварини з ХНН, що отримували преднізолон у дозі 1,9 мг/кг, $n = 10$.

Для відтворення моделі ХНН у перший день експерименту в щурів була індукована нефропатія шляхом одноразового підшкірного введення 0,7 мл/кг в оригінальній модифікації [7] 2,5 % розчину хромату калію (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) [8]. Починаючи з

другого дня експерименту, тварини отримували BNO 2103 у дозі 33,0 мг/кг (середня терапевтична доза для людини, екстрапольована відповідно до рекомендацій FDA) [9] і преднізолон у дозі 1,9 мг/кг (ED_{50} за проти-запальною активністю). Тестовий і референтний засоби вводили внутрішньошлунково щодня протягом 20 днів як суспензію, що приготована з розчинником. Тварини контрольних груп отримували еквівалентну кількість розчинника. Після завершення дослідження тварин виводили з експерименту під загальною анестезією кетаміном/ксилазином (75/10 мг/кг внутрішньоочеревино) [10], брали біологічний матеріал для наступного вивчення.

Ультраструктуру нирок досліджували за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії [11]. Попередньо шматочки коркової речовини ниркової тканини об'ємом приблизно 1 мм³ фіксували у забуференому 2,5 % розчині глютарового альдегіду, дофіксували у розчині тетроксиду осмію за Паладі. Після зневоднення у розчинах етанолу концентрації, що підвищується, та абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол епон-аралдит («Fluka», Швейцарія), заключали в блоки та полімеризували за температури 56 °C протягом 36 годин [12]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-4 (Сумське ВО «Електрон», Україна), контрастували у насиченому розчині ураніл-ацетату та розчині цитрату свинцю за Рейнольдсом [13], монтували на електролітичні сіточки та вивчали за допомогою електронного мікроскопа EM-125 (Сумське ВО «Електрон», Україна) при збільшенні $\times 8000$ – 20000 залежно від завдання. Для фотофіксації мікропрепаратів використовували висококонтрастну фототехнічну плівку Maco EMFilms («Maco Photo Products», ФРН).

Результати опрацювали методами дескриптивної статистики, навели як середнє арифметичне \pm стандартна помилка середнього (SEM). Міжгрупові відмінності проаналізували за допомогою критерію Стьюдента, one-way ANOVA та post-hoc тесту Тьюкі на рівні вірогідності $p < 0,05$ [14]. Застосували програми IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., США) та MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результати

Електронномікроскопічне дослідження препаратів інтактних тварин показало задовільне збереження тканини, ультраструктурна організація якої відповідає сучасним уявленням [15]. Внутрішня поверхня судин вкрита фенестрованим ендотелієм, із фенестрами, що затягнуті мембранами. Іноді цитоплазма ендотеліальних клітин виглядала набряклою. Судини заповнені дрібно-гранулярною електронноконтрастною речовиною – сироваткою крові. В капілярному просторі виявили окремі еритроцити та їхні складжі, траплялися тромбоцити та лейкоцити. Це вказувало на нормальну мікроциркуляцію в гломерулярних капілярах.

Судини обмежені базальними мембранами, що мали тришарову структуру: електроннощільний центральний

шар – щільна пластинка («lamina densa»), а також два прозоріших шари, що лежали по обидва боки від центрального, – розріджена внутрішня («lamina rara interna») та розріджена зовнішня («lamina rara externa») пластинки. Із зовнішнього боку на базальній мембрані визначили ніжки подоцитів першого та другого порядків – трабекули та цитоподії, між якими виявили тонку діафрагму (рис. 1А). В мезангіальному просторі – подоцити, що мали ядро неправильної форми з темною каймою гетерохроматину, а також з електроннощільними кон'югатами конденсованого в центральній зоні гетерохроматину (пластивчастих скупчень) і помірним вмістом еухроматину. Це вказувало на низьку синтетичну активність цих клітин. Ядерця здебільшого крупносітчасті. Цитоплазма подоцитів мала багато світлих рибосом і полісом, також визначили довгі профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (ЕПС), у петлях якої були мітохондрії (рис. 1Б).

Під час дослідження ультраструктури нирок тварин групи КП виявили виражені патологічні зміни. Фенестрований ендотелій із внутрішнього боку капілярної стінки у багатьох місцях відшаровувався від базальної мембрани. Ендотеліоцити мали вузьку темну цитоплазму з мітохондріями, короткими профілями гранулярної ЕПС, рибосомами, великою кількістю везикул, що містили субстанцію середньої електронної щільності, та вакуолей із білковоподібною речовиною (рис. 2А). Це свідчило про високу інтенсивність синтетичних процесів у цих клітинах.

У капілярному просторі не виявили електронноконтрастні речовини. Це свідчило про наявність плазми крові з низьким вмістом білка; електронна щільність у просвіті капілярів і Боуменовій капсулі однакова (рис. 2А, 2Б). Це пояснюється порушенням ниркової гемодинаміки та постійним виходом великої кількості білка в первинну сечу, що зумовлено деструкцією ниркового фільтра, відшаруванням ендотеліоцитів і підвищенням проникності стінки капілярів.

Структура базальної мембрани нечітка, з локальними потовщеннями, на яких визначили різну електронну щільність, подекуди зберігалася тришаровість, шару глікокаліксу інколи не було. В місцях відшарування ендотелію базальна мембрана витончена, lamina rara interna майже немає, lamina rara externa помірно потовщена внаслідок субепітеліальних скупчень мембраноподібної речовини, що, імовірно, була матеріалом знов синтезованої базальної мембрани (рис. 2А, 2Б).

Істотні зміни виявили в подоцитах. Ядра містили переважно еухроматин і трохи гетерохроматину (тонка осміофільна смужка біля ядерної мембрани). У цитоплазмі визначили чимало вакуолізованих пластинчатих комплексів Гольджі, багато мітохондрій, вакуолей, фагосом, розширені профілі шорсткуватої ЕПС, що містили білковоподібний продукт (рис. 2Б). Все це свідчило про інтенсивні процеси синтезу вуглеводно-білкових сполук.

У цитотрабекулах виявили волокнисті структури, орієнтовані вздовж довгої осі. У деяких із них були темні волокнисті маси, що можна визначити як фагоцитовані

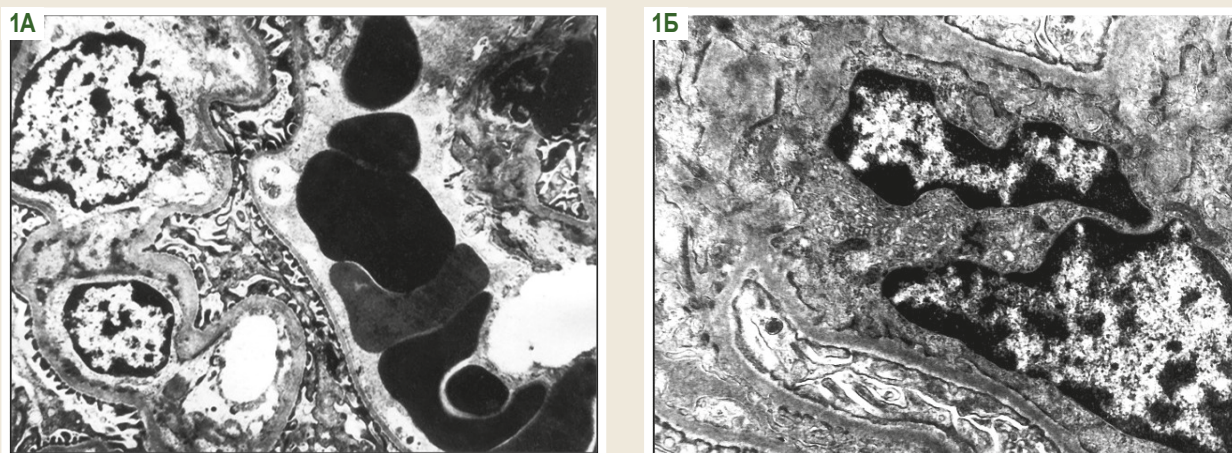


Рис. 1. Ультраструктура нирок інтактних щурів. **А:** типова ділянка ниркового фільтру (базальна мембрана з внутрішнього боку вкрита фенестрованим ендотелієм, з зовнішнього – цитоподіями подоцитів; капіляри заповнені сироваткою крові та еритроцитами, $\times 8000$); **Б:** подоцит із ядром, що містить темну смужку гетерохроматину вздовж нуклеолеми, і помірним вмістом еухроматину; у цитоплазмі багато рибосом і полісом, довгі профілі гранулярної ЕПС. $\times 20000$.

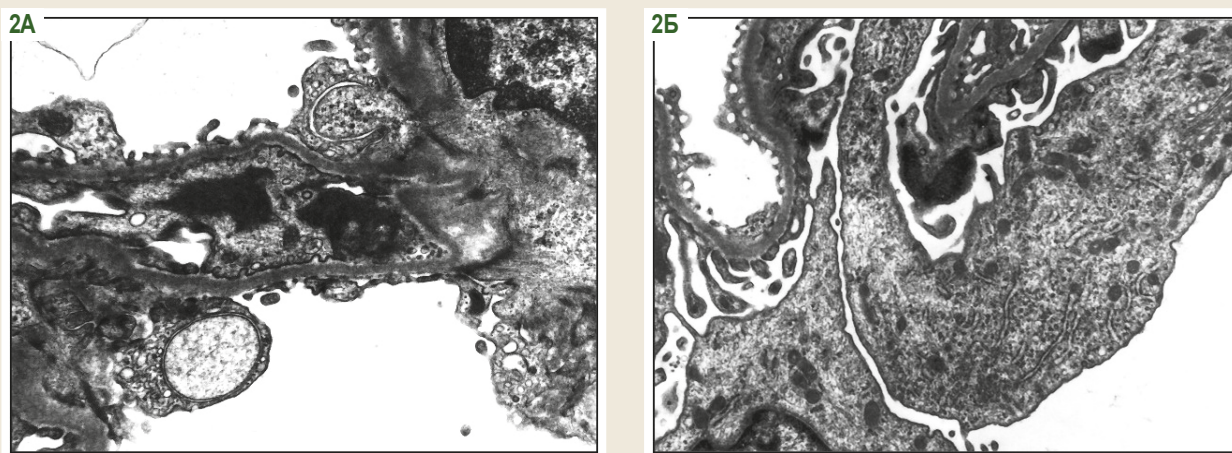


Рис. 2. Ультраструктура нирок щурів із нирковою недостатністю. **А:** капіляр, заповнений плазмою із низьким вмістом білка, ендотелій відшаровується від базальної мембрани, $\times 20000$; **Б:** пластинка подоцит із цитоплазмою, що містить багато мітохондрій, комплексів Гольджі, вакуолей, фагосом, розвинутих профілів гранулярної ЕПС. $\times 16000$.

субепітеліальні депозити фібрину (рис. 2А). Частка цитотрабекул виявлена безпосередньо на базальній мембрані, а в нормі з нею мають контактувати цитоподії подоцитів. Цитотрабекули ущільнені та деформовані, зливалися з прошарком рихлої зернистої речовини, що вкривала зовні базальну мембрану; субподоцитарного простору подекуди не було (рис. 2А, 2Б).

ВНО 2103 виявляла виражену протекторну дію на ультраструктуру нирок щурів із нирковою недостатністю, виявили картину з невеликими патологічними проявами. На відміну від групи КП, базальні мембрани зберегли тришаровість із високою щільністю середнього шару, вони рівномірні за товщиною, без помітних явищ складчастості, розшарування та накопичення фібриноподібних мас (рис. 3А). Ендотелій капілярів подекуди прилягав нещільно, але без явищ масового відшарування. Цитоплазма ендотеліоцитів подекуди мала ознаки набрякlostі. У просвіті капілярів визначили плазму з нормальним

вмістом білкової речовини, а також форменні елементи; це свідчить про нормальний стан гломерулярної гемодинаміки (рис. 3А). У подоцитах визначили ядра з тонкою осміофільною каймою гетерохроматину та помірною кількістю еухроматину, розташованого в товщі ядра. У цитоплазмі встановили багато везикул, фагосом, полісом, розширених профілів шорсткуватої ЕПС і вакуолізованих пластинчастих комплексів Гольджі, що подекуди займали чималий об'єм (рис. 3Б).

Усе це свідчило про активність процесів синтезу сполук білково-вуглеводної природи, до яких належать мембранні структури нефронів. Цитоподії подоцитів здебільшого зберегли нормальну загальну структуру (рис. 3А), але подекуди нещільно прилягали один до одного та мали незначні деформації (рис. 3Б). У деяких мікропрепаратах виявили нерівномірність електронної щільності базальної мембрани, нещільне прилягання до неї ендотеліальних клітин або їхню відсутність, у цитотрабекулах

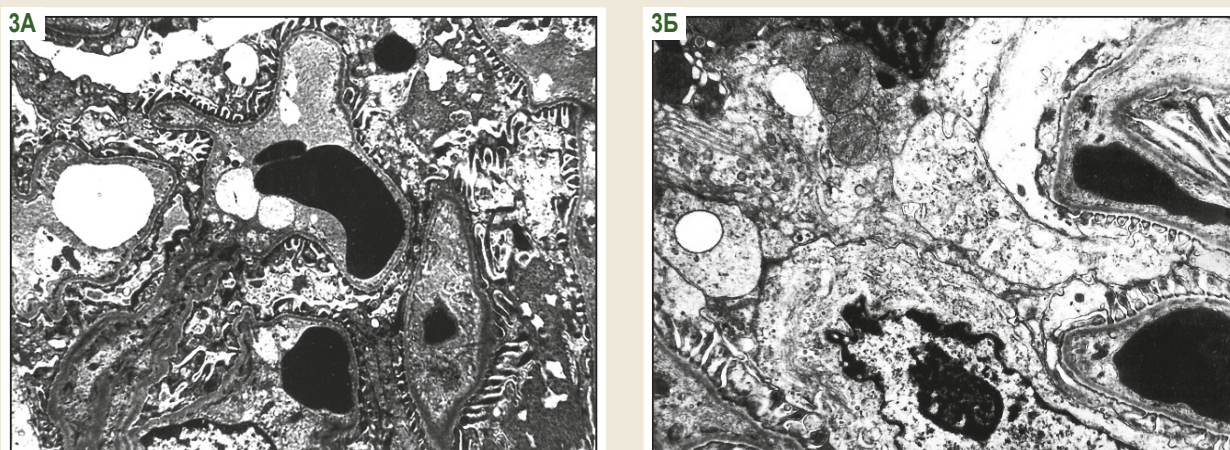


Рис. 3. Ультраструктура нирок щурів із нирковою недостатністю під впливом BNO 2103. **А:** нирковий фільтр із незначними змінами, капіляр заповнений плазмою крові з нормальним вмістом білка, несуттєве відшарування та набряклість цитоплазми ендотеліоцитів, $\times 8000$; **Б:** у цитоплазмі подоцитів – великі мітохондрії, комплекси Гольджі, розвинута гранулярна ЕПС, волокнисті структури, ядра з помірною кількістю еухроматину. $\times 12000$.

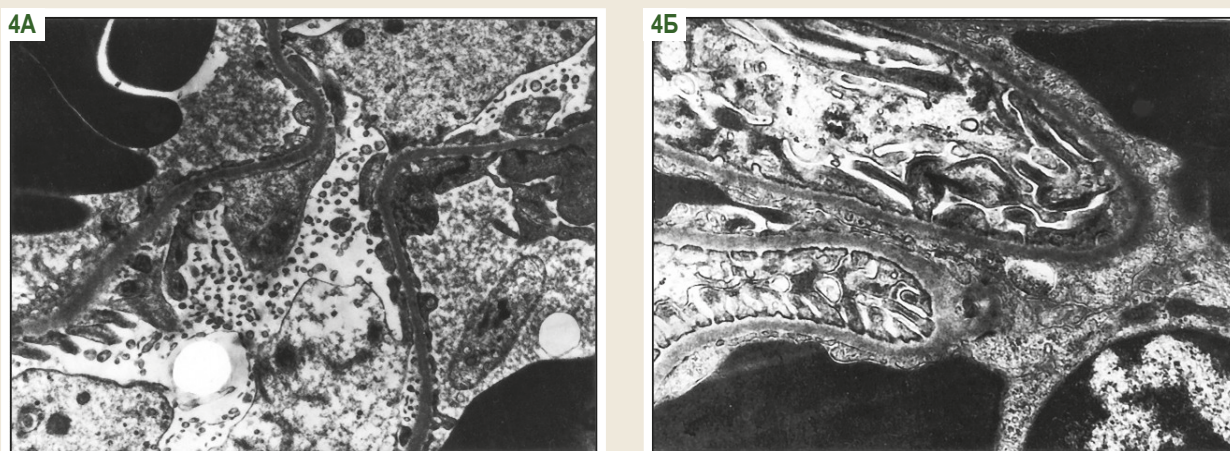


Рис. 4. Ультраструктура нирок щурів із нирковою недостатністю під впливом преднізолону. **А:** помірна деформація структури ниркового фільтра, в капілярах – плазма крові з нормальним вмістом білка, виражена набряклість ендотелію, $\times 16000$; **Б:** фібриноподібна речовина на базальній мембрані, деформація цитоподіїв. $\times 20000$.

подоцитів визначили мікрОВОЛОКОНА і темні волокнисті маси, що можна вважати речовинами новоствореної мембрани (рис. 3Б). Ознаки гломерулосклерозу незначні, мезангіальний матрикс – із несуттєвими змінами, без виражених явищ проліферації мезангіоцитів і накопичення фібриноподібної речовини. Цей патерн може свідчити про активацію компенсаторних механізмів відновлення пошкоджених структур ниркового фільтра під впливом BNO 2103.

У разі застосування компаратора преднізолону виявили протекторний вплив меншого ступеня, ніж у попередній групі. В ультраструктурному патерні визначили патологічні зміни помірного ступеня. Судини в задовільному стані, заповнені сироваткою крові з достатнім вмістом білкових речовин, наявністю формених елементів: еритроцитів, тромбоцитів тощо (рис. 4А, 4Б). Базальна мембрана зберігала тришаровість, але подекуди мала недостатньо чітку структуру, будова цитоподіїв

подоцитів пошкоджена (рис. 4А). В окремих судинах встановили набряк цитоплазми ендотеліоцитів, відшарування ендотелію. Ядра подоцитів неправильної форми, містили помірну кількість еухроматину. В цитоплазмі виявили короткі профілі ЕПС, добре розвинутий комплекс Гольджі; це свідчить про перебіг білковосинтетичних процесів (рис. 4А). В окремих випадках на базальних мембранах визначили накопичення фібриноподібної речовини, на поверхні виявили цитотрабекули замість цитоподіїв, не визначили субподоцитарний просвіт; це вказувало про дистрофію подоцитарних відростків (рис. 4Б).

Обговорення

Такий ефект BNO 2103 може бути зумовлений наявністю біологічно активних речовин, що містяться в основних компонентах засобу: листі розмарину, корені любистку та трави золототисячника [2]. Розмарин містить такі

діючі речовини, як флавоноїди, фенольні кислоти, педрусім розмаринову, кофеїнову та хлорогенову, а також ди- і тритерпеноїди: карнозову й олеанолову кислоти, розмарихінон, урсолову кислоту та пікросальвін (карнозол). Доведено, що розмарин має антиоксидантну, протизапальну, антинефротоксичну, антигенотоксичну, протимікробну та протипухлинну дії [16].

У низці досліджень показано позитивний вплив розмаринової кислоти (РК) на патологічні процеси в нирках. Так, РК мала суттєві антиоксидантний і протизапальний ефекти на моделі гострої діетилнітрозамінової нефротоксичності [17]. В експериментальному дослідженні з моделюванням діабетичної нефропатії в щурів показано: монотерапія РК може запобігти відшаруванню подоцитів [18]; це збігається з результатами нашого дослідження. Комбінація РК із рабдозійном може позитивно впливати на перебіг нефриту Мазугі [19]. У дослідженні Н. Ozturk et al. розмаринова кислота запобігала ішемії/реперфузії в нирках, зменшуючи оксидативний стрес [20]. Подібні механізми виявлені в експерименті з гентаміциновою нефротоксичністю в щурів, де РК зменшувала її прояви внаслідок збільшення вмісту глутатіону в нирках та підвищення активності ниркових антиоксидантних ферментів [21].

Нефропротекторний ефект засобу здійснюється також завдяки біологічно активним субстанціям, що містяться в інших його компонентах. Відомо, що фталіди (одна з головних груп природних сполук, що містяться в ефірних оліях *Levisticum officinale* W.D.J. Koch) характеризуються різнобічною біологічною активністю: антибактеріальною, протигрибковою, інсектицидною, цитотоксичною, протизапальною [22]. Отже, лігустилід (представник димерного фталіду) має протизапальну, антиоксидантну й антиапоптотичну дію. Експериментально на щурах із діабетичною нефропатією виявили: лігустилід зменшує пошкодження подоцитів і має нефропротекторний ефект [23].

Із коріння *Levisticum officinale* W.D.J. Koch, як і з листя розмарину, виділили хлорогенову, кофеїнову, ферулову та розмаринову кислоти, що характеризуються антиоксидантними властивостями, а найсильніший антиоксидантний ефект має РК [24]. Кофеїнова кислота може стримувати прогресування ниркових захворювань, асоційованих із пошкодженням ендотелію внаслідок оксидативного стресу [25]. Є відомості, що тетраметилпіразин, який також міститься у цій рослинній сировині, полегшує перебіг діабетичної нефропатії шляхом нормалізації вуглеводного, протеїнового та азотистого метаболізму, а також редукції оксидативного стресу [26].

Отже, можна припустити, що всі складові BNO 2103 потенціюють дії один одного, оскільки кожен компонент містить терпеноїди, флавоноїди, феноли, фенольні кислоти тощо.

Висновки

1. Під час лікування тварин із нирковою недостатністю стандартизованою рослинною композицією BNO 2103

спостерігали нормалізацію ультраструктурної картини нирок та наближення її до інтактного контролю з незначними патологічними ознаками. Так, виявили зменшення ознак деструкції базальних мембран, поліпшення будови органел, посилення метаболічних процесів у подоцитах та ендотеліальних клітинах, а також зменшення проявів у них дегенеративно-дистрофічних змін.

2. За впливом на ультраструктуру нирок щурів із нирковою недостатністю BNO 2103 перевершив референс-препарат преднізолон.

3. Ефект засобу, що дослідили, імовірно, зумовлений наявністю в його складі біологічно активних речовин (фенольні кислоти, флавоноїди, фталіди, терпеноїди тощо) з сильною антиоксидантною, протизапальною, нефропротекторною активностями. Це підтверджено результатами подібних експериментальних досліджень.

4. BNO 2103 можна вважати перспективним нефропротекторним засобом для використання під час лікування хронічної хвороби нирок.

Перспективи подальших досліджень. Експериментальні результати разом із попередніми даними є підґрунтям для планування та здійснення клінічного етапу вивчення стандартизованого рослинного лікарського засобу BNO 2103 з метою його включення до терапевтичних схем лікування пацієнтів із ХХН.

Подяки

Автори висловлюють подяку компанії Bionorica SE (ФРН) за надання субстанції для дослідження, д. мед. н., професору, заслуженому діячу науки і техніки України, директору ҚДЦ НФаУ І. А. Зупанцю, співробітникам та керівнику ННІПФ НФаУ (м. Харків, Україна), кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ (м. Харків, Україна) за підтримку та надання матеріально-технічної бази для здійснення досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Черних В. В., здобувач наукового ступеня доктора філософії з медицини, каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2023-5790](https://orcid.org/0000-0003-2023-5790)

Зупанець К. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3458-4273](https://orcid.org/0000-0002-3458-4273)

Шебеко С. К., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9350-7588](https://orcid.org/0000-0001-9350-7588)

Information about authors:

Chernykh V. V., MD, Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Zupanets K. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shebeko S. K., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *Lancet*. 2020. Vol. 395, Iss. 10225. P. 709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- [2] Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis / M. Höller, H. Steindl, D. Abramov-Sommariva et al. *Antibiotics*. 2021. Vol. 10, Iss. 6. P. 685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>
- [3] Shebeko S. K., Chernykh V. V., Zupanets K. O. Nephroprotective Effect of the Herbal Composition BNO 2103 in Rats with Renal Failure. *Scientia Pharmaceutica*. 2020. Vol. 88, Iss. 4. P. 1-12. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040047>
- [4] Faith R. E., Allen K. P., Hessler J. R. Housing and Environment. *The Laboratory Rat* / eds.: M. A. Suckow et al. 3rd ed. London: Academic Press, 2020. P. 349-417. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01188-6>
- [5] EUR-Lex – 02010L0063-20190626 – EN – EUR-Lex. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / European Parliament & European Council. 2010. P. 33-79. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
- [6] Appel G. B., D'Agati V. D. Primary and Secondary (Non-Genetic) Causes of Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Comprehensive Clinical Nephrology* / eds.: J. Feehally, J. Floege, M. Tonelli, R. J. Johnson. ed. 6th. Philadelphia: Elsevier, 2019. P. 219-231e1.
- [7] Shebeko S., Zupanets I., Zimina M. Dose-dependent efficacy of the N-acetylglucosamine and quercetin combination in rats with renal failure. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 2020. Vol. 58, Iss. 2. P. 154-168.
- [8] Wedeen R. P., Qian L. F. Chromium-induced kidney disease. *Environmental health perspectives*. 1991. Vol. 92. P. 71-74. <https://doi.org/10.1289/ehp.92-1519395>
- [9] Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2005. P. 6-25. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>
- [10] Flecknell P. A. Laboratory Animal Anesthesia. 4th ed. London: Academic Press, 2015.
- [11] Exbrayat J. M. General techniques in electron microscopy. *Histochemical and cytochemical methods of visualization* / ed. J. M. Exbrayat. Boca Raton: CRC Press, 2013. P. 223-236.
- [12] Bozzola J. J. Conventional specimen preparation techniques for scanning electron microscopy of biological specimens. *Electron microscopy: methods and protocols. Methods in molecular biology* / ed. J. Kuo. New York: Humana Press, 2014. Vol. 1117. P. 133-150.
- [13] Hendricks G. M. Metal shadowing for electron microscopy. *Electron microscopy: methods and protocols. Methods in molecular biology* / ed. J. Kuo. New York: Humana Press, 2014. Vol. 1117. P. 73-93.
- [14] Islam M. A., Al-Shiha A. *Foundations of Biostatistics*. Singapore: Springer, 2018. P. 39-46, 346-368. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4>
- [15] Mescher A. L. Junqueira's basic histology: text and atlas. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
- [16] An in-depth review on the medicinal flora Rosmarinus officinalis (Lamiaceae) / A. Begum, S. Sandhya, S. Shaffath Ali et al. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*. 2013. Vol. 12, Iss. 1. P. 61-73.
- [17] Nephroprotective effect of green tea, rosmarinic acid and rosemary on N-diethylnitrosamine initiated and ferric nitrilotriacetate promoted acute renal toxicity in Wistar rats / M. A. El-Desouky, M. H. Mahmoud, B. Y. Riad, Y. M. Taha. *Interdisciplinary toxicology*, 2019. Vol. 12, Iss. 2. P. 98-110. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0012>
- [18] Rosmarinic acid monotherapy is better than the combination of rosmarinic acid and telmisartan in preventing podocyte detachment and inhibiting the progression of diabetic nephropathy in rats / N. Samsu, S. Soeharto, M. Rifai, A. Rudijanto. *Biologics: targets & therapy*. 2019. Vol. 13. P. 179-190. <https://doi.org/10.2147/BTT.S214820>
- [19] High radosiin and rosmarinic acid production in Eritrichium sericeum callus cultures and the effect of the calli on masugi-nephritis in rats / Y. V. Inyushkina, V. P. Bulgakov, M. V. Veselova et al. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2007. Vol. 71, Iss. 5. P. 1286-1293. <https://doi.org/10.1271/bbb.60684>
- [20] Protective effects of rosmarinic acid against renal ischaemia reperfusion injury in rats / H. Ozturk, H. Ozturk, E. H. Terzi et al. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014. Vol. 64, Iss. 3. P. 260-265.
- [21] Tavafi M., Ahmadvand H. Effect of rosmarinic acid on inhibition of gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Tissue Cell*. 2011. Vol. 43, Iss. 6. P. 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2011.09.001>
- [22] Characterization and Antibacterial Activity of Phthalides from the Roots of the Medicinal Herb *Levisticum officinale* W.D.J. Koch / M. Miran, H. Monsef Esfahani, J. H. Jung et al. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2020. Vol. 19, Iss. 2. P. 182-186. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.112583.13839>
- [23] Ligustilide alleviates podocyte injury via suppressing the SIRT1/NF-κB signaling pathways in rats with diabetic nephropathy / F. Xu, Z. Ye, S. Tao et al. *Annals of translational medicine*. 2020. Vol. 8, Iss. 18. P. 1154. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5811>
- [24] Haedi N., Pouraboli I., Askari N. Antidiabetic Properties of Hydroalcoholic Leaf and Stem Extract of *Levisticum officinale*: An implication for α-amylase Inhibitory Activity of Extract Ingredients through Molecular Docking. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2020. Vol. 19, Iss. 1. P. 231-250. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.15140.12901>
- [25] Caffeic acid, a phenol found in white wine, modulates endothelial nitric oxide production and protects from oxidative stress-associated endothelial cell injury / M. Migliori, V. Cantaluppi, C. Mannari et al. *PLoS one*. 2015. Vol. 10, Iss. 4. P. e0117530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117530>
- [26] Tetramethylpyrazine alleviates diabetic nephropathy through the activation of Akt signalling pathway in rats / U. Rai, R. Kosuru, S. Prakash et al. *European Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 865. P. 172763. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172763>

References

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 395(10225), 709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- [2] Höller, M., Steindl, H., Abramov-Sommariva, D., Wagenlehner, F., Naber, K. G., & Kostev, K. (2021). Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics*, 10(6), 685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>
- [3] Shebeko, S. K., Chernykh, V. V., & Zupanets, K. O. (2020). Nephroprotective Effect of the Herbal Composition BNO 2103 in Rats with Renal Failure. *Scientia Pharmaceutica*, 88(4), 1-12. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040047>
- [4] Faith, R. E., Allen, K. P., & Hessler, J. R. (2020). *The Laboratory Rat* (3rd ed., pp. 350-381). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814338-4.00010-6>
- [5] Parliament, European & Council, European. (2010). Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. *EU Official Journal*, L276, 33-79. <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
- [6] Appel, G. B., & D'Agati, V. D. (2019). Primary and Secondary (Non-Genetic) Causes of Focal and Segmental Glomerulosclerosis. In J. Feehally, J. Floege, M. Tonelli, R. J. Johnson (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (6th ed., pp. 219-231). Elsevier.
- [7] Shebeko, S., Zupanets, I., & Zimina, M. (2020). Dose-dependent efficacy of the N-acetylglucosamine and quercetin combination in rats with renal failure. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 58(2), 154-168.
- [8] Wedeen, R. P., & Qian, L. F. (1991). Chromium-induced kidney disease. *Environmental health perspectives*, 92, 71-74. <https://doi.org/10.1289/ehp.92-1519395>
- [9] Center for Drug Evaluation and Research. (2005, July 6). *Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>
- [10] Flecknell, P. A. (2015). *Laboratory Animal Anesthesia* (4th ed.). Academic Press.
- [11] Exbrayat, J. M. (2013). General techniques in electron microscopy. In J. M. Exbrayat (Ed.), *Histochemical and cytochemical methods of visualization* (pp. 223-236). CRC Press.
- [12] Bozzola, J. J. (2014). Conventional specimen preparation techniques for scanning electron microscopy of biological specimens. In J. Kuo (Ed.), *Electron microscopy: methods and protocols. Methods in molecular biology* (Vol. 1117, pp. 133-150). Humana Press.

- [13] Hendricks, G. M. (2014). Metal shadowing for electron microscopy. In J. Kuo (Ed.), *Electron microscopy: methods and protocols. Methods in molecular biology* (Vol. 1117, pp. 73-93). Humana Press.
- [14] Islam, M. A., & Al-Shiha, A. (2018). *Foundations of Biostatistics* (1st ed., pp. 39-46; 346-368). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4>
- [15] Mescher, A. L. (2018). *Junqueira's basic histology : text and atlas* (15th ed.). McGraw-Hill Medical.
- [16] Begum, A., Sandhya, S., Shaffath Ali, S., Vinod, K. R., Reddy, S., & Banji, D. (2013). An in-depth review on the medicinal flora Rosmarinus officinalis (Lamiaceae). *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*, 12(1), 61-73.
- [17] El-Desouky, M. A., Mahmoud, M. H., Riad, B. Y., & Taha, Y. M. (2019). Nephroprotective effect of green tea, rosmarinic acid and rosemary on N-diethylnitrosamine initiated and ferric nitrilotriacetate promoted acute renal toxicity in Wistar rats. *Interdisciplinary toxicology*, 12(2), 98-110. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0012>
- [18] Samsu, N., Soeharto, S., Rifai, M., & Rudijanto, A. (2019). Rosmarinic acid monotherapy is better than the combination of rosmarinic acid and telmisartan in preventing podocyte detachment and inhibiting the progression of diabetic nephropathy in rats. *Biologics : targets & therapy*, 13, 179-190. <https://doi.org/10.2147/BTT.S214820>
- [19] Inyushkina, Y. V., Bulgakov, V. P., Veselova, M. V., Bryukhanov, V. M., Zverev, Y. F., Lampatov, V. V., Azarova, O. V., Tchermoded, G. K., Fedoreyev, S. A., & Zhuravlev, Y. N. (2007). High rambdosiin and rosmarinic acid production in Eritrichium sericeum callus cultures and the effect of the calli on masugi-nephritis in rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71(5), 1286-1293. <https://doi.org/10.1271/bbb.60684>
- [20] Ozturk, H., Ozturk, H., Terzi, E. H., Ozgen, U., Duran, A., & Uygun, I. (2014). Protective effects of rosmarinic acid against renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(3), 260-265.
- [21] Tavafi, M., & Ahmadvand, H. (2011). Effect of rosmarinic acid on inhibition of gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Tissue and Cell*, 43(6), 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2011.09.001>
- [22] Miran, M., Monsef Esfahani, H., Jung, J. H., Aliahmadi, A., Skropeta, D., Abbas-Mohammadi, M., Nejad Ebrahimi, S., & Moridi Farimani, M. (2020). Characterization and Antibacterial Activity of Phthalides from the Roots of the Medicinal Herb *Levisticum officinale* W.D.J. Koch. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 19(2), 182-186. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.112583.13839>
- [23] Xu, F., Fang, X., Ye, Z., & Tao, S. (2020). Ligustilide alleviates podocyte injury via suppressing the SIRT1/NF- κ B signaling pathways in rats with diabetic nephropathy. *Annals of Translational Medicine*, 8(18), 1154-1154. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5811>
- [24] Ghaedi, N., Pouraboli, I., & Askari, N. (2020). Antidiabetic Properties of Hydroalcoholic Leaf and Stem Extract of *Levisticum officinale*: An implication for α -amylase Inhibitory Activity of Extract Ingredients through Molecular Docking. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 19(1), 231-250. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.15140.12901>
- [25] Migliori, M., Cantaluppi, V., Mannari, C., Bertelli, A. A., Medica, D., Quercia, A. D., Navarro, V., Scatena, A., Giovannini, L., Biancone, L., & Panichi, V. (2015). Caffeic acid, a phenol found in white wine, modulates endothelial nitric oxide production and protects from oxidative stress-associated endothelial cell injury. *PLoS one*, 10(4), e0117530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117530>
- [26] Rai, U., Kosuru, R., Prakash, S., Tiwari, V., & Singh, S. (2019). Tetramethylpyrazine alleviates diabetic nephropathy through the activation of Akt signalling pathway in rats. *European Journal of Pharmacology*, 865, 172763. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172763>



Порівняльне вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування

В. В. Гладішев ^{ID}*1,A, Д. М. Романіна ^{ID}1,C, О. Б. Харапонова ^{ID}2,B, Н. Л. Количева ^{ID}1,B,
І. В. Гнітько ^{ID}3,E, І. О. Пухальська ^{ID}1,F, Г. П. Лисянська ^{ID}1,D

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, Україна, ³Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, м. Северодонецьк, Україна

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

Зовнішнє лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови залежить від ступеня клінічної маніфестації патології та сподівань пацієнта від спілкування з лікарем. Нині практична українська дерматологія має кілька десятків фармакотерапевтичних засобів цього напрямку, домінують препарати, що містять піритіон цинк, кетоконазол та їхні комбінації. Їм притаманна доволі слабка або короткотривала дія, яку пов'язують із резистентністю патогенних мікроорганізмів на тлі досить тривалого застосування біологічно активних речовин, що є їхньою діючою складовою. Один із шляхів розв'язання цієї проблеми – застосування лікарських засобів, що містять нові високоактивні фармацевтичні інгредієнти. Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і реологічних досліджень запропонували раціональну рецептуру нової м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування – мазі на гідрофільному носії в композиціонуванні з нафталаном знесмоленним, що призначена для топічного етіотропного лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови.

Мета роботи – дослідження специфічної активності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним на гідрофільному носії.

Матеріали та методи. Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальну мазь, що містить 1 % піроктон оламіну і 5 % нафталану знесмоленого на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю, що забезпечує оптимальне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із носія, та відповідну м'яку лікарську форму-плацебо. Специфічну активність розробленої мазі під умовною назвою «Октонаф» вивчали шляхом оцінювання антимікробної, протизапальної та антиоксидантної дій, враховуючи передбачувану терапевтичну спрямованість і відомості фахової літератури про спектр біологічної активності діючих речовин. Протизапальну й антиоксидантну ефективність композиційного фармакотерапевтичного засобу вивчали за допомогою моделювання контактного алергічного дерматиту. Крем «Псорікап» (КМП, Україна), який застосовують у дерматологічній практиці доволі ефективно й протягом тривалого часу, використали як препарат порівняння.

Результати. Виявили, що композиційна антисеборейна мазь із піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним за антибактеріальною активністю щодо росту *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* (грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів) незначучо сильніша, ніж референтний крем «Псорікап» (доволі ефективний дерматологічний препарат). Антимікотична активність експериментальної мазі щодо *Candida albicans* майже збігається з такою в референтного засобу. Дослідження протизапальної та антиоксидантної активності розробленої мазі піроктон оламіну на гідрофільному носії з застосуванням модельного контактного дерматиту показали, що її рівень статистично значучо перевищує ефективність топічного препарату порівняння «Псорікап».

Висновки. Дані щодо спектра специфічної активності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним дають підстави припускати, що запропонований препарат буде клінічно цінним для практичної вітчизняної дерматології.

Ключові слова: себорейний дерматит волосистої частини голови, піроктон оламін, нафталан знесмолений, мазь, специфічна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 168–173

Comparative study of specific activity of the piroctone olamine semisolid dosage form for external use

V. V. Hladyshev, D. M. Romanina, O. B. Kharaponova, N. L. Kolycheva, I. V. Hnitko, I. O. Pukhalska, H. P. Lysianska

The external treatment of seborrheic dermatitis of the scalp depends on the withdrawal of clinical symptoms and the complaints the patient made to the doctor. At present Ukrainian dermatology has several dozen pharmacotherapeutic products in this direction, with dominating medicines of ketoconazole, zinc pyrition, and their combinations.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/258934>

UDC 615.451.1:615.263:615.28].015.4
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.258934](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.258934)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 168–173

Key words: seborrheic dermatitis, scalp, piroctone olamine, resin-free naphthalene, ointment, specific activity.

*E-mail: gladishevvv@gmail.com

Received: 18.04.2022 // Revised: 08.06.2022 // Accepted: 10.06.2022

They are characterized by the short-term or weak effect, associated with the pathogenic microorganisms' resistance against the background of long-term use of biologically active substances which are their active parts. One way to solve the problem is using the drugs with new highly active pharmaceutical ingredients.

Employees of the Department of Technology of Medications of the Zaporizhzhia State Medical University proposed the composition of a new applicate semisolid dosage form of pirocton olamine based on complex physical-chemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, and rheological investigations – topical ointment on the hydrophilic base in combination with resin-free naphthalene for external use in the complex etiotropic treatment of seborrheic dermatitis of the scalp.

The aim of this work is to study the specific activity of the combined ointment with pirocton olamine and resin-free naphthalene on a hydrophilic vehicle.

Materials and methods. As the object of preclinical studies used experimental ointment containing 1 % piroctone olamine and 5 % resin-free naphthalene on the base of sodium carboxymethylcellulose glycerogel, providing optimum release of active pharmaceutical ingredients from the vehicle, and appropriate placebo semisolid dosage form. The study of the specific activity of the developed ointment under the conditional name "Oktonaf" was carried out by evaluating its antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effects given the foreseeable therapeutic focus and the literature on the spectrum of biological activity of active substances.

The anti-inflammatory and antioxidant action of the proposed composition was evaluated by the allergic contact dermatitis model. As a reference drug cream "Psoricap" (KMP, Ukraine), which has long been applied in dermatological practice was used.

Results of comparative microbiological studies proved that composite anti-seborrheic ointment with piroctone olamine and resin-free naphthalene by the antibacterial effect in relation to the size of the growth delay zones for *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* (gram-positive and gram-negative microorganisms) slightly exceeds the effective dermatological medication reference cream "Psoricap". At the same time, the antimycotic activity of experimental ointment in relation to *Candida albicans* practically does not differ from the same reference drug.

A study of antioxidant and anti-inflammatory activity of the developed piroctone olamine ointment on a hydrophilic basis using the model of allergic contact dermatitis revealed that its level reliably was exceed the efficacy of topical reference medication "Psoricap".

Conclusions. Obtained data of a spectrum of specific activity of a combined ointment with piroctone olamine and resin-free naphthalene can predict the high clinical value of the proposed drug for practical domestic dermatology.

Key words: seborrheic dermatitis, scalp, piroctone olamine, resin-free naphthalene, ointment, specific activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 168–173

Себорейний дерматит волосистої частини голови (СДВЧГ) – хронічне рецидивне захворювання шкіри, що виникає внаслідок активації сапрофітної мікрофлори, маніфестує як еритемато-сквамозні та фолікулярні папульозно-сквамозні висипання на великих складках і себорейних ділянках. Хоча патогенез та етіологія патології досліджені недостатньо, доведено провідну роль грибів роду *Malassezia*, що виявляють майже у 90 % населення як складову постійної або тимчасової шкірної мікрофлори [1].

Зовні захворювання виявляють на ділянках волосистої частини голови як локалізовані яскраво-запальні плями або папули, що без відповідного лікування можуть перетворюватися на великі лускаті бляшки, створюють для пацієнтів не тільки фізичні, але і психічні проблеми. Останні можуть маніфестувати як емоційна лабільність, тривожність, у складних випадках – схильність до депресивних станів, що доволі часто спричиняє соціальні проблеми, сімейні, сексуальні та міжособистісні розлади [2].

Тому раціональна, адекватно призначена терапія СДВЧГ, що прискорює регрес патологічної симптоматики – актуальна дерматологічна проблема. Для її успішного розв'язання сучасна фармакотерапія застосовує і системні, й зовнішні лікарські засоби, враховуючи ступінь вираженості захворювання [3].

Топічна терапія себорейного дерматиту волосистої частини голови спрямована на усунення або мінімізацію клінічних проявів, враховуючи скарги пацієнта. Нині практична українська дерматологія має кілька десятків

фармакотерапевтичних засобів цього напрямку, домінують препарати, що містять піритіон цинк, кетоконазол та їхні комбінації. Їм притаманна доволі слабка або короткотривала дія, яку пов'язують із резистентністю патогенних мікроорганізмів на тлі досить тривалого застосування біологічно активних речовин, що є їхньою діючою складовою [4]. Можливий шлях розв'язання цієї проблеми – застосування лікарських засобів, що містять нові високоактивні фармацевтичні інгредієнти.

Піроктон оламін (октопірокс) – одна з таких речовин, має широкий спектр вираженої антибактеріальної дії незалежно від грамналежності мікроорганізмів та антимікотичної активності. Сполука має також дезодорувальну дію, не токсична, не чинить шкіроподразнювальний ефект [5].

Для нормалізації десквамації та усунення супутніх СДВЧГ запалення та свербіжу сучасна дерматологія вважає за доцільне композиціонування відповідних біологічно активних речовин у лікарських формах для топічного лікування з антимікробними інгредієнтами [6].

Оскільки відомо про можливість виникнення подразнювальної дії та потенціювання негативного впливу топічних препаратів, що містять сірку, сульфід селену, саліцилову кислоту та стероїди, доцільна їх заміна на натуральні компоненти, як-от мінерального походження [7].

Одна з таких мінеральних речовин натурального походження – нафталанська нафта, яку успішно використовують у терапії себорейі вже доволі тривалий час. Але цікавішим є продукт її гідрокрекінгу та вакуумної перегонки – нафталан знесмолений. У його складі домінують

нафтеніві вуглеводні, що забезпечують антибактеріальну, протисвербіжну, розсмоктувальну, протиспазматичну, знеболювальну, протизапальну, десенсибілізуювальну дію [8]. На відміну від нативної нафталанської нафти, знесмолений нафталан менш токсичний, ефективніший і більш комплаєнтний для пацієнтів [9].

Тому співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних і біофармацевтичних досліджень запропонували раціональну рецептуру нової топічної мазі на гідрофільному носії для застосування у комплексному етіотропному лікуванні себорейного дерматиту з ураженням волосистої частини голови, що містить композицію піроктон оламіну та нафталану знесмоленого [10].

Обов'язковим фрагментом доклінічного оцінювання препаратів є визначення специфічної активності, що дає змогу вивчити їхню ефективність порівняно з фармакотерапевтичними засобами, які традиційно використовують у конкретному сегменті практичної охорони здоров'я, та спрогнозувати клінічну цінність запропонованих експериментальних розробок.

Мета роботи

Дослідження специфічної активності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим на гідрофільному носії.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальну мазь, що містить 1 % піроктон оламіну та 5 % нафталану знесмоленого на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю, який забезпечує оптимальне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із носія, та відповідну м'яку лікарську форму-плацебо.

Специфічну активність запропонованої мазі під умовною назвою «Октонаф» визначали шляхом оцінювання її протизапальної, антиоксидантної та антимікробної активності, враховуючи відомості фахової літератури про спектр біологічної активності активних фармацевтичних інгредієнтів і передбачувану терапевтичну спрямованість.

Антимікробну дію розробленого топічного фармакотерапевтичного засобу та основи встановлювали щодо грибів *Candida albicans*, що (як і *Malassezia*) належать до компенсальних мікроорганізмів шкіри [11], і штамів *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* як модельних представників грамнегативних і грампозитивних патогенних бактерій методом дифузії в агар.

Антиоксидантний і протизапальний ефекти композиції, що запропонували, оцінювали на моделі алергічного контактного дерматиту (АКД). Викликали цю патологію шляхом сенсibiлізації білих шурів 5 % спиртово-ацетоновим розчином 2,4-динітрохлорбензолу (ДНХБ) за методикою П. М. Залкан. ДНХБ двічі наносили на заздалегідь депільовану міжлопаткову ділянку спини тварин

розміром 3 × 3 см. Лікування тварин здійснювали на тлі аплікацій ДНХБ протягом 5 діб.

Динаміку розвитку АКД визначали шляхом оцінювання загального стану та поведінки тварин, а також змін стану шкіри на місці аплікації. Шкірні прояви алергії оцінювали в балах: 0 – відсутність реакції; 1 – виникнення червоних плям; 2 – помірна гіперемія; 3 – різке почервоніння та набряк; 4 – наявність ерозій; 5 – утворення кірки, виразок. Паралельно для визначення протизапальної дії лікарської форми вимірювали товщину шкірної складки.

С-реактивний білок визначали твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit фірми Biomerica (ReF:7033, Lot 2349), наводили в нг/л. Інтерлейкін-1b (ІЛ-1b) визначали твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit фірми Bioscience (ReF: BMS224 HS, Lot 105505000), наводили в пг/мл.

У результаті новітніх дерматологічних досліджень доведена важлива роль нітрозуючого й оксидативного стресу в патогенезі себорейного й алергічного дерматитів. Виявили посилення експресії прозапальних цитокінів ІЛ-1b, TNF-а на тлі гіперпродукції NO, що є джерелом ініціації Fas-залежного шляху апоптозу. Надлишок активних форм кисню (АФК) і NO гальмують загоєння ерозій, посилюють дегідратацію, знижують синтез колагену, а також спричиняють окиснювальну модифікацію білка шкіри. Це обґрунтовує інтерес фахівців до природних сполук із властивостями скавенджерів АФК і NO, до котрих і належить нафталанська нафта. Відомо про її істотно (в 3–4 рази) вищу інгібувальну активність щодо АФК і NO, вільних радикалів порівняно з рослинними антиоксидантами, що характеризуються антирадикальними інгібувальними властивостями [12].

Інтенсивність оксидативного стресу оцінювали шляхом визначення в плазмі крові лабораторних тварин маркерів окиснювальної модифікації білка – альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і карбоксіфенілгідрозонів (КФГ). Для цього кров, узятую з черевної артерії білих шурів, центрифугували при 2500 об/хв з додаванням трилону Б як антикоагулянта. Плазму, що одержали, переносили в чисті пробірки та заморожували при температурі -60 °С. Еритроцити двічі промивали 0,5 М фосфатним буфером рН 7,6. З еритроцитарної маси готували гемолізат (1:200).

За активністю глутатіонредуктази (ГР) та супероксиддисмутази (СОД) у гемолізаті оцінювали стан антиоксидантної системи. Активність СОД визначали при детекції 540 нм, використовуючи нітросиній тетразолій і феназинметансульфат. Визначенням спаду нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфату з окисненим глутатіоном при детекції 340 нм встановлювали активність ГР. Масову частку КФГ і АФГ визначали шляхом фотометричного оцінювання спектра поглинання продуктів взаємодії окиснених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідразинном при 363 нм.

Лабораторних тварин поділили на групи:

- інтактна (n=10);
- контрольна – АКД без лікування (n = 10);
- дослідна – АКД + досліджувана мазь (n = 10);
- група порівняння – АКД + мазь «Псорікап» (n = 10).

Таблиця 1. Порівняльна антимікробна активність м'яких лікарських форм для топічної терапії СДВЧГ

Об'єкт дослідження	Зони затримки росту, мм (M ± m)		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25992	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653
Мазь «Октонаф» на гідрофільній основі	27,33 ± 0,90 t = 6,3 p < 0,05	27,33 ± 0,90 t = 3,0 p > 0,05	36,0 ± 0,00 t = 4,0 p < 0,05
Мазь «Псорікап» (КМП, Україна)	22,70 ± 0,20	25,00 ± 0,00	34,67 ± 0,20
Мазь-плацебо	0	0	0

p < 0,05: вірогідні відмінності референтного препарату.

Таблиця 2. Вплив м'яких лікарських форм для топічної терапії СДВЧГ на молекулярні маркери запалення, імунітету, оксидативного стресу та активність антиоксидантних ферментів (M ± m)

Експериментальні групи	ІЛ-1b, пг/мл	С-реактивний білок, нг/л	СОД, у. о./мг Нb/хв	ГР, мкМ/мг Нb/хв	АФГ, у. о./г білка	КФГ, у. о./г білка
Інтактна	0,33 ± 0,02	1,12 ± 0,27	277,80 ± 16,50	29,80 ± 1,20	12,20 ± 1,40	5,20 ± 0,21
Контрольна (АКД)	2,77 ± 0,65	11,20 ± 0,81	134,20 ± 11,60	12,50 ± 1,00	28,90 ± 1,60	9,70 ± 0,77
АКД + мазь «Октонаф»	1,04 ± 0,11**	4,23 ± 0,75**	147,30 ± 9,20	19,70 ± 1,10**	20,20 ± 1,40*	7,10 ± 0,45**
АКД + мазь «Псорікап»	1,80 ± 0,12*	7,32 ± 0,53*	125,80 ± 22,00	11,20 ± 1,20	23,20 ± 2,10*	8,80 ± 0,42

*: зміни вірогідні щодо групи контролю (p < 0,05); #: зміни вірогідні щодо референтної групи (p < 0,05).

Як референтний препарат використовували крем «Псорікап» (КМП, Україна), що досить давно і ефективно використовується в дерматологічній практиці.

Результати

Результати визначення антимікробної активності мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмолим на гідрофільному носії для патогенетичної топічної терапії СДВЧГ, її основи-плацебо порівняно з референс-препаратом наведені в таблиці 1.

Результати молекулярних досліджень крові щурів наведені в таблиці 2.

Обговорення

У результаті дослідження виявили високу ефективність нового фармакотерапевтичного засобу щодо названої мікрофлори. Наявність такої самої активності в основи-носія розробленої мазі не встановлена. Під час порівняльних мікробіологічних досліджень виявили відповідний ефект експериментальної композиційної мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмолим щодо затримки росту грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus*. Він в 1,2 раза сильніший, ніж у крему «Псорікап» – одного з найефективніших антисеборейних препаратів. Антибактеріальна дія запропонованого препарату щодо грамотригативних бактерій *Escherichia coli* статистично значущо не відрізняється від показників референс-засобу. Ступінь антимікотичної активності антисеборейного топічного засобу «Октонаф» незначущо вищий, ніж у препарату порівняння.

Оцінювання ефективності терапії АКД експериментальною маззю показало, що прогрес захворювання призводить до збільшення шкірних проявів алергічної ре-

акції з 0,0 до 5,7 бала порівняно з інтактними тваринами вже через 5 діб. Початок захворювання характеризувався появою гіперемії, червоних плям, почервоніння, набряку; від третьої доби визначали ерозії, до п'ятої – утворення кірок і виразок. Протягом 5 діб на місці аплікації алергену спостерігали збільшення товщини шкірної складки з 5,5 мм в інтактній групі, до 10,8 мм у тварин із групи експериментальної патології.

Вірогідний терапевтичний ефект уже з 2–3 доби має використання композиційної мазі з піроктон оламіном тваринам із групи експериментального АКД. Ознаки клінічного регресу – зменшення кількості виразок, червоних плям, кірок, ерозій. Зниження маніфестації клінічних ознак захворювання на 2,7 бала при цьому відбувається до 5 доби, а в референтного препарату за цей самий період зменшення відбувалося тільки на 1,9 бала.

Результати молекулярних досліджень крові щурів, що наведені у таблиці 2, доказово підтвердили наявність протизапальної дії досліджуваної мазі під час лікування експериментального АКД. Так, про це свідчить істотне підвищення молекулярних специфічних маркерів запалення інтерлейкіну 1b (ІЛ-1b) у 8,4 раза і С-реактивного білка в 10 разів. Курсове застосування експериментальної мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» в експериментальних тварин сприяє вірогідному зниженню ІЛ-1b у крові на 62,4 %, а також зменшенню вмісту С-реактивного білка на 62,2 %. Використання референтної мазі «Псорікап» за аналогічних умов чинить менш виражений вплив.

Результати оцінювання антиоксидантної системи лабораторних тварин показали: експериментальна мазь із піроктон оламіном має виражену антиоксидантну активність, що за силою впливу на показники АФГ і ГР істотно перевершує таку саму дію референтного препарату «Псорікап».

Висновки

1. У результаті порівняльних мікробіологічних досліджень доведена наявність в експериментальній мазі з композицією піроктон оламіну та нафталану знесмоленого для топічної терапії СДВЧГ вираженої антибактеріальної дії щодо грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* і грамнегативних бактерій *Escherichia coli*. За цим ефектом розроблена мазь дещо перевершує крем «Псорікап», який нині є одним із найефективніших препаратів.

2. Розробленій композиційній мазі властиві виражені протизапальна й антиоксидантна активності, їхній рівень доказово вищий за показники референтного препарату.

3. Результати оцінювання специфічної активності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним дають підстави зробити обґрунтоване припущення про перспективну клінічну цінність запропонованого препарату для практичної вітчизняної дерматології.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні доклінічних досліджень композиційної мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним для зовнішнього застосування.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних та реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм із речовинами різної фармакологічної дії», № держреєстрації 0112U005635.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Романіна Д. М., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3935-284X](https://orcid.org/0000-0003-3935-284X)

Харапонова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник НДІ медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-6854-5539](https://orcid.org/0000-0002-6854-5539)

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

ORCID ID: [0000-0002-0853-271X](https://orcid.org/0000-0002-0853-271X)

Гнітько І. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, виробництва та технологій, Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, м. Северодонецьк, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0668-316X](https://orcid.org/0000-0002-0668-316X)

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4370-6604](https://orcid.org/0000-0003-4370-6604)

Лисянська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7685-4040](https://orcid.org/0000-0002-7685-4040)

Information about authors:

Hladyshev V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Romanina D. M., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kharaponova O. B., PhD, Research worker of the Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kolycheva N. L., PhD, Associate professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hnitko I. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Production and Technology, Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Severodonetsk, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Borda L. J., Wikramanayake T. C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology*. 2015. Vol. 3, Iss. 2. <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>
- [2] Quality of Life Assessment of Patients with Scalp Dermatitis Using the Italian Version of the Scalpdex / F. Sampogna, D. Linder, S. Piaserico et al. *Acta dermato-venereologica*. 2014. Vol. 94, Iss. 4. P. 411-414. <https://doi.org/10.2340/00015555-1731>
- [3] Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2013. Vol. 31, Iss. 4. P. 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.001>
- [4] Prasad R., Shah A. H., Rawal M. K. Antifungals: Mechanism of Action and Drug Resistance. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016. Vol. 892. P. 327-349. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25304-6_14
- [5] Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: Past, present and future / C. Weber, L. Badimon, F. Mach, E. van der Vorst. *Thrombosis and haemostasis*. 2017. Vol. 117, Iss. 7. P. 1258-1264. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0814>
- [6] Ijaz N., Fitzgerald D. Seborrheic dermatitis. *British journal of hospital medicine*. 2017. Vol. 78, Iss. 6. P. C88-C91. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.6.C88>
- [7] Rathi, S., Murarkar, K., & Chandak, A. (2019). Antimicrobial Activity of Natural Herbal Products Against Dandruff Causing Fungus and Bacteria. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8(1), 1460-1467. Retrieved from www.wjpr.net
- [8] Zahirova V. Not just energy – Azerbaijann's medicinal oil. *Visions of Azerbaijan*. 2008. Vol. 3.2. P. 66-71. URL : <http://www.visions.az/en/news/118/603ae298/>
- [9] Badalov N. Naftalan – ein magisches Geschenk der Natur aus dem Innersten Aserbaidshans. *Mein Aserbaidshans*. 2015. N 2. P. 54-62.
- [10] Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1. С. 36-41. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158990>
- [11] Mahmoudi E., Rezaie J. Isolation of different fungi from the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Current medical mycology*. 2020. Vol. 6, Iss. 2. P. 49-51. <https://doi.org/10.18502/CMM.6.2.2841>
- [12] Кравченко И. В., Орловская Н. Ф., Данькевич О. С. Нефть нафталанская и её применение в медицинской практике. *Хабаршысы (Вестник) Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии*. 2018. Т. 5, № 4. С. 4-5.

References

- [1] Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology*, 3(2), 10.13188/2373-1044.1000019. <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>
- [2] Sampogna, F., Linder, D., Piaserico, S., Altomare, G., Bortone, M., Calzavara-Pinton, P., Vedove, C. D., Girolomoni, G., Peserico, A., Sala, R., & Abeni, D. (2014). Quality of life assessment of patients with scalp dermatitis using the Italian version of the Scalpdex. *Acta dermato-venereologica*, 94(4), 411-414. <https://doi.org/10.2340/00015555-1731>
- [3] Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2013). Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(4), 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.001>

- [4] Prasad, R., Shah, A. H., & Rawal, M. K. (2016). Antifungals: Mechanism of Action and Drug Resistance. *Advances in experimental medicine and biology*, 892, 327-349. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25304-6_14
- [5] Weber, C., Badimon, L., Mach, F., & van der Vorst, E. (2017). Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: Past, present and future. *Thrombosis and haemostasis*, 117(7), 1258-1264. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0814>
- [6] Ijaz, N., & Fitzgerald, D. (2017). Seborrhoeic dermatitis. *British journal of hospital medicine*, 78(6), C88-C91. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.6.C88>
- [7] Rathi, S., Murarkar, K., & Chandak, A. (2019). Antimicrobial Activity of Natural Herbal Products Against Dandruff Causing Fungus and Bacteria. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8(1), 1460-1467. Retrieved from www.wjpr.net
- [8] Zahirova, V. (2008). Not just energy – Azerbaijann's medicinal oil. *Visions of Azerbaijan*, 3.2, 66-71. <http://www.visions.az/en/news/118/603ae298/>
- [9] Badalov, N. (2015). Naftalan – ein magisches Geschenk der Natur aus dem Innersten Aserbaidshans. *Mein Aserbaidshans*, (11), 54-62.
- [10] Solodovnyk, V. A., Hladyshev, V. V., & Lysianska, A. P. (2019). Izuchenie konsistentnykh svoistv mazei s oktopiroksom [Study of consistent characteristics of the ointment with octopirox]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(1), 36-41. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158990>
- [11] Mahmoudi, E., & Rezaie, J. (2020). Isolation of different fungi from the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Current medical mycology*, 6(2), 49-51. <https://doi.org/10.18502/CMM.6.2.2841>
- [12] Kravchenko, I. V., Orlovetskaya, N. F., & Dankevich, O. S. (2018). Neft naftalanskaya i ee primeneniye v meditsinskoj praktike [Naftalan oil and its use in medical practice]. *Khabarshysy (Vestnik) Yuzhno-Kazakhstanskoi Gosudarstvennoi Farmatsevticheskoi Akademii*, 5(4), 4-5. [in Russian].



Вплив імуномодулятора азоксимеру броміду на показники імуноглобулінів у дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз

О. М. Разнатовська ^{*A,E,F}, Ю. В. Мирончук ^{B-D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – проаналізувати вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів (IgE, A, M, G) у сироватці крові.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 51 дитину з новими випадками захворювання на туберкульоз. Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 хворих, які в комплексному лікуванні на тлі антимікобактеріальної терапії (АМБТ) отримували імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група), та 25 дітей, котрі отримували лише АМБТ (контрольна група). У групу порівняння включили 30 практично здорових дітей. Пацієнтам основної групи на тлі стандартної АМБТ додатково для корекції імунологічних змін призначали азоксимеру бромід (імуномодулятор): дітям віком до 10 років – внутрішньо по 6 мг двічі на добу, віком понад 10 років – 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 діб. Дослідження показників IgE, A, M, G у сироватці крові здійснили на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S, застосовували набори реактивів ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків); одиниці вимірювання: IgE – МОд/мл, IgA, M, G – г/л. Дослідження здійснили на початку інтенсивної фази (ІФ) і після завершення підтримувальної фази (ПФ) АМБТ. Результати дослідження опрацювали, використавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати. У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, яким у комплексній терапії призначали імуномодулятор азоксимеру бромід, після завершення ПФ АМБТ виявили нормалізацію рівня IgA у сироватці крові: 1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,70 (1,11; 2,01) г/л, $p < 0,02$. Цей показник у них в 1,4 раза нижчий, ніж у пацієнтів, які отримували лише АМБТ. Рівні IgE та M протягом усього курсу лікування відповідали віковій нормі зі зниженням після завершення лікування, а рівень IgG протягом курсу лікування вірогідно перевищував показник групи здорових дітей. У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, які отримували лише АМБТ, після завершення ПФ АМБТ на тлі нормальних рівнів IgE та M рівень IgA залишався вірогідно вищим у 1,4 раза, а рівень IgG мав тенденцію до підвищення.

Висновки. За результатами дослідження, в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз застосування імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні сприяє нормалізації рівня IgA в сироватці крові після завершення курсу лікування. Виявили вірогідний вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів, а отже з його допомогою можна підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії в цього контингенту хворих.

Ключові слова: діти, туберкульоз, імуноглобуліни, лікування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 174–178

The effect of immunomodulator azoximer bromide on immunoglobulin levels in children with newly diagnosed tuberculosis

O. M. Raznatovska, Yu. V. Myronchuk

Aim. To analyze the effect of the immunomodulator azoximer bromide on serum immunoglobulins (IgE, A, M, G) in the complex treatment for children with newly diagnosed tuberculosis.

Materials and methods. The study was included 51 with newly diagnosed tuberculosis children, which were divided into 2 groups: 26 children suffer from disease, who received immunomodulator azoximer bromide (main group) in combination treatment with antimycobacterial therapy (AMBT) and 25 children suffer from disease who received AMBT only (control group). The comparison group included 30 healthy children. The children from the main group on the background of standard AMBT additionally were used the azoximer bromide (immunomodulator) to correct immunological changes: in children under 10 years of age, 6 mg twice a day, in children over 10 years – 12 mg twice a day;

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/255746>

UDC 616.24-002.5-053.2-085.37-074/-076
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.255746](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.255746)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 174–178

Key words: children, tuberculosis, immunoglobulins, treatment.

*E-mail: raznatovskaya@gmail.com

Received: 04.04.2022 // Revised: 28.04.2022 // Accepted: 02.05.2022

course of treatment – 14 days. Research indicators such as IgE, A, M, G in serum were performed on the basis of the Immunological Department in the Training Medical and Laboratory center of ZSMU by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a device enzyme-linked immunosorbent reader Sirio S using reagent kits LTD RPL “Granum” (Kharkiv), units of measurement: IgE – IU/ml, IgA, M, G – g/l. The study was conducted at the beginning of intensive phase (IF) AMBT and at the end of the AMBT maintenance phase (MF). The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, License No. JPZ8041382130ARCN10-J).

Results. Children with newly diagnosed tuberculosis, who received immunomodulator azoximer bromide in combination therapy, after the end of the AMBT MF was determined by the normalization of serum IgA levels (1.22 (0.75; 1.74) g/l against 1.70 (1.11; 2.01) g/l, $P < 0.02$), which was 1.4 times lower than children who received only AMBT. The levels of IgE and M throughout the course of treatment were within the age norm with decreasing at the end of treatment, and the level of IgG throughout the course of treatment remained significantly higher than that of the healthy children group. Children with newly detected tuberculosis who received only AMBT, after the end of AMBT MF on the background of normal levels of IgE and M, the level of IgA remained significantly higher in 1.4 times, and the level of IgG tended to increase.

Conclusions. Considering the obtained results, children with newly detected tuberculosis, who received of the immunomodulator azoximer bromide in complex treatment, helped to normalize of IgA level in serum, after completion of treatment. Therefore, the effect of the immunomodulator azoximer bromide in the complex therapy of children with newly detected tuberculosis on immunoglobulin indicators were significant, which would improve the effectiveness of antimycobacterial therapy in this contingent of patients in general.

Key words: children, tuberculosis, immunoglobulins, treatment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 174–178

Найважливіше завдання дитячої фіззіатрії – підвищення ефективності лікування туберкульозу, оскільки в дітей різних вікових груп виявляють суттєві особливості клінічного перебігу захворювання та різнобічні зміни імунологічної реактивності організму. Так, немовлята і діти молодшого віку мають найбільшу схильність до прогресування туберкульозу внаслідок активного розвитку організму та імунної системи; в дітей віком 5–10 років спостерігають найменший такий ризик, а в підлітків він вищий [13].

Одними з показників імунологічної реактивності організму при туберкульозі є імуноглобуліни (Ig) – білки плазми, що синтезуються В-лімфоцитами та забезпечують специфічний імунологічний захист організму [9,10].

Кожен з імуноглобулінів виконує свою функцію [11]. Так, IgA захищає слизові оболонки дітей, а знижений рівень секреторного IgA прямо корелює з порушенням протиінфекційного захисту та високим ризиком хронізації захворювання. IgG реагує не тільки на нові бактерії, але й на мікроби та віруси, що циркулюють у крові тривалий час. Olivares N. et al. [12] пов’язують високий рівень IgG з прогресуванням туберкульозу. IgM виробляється В-лімфоцитами у відповідь на появу патогена. У разі хронічних бронхолегеневих захворювань діагностують переважання гуморальної ланки імунітету, що виявляється як різке підвищення рівня IgM.

Результати дослідження Rohini K. et al. [10] свідчать, що у хворих на туберкульоз визначають вірогідне підвищення рівнів IgA, IgM, IgE. Автори інтерпретують такі зміни як гуморальну реакцію імунної системи.

У роботах багатьох авторів виявлена сильна кореляція між рівнями IgA та IgG з мікобактеріальним навантаженням [3,4,8], а рівень IgM не мав вірогідного діагностичного значення [3].

IgE контролює розвиток алергічних реакцій. У хворих на туберкульоз підвищений рівень IgE у сироватці крові корелює з тяжкістю захворювання, стимулюючи активність гуморальної ланки імунної системи. Araujo Z. et al.

[7] виявили, що у хворих на туберкульоз високий рівень IgE має негативний вплив на антимікобактеріальну терапію (АМБТ).

У попередніх роботах визначили [9], що в дітей з уперше діагностованим туберкульозом на початку АМБТ спостерігали вірогідне підвищення рівнів IgE та IgA. При збільшенні поширеності специфічного процесу та появі деструкцій виявляють вірогідне підвищення рівня Ig G. У разі поширеного процесу встановили прямі кореляційні зв’язки між рівнями IgE та IgA, IgA та IgM, IgM та IgG, обмеженого – між IgA та IgM.

Вивчення динаміки показників імуноглобулінів у дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз має важливе значення для розв’язання питання щодо доцільності включення імуномодуляторів у комплексне лікування.

Імуномодулятори – саме та група препаратів, що можуть неспецифічно стимулювати імунну систему для підвищення резистентності організму до патогенів. Імуномодулювальну дію при інфекційних респіраторних захворюваннях має препарат азоксимеру бромід, його дія ґрунтується на регуляції системного імунітету [6]. Азоксимеру бромід відновлює імунітет під час вторинних імунодефіцитних станів, сприяє підвищенню ефективності АМБТ.

У доступній фаховій літературі не виявили роботи, що присвячені дослідженню впливу імуномодулятора азоксимеру броміду на показники імуноглобулінів у дітей, хворих на туберкульоз. Отже, обрана тема дослідження залишається актуальною.

Мета роботи

Проаналізувати вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів (IgE, A, M, G) у сироватці крові.

Таблиця 1. Динаміка показників IgE, IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на тлі імунокорекції в комплексному лікуванні, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники цитокинового профілю	Група порівняння, n = 30	Контрольна група, n = 25		Основна група, n = 26	
		На початку ІФ АМБТ	Після завершення ПФ АМБТ	На початку ІФ АМБТ	Після завершення ПФ АМБТ
IgE, МОд/мл	55,00 (35,00; 75,00)	48,42 (26,36; 196,26)*	48,23 (29,11; 142,30)*	48,43 (24,16; 220,36)*	41,71 (12,36; 74,19) ^{#**}
IgA, г/л	1,20 (0,70; 1,80)	1,73 (1,46; 2,04)*	1,70 (1,11; 2,01)*	1,46 (1,30; 1,88)*	1,22 (0,75; 1,74) ^{#**}
IgM, г/л	1,25 (0,80; 1,80)	1,03 (0,77; 1,33)	1,07 (0,93; 1,21)	1,00 (0,86; 1,21)	0,82 (0,68; 1,11)*
IgG, г/л	7,25 (6,00; 9,00)	9,55 (8,10; 12,15)*	10,36 (9,10; 12,36)*	10,85 (10,49; 11,57)*	10,46 (10,08; 10,69) [#]

*: вірогідна відмінність показника щодо групи порівняння ($p < 0,05$); #: вірогідна відмінність показника після завершення ПФ АМБТ порівняно з показником на початку ІФ АМБТ ($p < 0,05$); **: вірогідна відмінність показника між основною групою та контрольною ($p < 0,05$).

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 51 дитину з новими випадками захворювання на туберкульоз. Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 хворих, які у комплексному лікуванні на тлі антимікобактеріальної терапії отримували імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група), та 25 дітей, котрі отримували лише АМБТ (контрольна група). Групи зіставні за віком, статтю дітей, призначеними режимами АМБТ і тяжкістю специфічного процесу. У групу порівняння включили 30 практично здорових дітей.

Пацієнтам основної групи на тлі стандартної АМБТ додатково для корекції імунологічних змін призначали азоксимеру бромід (імуномодулятор): дітям віком до 10 років – внутрішньо по 6 мг двічі на добу, віком понад 10 років – 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 діб.

Дослідження показників IgE, A, M, G у сироватці крові здійснили на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ методом твердофазного імуоферментного аналізу на приладі імуоферментний рідер Sirio S, застосовували набори реактивів ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків); одиниці вимірювання: IgE – МОд/мл, IgA, M, G – г/л. Дослідження здійснили на початку інтенсивної фази (ІФ) і після завершення підтримувальної фази (ПФ) АМБТ.

Результати дослідження опрацювали, використавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Вірогідність відмінностей величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка [5]. Коли параметри мали розподіл, що відрізняється від нормального, то описова статистика наведена як медіана з міжквартильним розмахом – Me (Q₂₅; Q₇₅) [14]. Вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм Манна–Вітні [1,2]. Усі тести двобічні, статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$.

Результати

На початку ІФ АМБТ рівні показників IgE, IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз (табл. 1) істотно не відрізнялися у

групах дослідження. Середній рівень IgE в обох групах вірогідно нижчий в 1,2 раза ($p < 0,05$) щодо групи порівняння. Середній рівень IgA перевищував вікову норму в 1,4 раза ($p < 0,05$) у контрольній групі, в 1,2 раза ($p < 0,05$) – в основній. Рівень IgM в обох групах відповідав віковій нормі. Середній рівень IgG у контрольній групі вірогідно вищий в 1,3 раза ($p < 0,05$) щодо групи порівняння, в основній групі – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Під час дослідження в динаміці показників IgE, IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на тлі використання в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду виявили: після завершення ПФ АМБТ у пацієнтів і основної, і контрольної групи рівень IgE залишався незмінним порівняно з показником на початку лікування, відповідав нормі. В основній групі спостерігали нормалізацію рівня IgA, що вірогідно знизився в 1,2 раза порівняно з показником на початку лікування: 1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,46 (1,30; 1,88) г/л, $p < 0,02$. Цей показник у них вірогідно нижчий в 1,4 раза ($p < 0,02$) порівняно з контрольною групою (1,70 (1,11; 2,01) г/л). У контрольній групі рівень IgA залишався незмінним щодо показника на початку лікування, вищий в 1,4 раза порівняно з показником групи порівняння (1,70 (1,11; 2,01) г/л проти 1,20 (0,70; 1,80) г/л, $p < 0,009$).

Рівень IgM протягом усього курсу лікування відповідав віковій нормі, але після завершення ПФ АМБТ цей показник в основній групі вірогідно знизився в 1,5 раза щодо групи порівняння (0,82 (0,68; 1,11) г/л проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л, $p < 0,008$). У контрольній групі рівень IgM після завершення ПФ АМБТ відповідав нормі за віком пацієнтів.

Рівень IgG в основній групі після завершення лікування залишався вірогідно вищим в 1,4 раза ($p < 0,003$) порівняно з показником групи відносно здорових дітей (7,25 (6,00; 9,00) г/л). У контрольній групі рівень IgG мав тенденцію до підвищення (10,36 (9,10; 12,36) г/л проти 9,55 (8,10; 12,15) г/л), достовірно вищий в 1,4 раза ($p < 0,001$), ніж у групі порівняння (7,25 (6,00; 9,00) г/л).

У контрольній групі після завершення ПФ АМБТ виявили вірогідну зворотну кореляцію між рівнями IgE та IgG ($r = -0,585$; $p < 0,05$) та пряму кореляцію між рівнями IgA і IgM ($r = 0,443$; $p < 0,05$). Встановили тенденцію

до прямої кореляції між рівнями IgE та IgA ($r = 0,347$; $p > 0,05$). В основній групі після завершення лікування кореляційні зв'язки між Ig не встановили.

Обговорення

У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, яким у комплексній терапії призначали імуномодулятор азоксимеру бромід, після завершення ПФ АМБТ визначили нормалізацію рівня IgA у сироватці крові; рівні IgE та М протягом усього курсу лікування відповідали віковій нормі, знижувалися після завершення лікування, а рівень IgG протягом курсу лікування вірогідно перевищував показник групи здорових дітей. У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, які отримували лише АМБТ, після завершення ПФ АМБТ на тлі нормальних рівнів IgE та М рівень IgA залишався вірогідно вищим у 1,4 раза, а рівень IgG мав тенденцію до підвищення.

Результати дослідження свідчать, що в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, які отримували лише АМБТ, після завершення лікування стан імунітету залишався напруженим (високі рівні IgA та IgG). Це може спричинити прогресування специфічного процесу.

Оскільки в доступній фаховій літературі не виявили роботи, що присвячені дослідженню впливу імуномодулятора азоксимеру броміду на показники імуноглобулінів у хворих на туберкульоз дітей, то порівняти результати нашого дослідження з даними інших авторів не вдалося.

Висновки

1. За результатами дослідження, в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз застосування імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні сприяє нормалізації рівня IgA в сироватці крові після завершення курсу лікування.

2. Виявили вірогідний вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів, а отже з його допомогою можна підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії в цього контингенту хворих.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити вплив імуномодулятора азоксимеру броміду на показники ефективності лікування для встановлення доцільності застосування імунокоригувальної терапії в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіотерії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Мирончук Ю. В., асистент каф. фізіотерії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0002-4608-2991](https://orcid.org/0000-0002-4608-2991)

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Myronchuk Yu. V., Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Bakker M., Wicherts J. M. Outlier removal, sum scores, and the inflation of the Type I error rate in independent samples t tests: the power of alternatives and recommendations. *Psychol Methods*. 2014. Vol. 19(3). P. 409–427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>
- [2] Bishara A. J., Hittner J. B. Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychol Methods*. 2012. Vol. 17(3). P. 399–417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>
- [3] Detection and treatment of subclinical tuberculosis / B. D. Robertson, D. Altmann, C. Barry et al. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012. Vol. 92(6). P. 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.004>
- [4] IgA and IgG against Mycobacterium tuberculosis Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, Mycobacterium tuberculosis-infected and non-infected individuals / F. Abebe, M. Belay, M. Legesse, K. M. C. Franken. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(1). e0190989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190989>
- [5] Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol*. 2016. Vol. 45(4). P. 648–656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>
- [6] Mironchuk Yu. V., Raznatovska O. M. The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 2 (131). С. 187–190. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.249347>
- [7] Patients exposed to Mycobacterium tuberculosis infection with a prominent IgE response / Z. Araujo, F. Giampietro, B. Rivas-Santiago et al. *Arch Med Res*. 2012. Vol. 43(3). P. 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.04.002>
- [8] Proteome-scale antibody responses and outcome of Mycobacterium tuberculosis infection in nonhuman primates and in tuberculosis patients / S. Kunnath-Velayudhan, A. L. Davidow, H. Y. Wang et al. *J Infect Dis*. 2012. Vol. 206(5). P. 697–705. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis421>
- [9] Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86–90. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122003>
- [10] Rohini K., Srikumar P. S., Mahesh Kumar A. A. Study on the Serum Immunoglobulin Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients. *IJBBB*. 2012. Vol. 2(4). P. 280–281. <https://doi.org/10.7763/IJBBB.2012.V2.116>
- [11] Schroeder H. W. Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125(2 Suppl 2). S41–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
- [12] The protective effect of immunoglobulin in murine tuberculosis is dependent on IgG glycosylation / N. Olivares, B. Marquina, D. Mata-Espinoza et al. *Pathog Dis*. 2013. Vol. 69(3). P. 176–183. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12069>
- [13] Thomas T. A. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017. Vol. 64(4). P. 893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>
- [14] Vetter T. R. Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*. 2017. Vol. 125(5). P. 1797–1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000002471>

References

- [1] Bakker M. & Wicherts J. M. (2014). Outlier removal, sum scores, and the inflation of the Type I error rate in independent samples t tests: the power of alternatives and recommendations. *Psychol Methods*, 19(3), 409–427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>.
- [2] Bishara A. J. & Hittner J. B. (2012). Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychol Methods*, 17(3), 399–417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>.

- [3] Robertson B. D., Altmann D., Barry C., Bishai B., Cole S., Dick T. et al. (2012). Detection and treatment of subclinical tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 92(6), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.004>
- [4] Abebe F., Belay M., Legesse M. & Franken K. M. C. (2018). IgA and IgG against Mycobacterium tuberculosis Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, Mycobacterium tuberculosis-infected and non-infected individuals. *PLoS One*, 13(1), e0190989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190989>
- [5] Le Boedec K. (2016). Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol*, 45(4), 648–656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>
- [6] Mironchuk Yu. V. & Raznatovska O. M. (2022). The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Zaporozhye Medical Journal*, 2 (131), 187–190. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.249347>
- [7] Araujo Z., Giampietro F., Rivas-Santiago B., Luna-Herrera J., Wide A., Clark W. et al. (2012). Patients exposed to Mycobacterium tuberculosis infection with a prominent IgE response. *Arch Med Res*, 43(3), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.04.002>
- [8] Kunnath-Velayudhan S., Davidow A. L., Wang H. Y., Molina D. M., Huynh V. T., Salamon H. et al. (2012). Proteome-scale antibody responses and outcome of Mycobacterium tuberculosis infection in nonhuman primates and in tuberculosis patients. *J Infect Dis*, 206(5), 697–705. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis421>
- [9] Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. & Lytvynenko O. S. (2018). Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорожский медицинский журнал*, 1 (106), 86–90. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122003>
- [10] Rohini K., Srikumar P. S. & Mahesh Kumar A. A. (2012). Study on the Serum Immunoglobulin Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients. *IJBBB*, 2(4), 280–281. <https://doi.org/10.7763/IJBBB.2012.V2.116>
- [11] Schroeder H. W. Jr. & Cavacini L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
- [12] Olivares N., Marquina B., Mata-Espinoza D., Zatarain-Barron Z. L., Pinzón C. E., Estrada I. et al. (2013). The protective effect of immunoglobulin in murine tuberculosis is dependent on IgG glycosylation. *Pathog Dis*, 69(3), 176–183. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12069>
- [13] Thomas T. A. (2017). Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*, 64(4), 893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>
- [14] Vetter T. R. (2017). Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*, 125(5), 1797–1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002471>



Analysis of the domestic market of compressor and ultrasonic nebulizers

T. S. Brytanova ^{*A,B,D,F}, A. V. Samko ^{C,E}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The aim of the work is to organize informational files about compressors and ultrasonic nebulizers determination of actuality and availability in marketing analysis of the domestic market.

Materials and methods. Data from the Apteka.UA and the official website of Tabletki.ua were used to analyze the brand and assortment structure of ultrasonic and compressor nebulizers. The search analytical, systematic, comparative, and statistical methods and methods of mathematical and logical analysis were used in the work.

Results. The analysis of the market of assortment and brand structures of the compressor and ultrasonic nebulizers was carried out. The obtained results showed the presence on the market of 16 manufacturers from 10 countries in the world of compressor nebulizers and 9 manufacturers from 7 countries in the world of ultrasonic nebulizers. Among them, the largest suppliers were identified, such as Omron Healthcare (Japan) and LLC Medhouse Swiss GmbH (Ukraine). The calculated stress coefficient indicated greater competition between compressor manufacturers ($K_{vi} = 0.94$) compared to ultrasonic ($K_{vi} = 0.88$) nebulizers. The level of monopolization was determined using the Herfindahl–Hirschman index. The results indicated a moderately concentrated market for both types of nebulizers. Analysis of socio-economic affordability by indicators of price liquidity ratio and solvency adequacy noted low availability of this group of goods for consumers of pharmacies.

Conclusions. The results of the company structure research indicated the vast majority of manufacturers of foreign companies and a wide range of both ultrasonic and compressor nebulizers. In the course of the work, the available commodity positions in pharmacies in Ukraine were investigated. According to the calculations of the coefficient of tension and the level of monopolization. It was possible to determine the competitiveness among manufacturing firms. The results of the assessment of the liquidity ratio and the adequacy of solvency made it possible to assess the purchasing power of the population in this group of goods.

Key words: pharmaceutical preparations, marketing, ultrasonic nebulizers, compressor nebulizers, analysis, pricing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 179–185

Аналіз вітчизняного ринку компресорних та ультразвукових небулайзерів

Т. С. Британова, А. В. Самко

Мета роботи – формування інформаційного масиву про компресорні й ультразвукові небулайзери, визначення актуальності їхньої доступності на підставі маркетингового аналізу вітчизняного ринку.

Матеріали та методи. Для здійснення аналізу фірмової та асортиментної структури компресорних та ультразвукових небулайзерів використали дані «Щотижневика АПТЕКА» та офіційного сайту Tabletki.ua. Застосували системно-аналітичний, математико-статистичний і порівняльний методи аналізу.

Результати. Здійснили аналіз ринку асортиментної та фірмової структур компресорних та ультразвукових небулайзерів. У результаті встановили наявність на ринку 16 фірм-виробників компресорних небулайзерів із 10 країн світу, а також 9 фірм-виробників ультразвукових небулайзерів із 7 країн світу. Визначили найбільших постачальників: Omron Healthcare (Японія) і ТОВ «Медхаус Свіс ГМБХ» (Україна).

Розрахований коефіцієнт напруженості вказав на більшу конкуренцію між виробниками компресорних небулайзерів ($K_{vi} = 0,94$) порівняно з ультразвуковими ($K_{vi} = 0,88$). Рівень монополізації встановили, використавши індекс Херфіндаля–Хіршмана. Результати свідчать про помірноконцентрований ринок для обох типів небулайзерів. Аналіз соціально-економічної доступності за показниками коефіцієнта ліквідності цін та адекватності платоспроможності показали низьку доступність цієї групи товарів для споживачів аптечних закладів.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/258585>

UDC 339.138:615.849.19].021(477)

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.258585](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.258585)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 179–185

Key words: pharmaceutical preparations, marketing, ultrasonic nebulizers, compressor nebulizers, analysis, pricing.

*E-mail: goculyats@gmail.com

Received: 20.05.2022 // Revised: 31.05.2022 // Accepted: 08.06.2022

Висновки. Результати досліджень фірмової структури показали переважання виробників іноземних компаній на ринку і чималий асортимент і ультразвукових, і компресорних небулайзерів. Під час роботи дослідили доступні товарні позиції в аптечних закладах України. У результаті розрахунків коефіцієнта напруженості та рівня монополізації вдалося визначити конкурентоспроможність серед фірм-виробників. Визначення коефіцієнта ліквідності та адекватності платоспроможності дали змогу оцінити купівельну спроможність населення в цій групі товарів.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, ультразвукові небулайзери, компресорні небулайзери, аналіз, цінова кон'юнктура.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 179–185

A nebulizer is an aerosol-generating device that contains fine particles. Today nebulizer therapy is based on modern technology, which is successfully used around the world and increases the effectiveness of treatment of many diseases [1–3]. Nebulizer therapy is gaining increasing recognition among both physicians and patients. Nebulizer inhalation is one of the most reliable, simple, and effective treatments. Previously, this therapy was possible only in the hospital. Now the nebulizer can be purchased at any pharmacy. The nebulizer is needed by a family where children often suffer from SARS, bronchitis, especially with bronchoobstructive syndrome, as well as children with chronic respiratory diseases (bronchial asthma, cystic fibrosis).

There are several types of nebulizers. Compressor and ultrasonic are considered to be the most common in Ukraine. Although ultrasonic nebulizers are more compact and silent, a number of drugs (hormones, antibiotics, etc.) are destroyed by the ultrasound, which reduces the effectiveness of treatment. Another disadvantage of these inhalers is their high cost.

Compressor nebulizers, in turn, are recognized as the “gold standard” of inhalation treatment due to their reliability, ease of disinfection, and the breadth of drugs used. They are designed for any inhalation solutions, do not affect hormonal drugs and medications that are afraid of high temperatures. Apparently, the only drawback of the compressor nebulizer is the noisy operation. Although in modern devices, such as Japanese nebulizers the noise level is only 45 dB, which allows you to do inhalation even during sleep [4,5].

All standard inhalation solutions manufactured by pharmaceutical companies in a ready-to-use form can be used in compressor nebulizers. However, the use of ultrasonic nebulizers is gaining pace today.

Aim

The aim of the work is to organize informational files about compressors and ultrasonic nebulizers determination of actuality and availability in marketing analysis of the domestic market.

Materials and methods

Data from the Apteka.UA and the official website of Tabletki.ua were used to analyze the brand and assortment structure of compressor nebulizers.

The search analytical, systematic, comparative, and statistical methods and methods of mathematical and logical analysis were used in the work [6,7].

Results

The first stage of the work was to study the geography of manufacturers of ultrasonic and compressor nebulizers supplied to pharmacies in Ukraine. It was established that the retail market of compressor nebulizers was represented by 16 companies from 10 countries (Table 1).

The market for ultrasonic nebulizers was characterized by a small number of companies, namely 9 companies from 7 countries (Table 2). The analysis of the number of nebulizers supplied to the pharmaceutical market of Ukraine showed that the number of product items, both compressor, and ultrasonic nebulizers, was formed at the expense of Ukrainian manufacturers.

Market conditions require maintaining a high level of competitiveness – one of the main components of the company’s success in domestic and international markets.

To determine the level of competition between manufacturers of compressor and ultrasonic nebulizers calculated the stress factor K_{vi} according to the formula

$$K_{vi} = \frac{n-1}{n} \quad (1)$$

where n – number of all competing counterparts of firms [8,9].

The results of the obtained indicator of competitiveness of compressor ($K_{vi} = 0.94$) and ultrasonic nebulizers ($K_{vi} = 0.88$) indicated significant competition between manufacturers of this category of goods.

Among the indicators that characterize the level of market monopolization the most widespread was the Herfindahl–Hirschman Index (HHI), which was defined as the sum of squares of shares of all enterprises operating in the market:

$$HHI = \sum_{i=1}^N S_i^2 \quad (2)$$

Our calculations showed that the Herfindahl–Hirschman index among the manufacturers of compressor nebulizers on the Ukrainian market was $HHI = 1048.80$. Analysis of the level of monopolization among the manufacturers of ultrasonic nebulizers presented on the Ukrainian market it was $HHI = 1481.19$.

Since the calculated values are within $1000 < HHI \leq 1800$, the level of monopolization among the manufacturers of both types of nebulizers was moderately concentrated [10].

Next, the share of the regional pharmaceutical market segment occupied by each of the manufacturers of compressor and ultrasonic nebulizers was calculated.

The calculation was performed according to the formula:

Table 1. Data on pharmaceutical companies that provide compressor nebulizers to the pharmaceutical market of Ukraine

#	Manufacturer	Country	Number of product items	Ratio to total, %	Market segment share (dij)
1.	LLC Medhouse Swiss GmbH	Ukraine	13	20.00	0.5000
2.	LLC Dopomoga-I		1	1.54	0.0153
3.	LLC Yuri-Pharm		3	4.62	0.0462
4.	LLC Dolphi-Ukraine		1	1.54	0.0153
5.	Dongguan Aidisy Machinery & Electronic Equipment Co. Ltd	China	6	9.23	0.0923
6.	MEDHIT		1	1.54	0.0153
7.	Heaco Medical Technology	Great Britain	1	1.54	0.0153
8.	Longevita		3	4.62	0.0462
9.	Microlife	Switzerland	2	3.08	0.0307
10.	B.Well Swiss AG		4	6.16	0.0615
11.	Beurer GmbH	Germany	3	4.62	0.0462
12.	A&D Company Limited	India	3	4.62	0.0462
13.	Rossmax International Ltd	Taiwan	5	7.70	0.0769
14.	Little Doctor International Pte. Ltd	Singapore	7	10.77	0.1076
15.	Norditalia Group S.r.l.	Italy	2	3.08	0.0307
16.	Omron Healthcare	Japan	10	15.38	0.1538
			65	100	

Table 2. Data on pharmaceutical companies that provide ultrasonic nebulizers to the pharmaceutical market of Ukraine

#	Manufacturer	Country	Number of product items	Ratio to total, %	Market segment share (dij)
1.	LLC Medhouse Swiss GmbH	Ukraine	2	22.22	0.250
2.	VAPO Healthcare Co. Ltd	China	1	11.11	0.125
3.	Heaco Medical Technology	Great Britain	1	11.11	0.125
4.	Beurer GmbH	Germany	1	11.11	0.125
5.	Little Doctor International Pte. Ltd	Singapore	1	11.11	0.125
7.	Omron Healthcare	Japan	1	11.11	0.250
8.	A&D Company. Limited		1	11.11	0.125
9.	Oromed	Poland	1	11.11	0.125
			9	100	

Table 3. Results of analysis of indicators of socio-economic availability of compressor nebulizers of a retail pharmacy chain Ukrainian

#	The name of the medical device	Manufacturer	Retail price, max, UAH	Retail price, min, UAH	K/lq	Average retail price, UAH	Ca.s.
1.	Gamma Effect Max	LLC Medhouse Swiss GmbH	1364.00	782.90	0.74	1073.45	0.074
2.	Gamma Effect New		1987.65	898.00	1.21	1443.83	0.099
3.	Gamma Nemo		1610.70	1185.30	0.36	1398.00	0.096
4.	Dr. Frei turbo mini		3085.00	1105.90	1.79	3314.95	0.227
5.	Dr. Frei turbo train		2126.30	1652.90	0.23	1889.60	0.129
6.	Dr. Frei turbo Car		2994.20	1150.00	1.60	2072.10	0.142
7.	Dr. Frei turbo base		1836.70	878.00	1.09	1357.35	0.093
8.	Dr. Frei turbo pro		2945.30	1449.90	1.03	2197.60	0.151

Cont. of Table 3.

#	The name of the medical device	Manufacturer	Retail price, max, UAH	Retail price, min, UAH	Kliq	Average retail price, UAH	Ca.s.
9.	Dr. Frei turbo flow	LLC Medhouse Swiss GmbH	-	-	-	-	-
10.	ProMedica Briz		2328.55	907.79	1.57	1618.17	0.111
11.	Vega VN-420 Aero		1752.70	909.90	0.93	1331.30	0.091
12.	Vega Family CN-01W		1462.10	1005.90	0.45	1234.00	0.085
13.	Vega CN-02 WX Samy		1615.30	849.00	0.90	1232.15	0.085
14.	Vega VN-420 Aero		1752.70	909.90	0.93	1331.30	0.091
15.	Ulaizer Home CN-02MY	LLC Yuri-Pharm	1858.00	629.16	1.95	1243.58	0.085
16.	Ulaizer Air+		2351.00	973.70	1.41	1662.35	0.114
17.	Ulaizer first aid CN-02MQ		1354.45	600.99	1.25	977.72	0.067
18.	Medicare	LLC Dopomoga-I	947.16	929.92	0.02	938.54	0.064
19.	Microlife NEB 200	Microlife	2005.00	1123.00	0.79	1564.00	0.107
20.	Microlife NEB 400		1626.10	1288.90	0.26	1457.50	0.099
21.	B.Well PRO-115	B.Well Swiss AG	1722.00	1106.00	0.56	1414.00	0.097
22.	B.Well PRO-110		1368.00	999.00	0.37	1183.50	0.081
23.	B.Well MED-121		1499.00	-	0	1499.00	0.103
24.	B.Well MED-120		1699.80	1618.90	0.05	1659.35	0.114
25.	AND CN-233	A&D Company Limited	2071.00	1250.50	0.66	1660.76	0.114
26.	AND CN-234		2554.00	1762.00	0.45	2158.00	0.148
27.	AND CN-231		2438.00	2098.00	0.16	2268.00	0.156
28.	Beurer IH 21	Beurer GmbH	1799.00	1503.85	0.20	1651.43	0.113
29.	Beurer IH 26		2680.00	1799.00	0.49	2239.50	0.154
30.	Beurer IH 58		2580.00	2298.00	0.12	2439.00	0.167
31.	Heaco WNE211	Heaco Medical Technology	993.40	899.00	0.11	946.20	0.065
32.	Little Doctor LD-221C	Little Doctor International Pte. Ltd	1365.00	850.00	0.61	1107.50	0.076
33.	Little Doctor LD-212C		1739.60	1225.13	0.35	1482.37	0.102
34.	Little Doctor LD-211C		1980.80	1290.00	0.54	1635.40	0.112
35.	Little Doctor LD-212C		1158.95	1112.00	0.04	1135.48	0.078
36.	Little Doctor LD-211C		1980.80	1322.00	0.50	1651.40	0.113
37.	Little Doctor LD-210C		2394.90	1819.00	0.32	2106.95	0.145
38.	Little Doctor LD-220C		1031.00	-	0	1031.00	0.071
39.	Longevita CNB69012 Blue	Longevita	1202.00	597.20	1.01	899.60	0.062
40.	Longevita Classic CNB69008		1119.80	788.80	0.42	954.30	0.065
41.	Longevita CNB69012 Pink		1201.40	900.00	0.33	1050.70	0.072
42.	MEDHIT Master	MEDHIT	1471.00	786.90	0.87	1128.95	0.078
43.	Nord Italia Arianne Power	Norditalia Group S.r.l.	1600.30	779.60	1.05	1189.95	0.082
44.	Norditalia Drop		1401.90	716.10	0.95	1059.00	0.073
45.	Omron C101 ESSENTIAL (NE-C101-E)	Omron Healthcare	1306.50	1000.00	0.31	1153.25	0.079
46.	Omron C102 Total (NE-C102-E) 2-B-1		2520.70	1854.90	0.36	2187.80	0.150
47.	Omron NE-C803		1834.30	1314.00	0.40	1574.15	0.108
48.	Omron NE-C801		2783.30	750.00	2.71	1766.65	0.121
49.	Omron CompAir NE-C24 Kids		2990.00	797.00	2.75	1893.50	0.129
50.	Omron NE-C28P		3568.75	1397.40	1.55	2483.08	0.170

Cont. of Table 3.

#	The name of the medical device	Manufacturer	Retail price, max, UAH	Retail price, min, UAH	Kliq	Average retail price, UAH	Ca.s.
51.	Omron A3 Complete NE-C300-E	Omron Healthcare	3459.35	2183.40	0.58	2821.38	0.194
52.	Omron DuoBaby NE-C301-E		2425.85	2105.00	0.15	2265.43	0.155
53.	Omron Nami Cat		2268.50	1820.40	0.23	2044.45	0.140
54.	Omron CompAir Eco Kids NE-C302-E		-	-	-	-	-
55.	Paramed Compact Plus	Dongguan Aidisy Machinery & Electronic Equipment Co. Ltd.	1216.60	542.49	1.24	879.55	0.060
56.	Paramed Air Plus		1465.04	830.00	0.77	1147.52	0.079
57.	Paramed Assistant		1436.80	781.70	0.84	1109.25	0.076
58.	Paramed Puppy		2016.00	861.90	1.34	1438.95	0.099
59.	Paramed Compact		1043.00	650.00	0.60	846.50	0.058
60.	Paramed Air Pro		1440.00	981.00	0.47	1210.50	0.083
61.	Rossmax NE100	Rossmax International Ltd.	1698.40	1020.00	0.67	1359.20	0.093
62.	Rossmax NA100		2152.20	1172.91	0.83	1662.56	0.114
63.	Rossmax NB500		2544.40	1827.00	0.39	2185.70	0.150
64.	Rossmax NF60 Dog Kids		2435.80	1327.48	0.83	1881.64	0.129
65.	Rossmax NB100		1317.75	-	-	1317.75	0.090

Table 4. The results of the analysis of socio-economic indicators of ultrasonic nebulizers of retail pharmacy networks of Ukraine

#	The name of the medical device	Manufacturer	Retail price, max, UAH	Retail price, min, UAH	Kliq	Average retail price, UAH	Ca.s.
1.	AND UN-233	A&D Company. Limited	4479.25	2864.60	0.56	3671.93	0.25
2.	Omron MicroAir U-100	Omron Healthcare	7517.10	5238.75	0.43	6377.93	0.44
3.	Omron MicroAir NE-U22 Compact		-	-	-	-	0
4.	Heaco NE-M01	Heaco Medical Technology	1299.00	1087.30	0.19	2386.30	0.16
5.	Little Doctor LD-207U	LD Little Doctor International Pte.	2884.80	2189.00	0.32	2536.90	0.17
6.	Beurer IH 40	Beurer GmbH	2910.00	2391.08	0.22	2650.54	0.18
7.	Oromed ORO-Mesh	Oromed	2175.60	-	-	2175.60	0.15
8.	ProMedica Air Pro Mesh	LLC Medhouse Swiss GmbH	2021.80	1218.85	0.66	1620.33	0.11
9.	Vega VN-300		1930.70	1381.06	0.40	1655.53	0.11
10.	Breather AirOx VP-M3	VAPO Healthcare Co. Ltd	3270.85	1749.99	0.87	2510.42	0.17

$$d_{ij} = \frac{n_{ij}}{\sum n_{ij}} \quad (3),$$

where n_{ij} – the number of nebulizers of the j -th company in the i -segment;

$\sum n_{ij}$ – total number of nebulizers of the i -th segment registered in Ukraine S_i – market share of the company;

n – the number of all companies;

$i = 1 \dots n$; n is the number of market participants [8,9].

According to the results which was shown in Table 1. It was seen that the largest share in the segment of compressor nebulizers falls on LLC Medhouse Swiss GmbH ($d_{ij} = 0.5000$). In second place was Omron Healthcare ($d_{ij} = 0.1538$). Third place went to Little Doctor International Pte. Ltd ($d_{ij} = 0.1076$). Among the manufacturers of ultrasonic nebu-

lizers (Table 2). LLC Medhouse Swiss GmbH ($d_{ij} = 0.250$) and Omron Healthcare ($d_{ij} = 0.250$) had the largest share.

Subsequently, some socio-economic indicators that characterize the availability of medical devices for consumers were studied. Thus, for the analysis of the price situation and to determine the availability of nebulizers of both types, the liquidity ratio ($Kliq$) and the solvency ratio of the population ($Ca.s$) were calculated.

The liquidity ratio $Kliq$ was shown the ratio between the maximum and minimum price of a particular product in a given period of time in a particular pharmaceutical market, calculated by the formula: The liquidity ratio was calculated by the formula:

$$K_{liq} = \frac{P_{max} - P_{min}}{P_{min}} \quad (4),$$

where K_{liq} – price liquidity ratio;

P_{max} – maximum price;

P_{min} – minimum price.

Data from the site Tabletki.ua as of February 2022 were used for analysis [11].

The obtained results showed that compressor nebulizers had a liquidity ratio >0.15 , which confirmed a fairly large range between their minimum and maximum price. However, the exceptions were the following items: B.Well MED-120 (Switzerland), Beurer IH 58 (Germany), Little Doctor LD-212C (Singapore), Medicare (Ukraine) and Omron DuoBaby NE-C301-E (Japan) (Table 3). Among the ultrasonic nebulizers available to consumers in retail pharmacy chains $K_{liq} > 0.15$ (Table 4). This indicates a lack of influence of regulators on the pricing of medical devices and was unethical for patients in terms of social responsibility of pharmaceutical market players.

The coefficient of adequacy of the solvency of the population characterizes the dynamics of the ratio between the price of goods and the solvency of the population. calculated by the formula:

$$K_{a.s.} = \frac{P}{W_{a.w.}} \times 100 \% \quad (5),$$

where $K_{a.s.}$ – solvency adequacy ratio;

P – the average price of the drug for a certain period of time (February 2022);

$W_{a.w.}$ – average salary for a certain period (according to the State Statistics Service of Ukraine).

As of January 2022 the average salary was UAH 14577 [11].

It was believed that the lower the value of the coefficient of availability, the more accessible to the population was the product. The results showed that the values of the solvency adequacy ratio for compressor nebulizers range from 0.058 (Paramed Compact, China) to 0.194 (Omron A3 Complete NE-C300-E, Japan) (Table 3). For ultrasonic nebulizers, the calculated figure showed low affordability for consumers and was in the range of 0.11 to 0.25 (Table 4).

Discussion

The results of the company structure research indicated the vast majority of manufacturers of foreign companies and a wide range of both ultrasonic and compressor nebulizers. In the course of the work, the available commodity positions in pharmacies in Ukraine were investigated. According to the calculations of the coefficient of tension and the level of monopolization. It was possible to determine the competitiveness among manufacturing firms. The results of the assessment of the liquidity ratio and the adequacy of solvency made it possible to assess the purchasing power of the population in this group of goods.

Conclusions

1. The brand and assortment structure of compressor and ultrasonic nebulizers, the vast majority of which were of foreign origin were analyzed.

2. It was established that the largest supplier of compressor and ultrasonic nebulizers to the Ukrainian market was LLC Medhouse Swiss GmbH (Ukraine).

3. The calculated market monopolization index showed that the market of compressor ($HII = 1048.80$) and ultrasonic nebulizers ($HII = 1481.19$) was moderately concentrated.

4. The determined level of competition of compressor nebulizers ($K_{vi} = 0.94$) was higher in comparison with ultrasonic nebulizers ($K_{vi} = 0.88$) which indicates greater competition between manufacturers of compressor nebulizers.

5. The analysis of determining the socio-economic accessibility of nebulizers by liquidity ratio (K_{liq}) and solvency adequacy ratio ($K_{a.s.}$), was showed low availability of this group of goods for consumers of pharmacy chains.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Brytanova T. S., PhD, Teaching Assistant of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1805-4552](https://orcid.org/0000-0003-1805-4552)

Samko A. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3182-5588](https://orcid.org/0000-0002-3182-5588)

Відомості про авторів:

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Самко А. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. управління та економіки фармацевції, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Kuzmenko, N. M., & Yaremenko, O. B. (2018). Nebulaizerna terapiia u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen [Nebulizer therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Astma ta alerhiia*, (1), 40-47. [in Ukrainian].
- [2] Global initiative for chronic obstructive lung disease. (2017). *Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention*. A Guide for Health Care Professionals 2017 Report.
- [3] Global Initiative for Asthma. (2017). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 update)*. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- [4] Ibrahim, M., Verma, R., & Garcia-Contreras, L. (2015). Inhalation drug delivery devices: technology update. *Medical devices*, 8, 131-139. <https://doi.org/10.2147/MDER.S48888>
- [5] Expert Group of Expert Consensus on Nebulization Therapy in Respiratory Diseases CTS. (2016). Expert consensus on nebulization therapy in respiratory diseases. *National Medical Journal of China*, 96, 2696.
- [6] *Tabletki.ua*. [website]. <https://tabletki.ua/uk/>
- [7] Morion. (n.d.) *Apteka.ua [online]*. <https://www.apteka.ua/>
- [8] Beloshapka, V. A., Zagorii, G. V., & Usenko, V. A. (2001). *Strategicheskoe upravlenie i marketing v praktike farmatsevticheskikh firm* [Strategic management and marketing in the practice of pharmaceutical companies]. Kiev: Triumf. [in Russian].

- [9] Bushueva, I. V., Karpova, O. I., Demchenko, V. A., & Makovik, Yu. V. (2004). Metodicheskie podkhody k opredeleniyu ustoichivosti tovarnoi i konkurentnoi pozitsii farmatsevticheskoi firmy v usloviyakh rynka i ogranichennoi roli gosudarstva [Methodological approaches to determining the stability of the commodity and competitive position of a pharmaceutical company in market conditions and the limited role of the state]. *Zaporozhye Medical Journal*, 2(1), 109-111. [in Russian].
- [10] Pryputa, N. V. (2016). Metodychni pidkhody do otsinky rivnia monopolizovanosti v ekonomitsi [Methodological approaches to assessing the level of monopolization in the economy]. *Naukovyi visnyk Mukachivskoho derzhavnoho universytetu*, (1), 51-55. [in Ukrainian].
- [11] Ministry of Finance of Ukraine [website]. <https://www.mof.gov.ua/uk>



Значення P-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою

М. О. Панасенко ^{ID}*B,C,D, Б. Б. Самура ^{ID}A,C,D,E, С. Я. Доценко ^{ID}E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

За останні десятиріччя значно збільшилась кількість хворих на множинну мієлому, в яких завдяки впровадженню високоефективних ліків вдалося досягти ремісії захворювання. Тому, враховуючи здебільшого похилий вік пацієнтів із множинною мієломою, прогноз і ретельний контроль виникнення кардіоваскулярних подій може бути ключовим фактором у їхньому віддаленому виживанні.

Мета роботи – виявлення прогностичної значущості P-селектину у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаності пацієнтів із множинною мієломою в повній або частковій ремісії.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 97 пацієнтів із діагнозом множинна мієлома в стадії ремісії, період спостереження становив 1 рік. До залучення в дослідження всі пацієнти не одержували препарати, що впливають на ліпідний обмін, включаючи статини. Плазму крові брали для визначення рівня P-селектину за допомогою імунохемилюмінесцентного методу.

Результати. За період спостереження у 25 хворих виявили прогресію множинної мієломи, 5 осіб виключені з дослідження через відсутність на плановому візиті. В наступний аналіз включили 67 пацієнтів, які залишилися в дослідженні. В 18 (26,9 %) із цих пацієнтів зафіксували 36 кардіоваскулярних подій: 2 смерті з кардіоваскулярних причин, 1 інсульт, 16 кардіальних аритмій, 3 кардіальні ішемічні події, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 10 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Зафіксували 2 смерті, що не пов'язані з серцево-судинними патологіями. Медіана циркулюючого P-селектину в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 58,24 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) – 32,27–77,48 нг/мл), у хворих із кардіоваскулярними подіями – 87,57 нг/мл (95 % ДІ = 51,12–114,89 нг/мл) ($p < 0,01$). Мультиваріантний регресійний аналіз показав: циркулюючий P-селектин – незалежний прогностичний фактор виникнення кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1,11; 95 % ДІ = 1,06–1,17; $p = 0,03$) протягом 1 року в групі пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу. Наявність цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіпертрофії лівого шлуночка не показали прогностичної значущості.

Висновки. У пацієнтів із документованою множинною мієломою підвищення циркулюючого P-селектину асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року.

Ключові слова: P-селектин, кардіоваскулярні події, множинна мієлома, виживання, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 186–191

Value of P-selectin in the prognosis of cardiovascular events in patients with multiple myeloma

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

Multiple myeloma (MM) survival has greatly improved in recent decades. MM is usually diagnosed in elderlies. Patients do not necessarily die from MM, so cardiovascular health may be a key factor threatening long-term survival.

The aim of the research: to evaluate the prognostic value of circulating P-selectin for cardiovascular events in patients with multiple myeloma in full or partial remission.

Materials and methods. 97 patients with MM with complete or partial remission were enrolled in the study. None of the patients had received any lipid-modulating medications, including statins or fibrates, before enrollment. The observation period was up to 1 year. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of P-selectin was used.

Results. During the observation period progression of MM was proved in 25 patients, 5 persons were excluded for poor follow-up. 67 patients were included in the statistical analysis. Thirty-six cumulative clinical events occurred in 18 patients (26.9 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 2 cardiovascular deaths, 16 cardiac arrhythmias, 3 cardiac ischemic events, 1 stroke, 4 chronic

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259829>

UDC 616.11/14-02:616.15-006.44-085.28-06]-08-084

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259829](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259829)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 186–191

Key words: P-selectin, cardiovascular events, multiple myeloma, survival, prognosis.

*E-mail: panasenkomari95@gmail.com

Received: 11.05.2022 // Revised: 23.05.2022 // Accepted: 01.06.2022

heart failures, and 10 hospital admissions for cardiovascular reasons. 2 deaths were not related with cardiovascular pathology. Medians of circulating levels of P-selectin in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 58.24 ng/ml (95 % confidence interval (CI) = 32.27–77.48 ng/ml) and 87.57 ng/ml (95 % CI = 51.12–114.89 ng/ml) ($P < 0.01$). In multivariate logistic regression circulating P-selectin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio (OR) = 1.11; 95 % CI = 1.08–1.15; $P = 0.02$) in patients after severe coronavirus disease (COVID-19) within 1 year of observation period.

Conclusions. Among patients with documented multiple myeloma in remission increased circulating P-selectin was associated with increased cumulative cardiovascular events.

Key words: P-selectin, cardiovascular events, multiple myeloma, survival, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 186–191

Множинна мієлома (ММ) – доволі поширене онкологічне захворювання, за поширеністю посідає друге місце серед всіх онкогематологічних патологій [1], а також третє місце з-поміж усіх онкологічних захворювань за зв'язком з кардіоаскулярними захворюваннями [2].

За останні десятиріччя істотно збільшилася кількість пацієнтів із множинною мієломою, в котрих вдалося досягти ремісії захворювання завдяки розумінню патофізіології, впровадженню новітніх високоєфективних ліків, покращенню допомоги при коморбідних станах, врахуванню індивідуальних особливостей під час лікування [3].

Враховуючи здебільшого похилий вік хворих на ММ, прогноз і ретельний контроль виникнення кардіоаскулярних подій може бути ключовим фактором у віддаленому виживанні цих пацієнтів [4].

Селектини належать до кальційзалежних лектинів, найбільш відомі завдяки їхнім властивостям імунної адгезії до ендотелію, дають змогу імунним клітинам входити у вторинні лімфоїдні органи та вогнища запалення. Селектини, що експресуються в тромбоцитах, належать до Р-селектинів, які є предметом нашого дослідження [5]. Після активуючої стимуляції, наприклад, тромбіном, Р-селектин швидко переміщується на поверхню клітини. Р-селектин бере участь у початковому прикріпленні, переміщенні тромбоцитів і лейкоцитів до зони запалення та пошкодження [6].

Молекули клітинної адгезії селектини – інтегральні медіатори активації тромбоцитів та ендотеліальної функції; це зумовлює їхню участь у патофізіології кардіоаскулярної патології [7]. Р-селектин – найбільший із селектинів, збільшення його експресії асоціюється з виникненням багатьох кардіоаскулярних захворювань, як-от ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь [8,9]. Р-селектин також бере участь у розвитку атеросклерозу та гіперхолестеринемії [10], крім залучення в розвиток артеріального тромбозу, може бути відповідальним за активацію тромбоцитів при тромбозі глибоких вен [11].

У доступній фаховій літературі виявили обмежену кількість досліджень прогностичної значущості Р-селектину щодо виникнення кардіоаскулярних подій у хворих на онкогематологічну патологію. Наше дослідження базується на гіпотезі, що Р-селектин має потенційну прогностичну значущість у виникненні кардіоаскулярних подій у хворих на множинну мієлому після досягнення ремісії.

Мета роботи

Виявлення прогностичної значущості Р-селектину у виникненні кардіоаскулярних подій, виживаності пацієнтів із множинною мієломою в повній або частковій ремісії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 97 хворих на ММ з повною або частковою ремісією. Підтвердження діагнозу та лікування множинної мієломи здійснили за клінічними протоколами [12].

Під час роботи чітко дотримувалися всіх вимог до здійснення клінічних досліджень згідно з Гельсінською декларацією прав людини (1964), Конференцією з гармонізації належної клінічної практики (GCP–ICH), Конвенцією Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини, Конвенцією про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження, керувалися законодавством України.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Діагноз і стадіювання ММ визначили за клінічними протоколами [12]. Хворих, які взяли участь у дослідженні, поділили на групи залежно виникнення кардіоаскулярних подій протягом періоду спостереження.

Добовий моніторинг електрокардіограми здійснили за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна) [13]. Під час аналізу тривалої варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри, рекомендовані Комітетом експертів Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів [14].

Зразки крові для визначення рівня Р-селектину брали вранці (7:00–8:00) у попередньо охолоджені силіконові пробірки, надалі центрифугували зі швидкістю 6000 об/хв протягом 15 хв. Після цього плазму крові заморожували та зберігали за температури не вище ніж -35°C . Рівень Р-селектину визначили, використавши набори eBioscience (BenderMedSystems), кат. № BMS.219-4.

Характеристика пацієнтів наведена у таблиці 1.

Клінічні візити здійснювали кожен місяць протягом 1 року після залучення в дослідження. Фіксували кардіоаскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, смерть унаслідок будь-якої причини; смерть

через кардіоваскулярну причину, коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), госпіталізацію внаслідок кардіоваскулярної причини; вперше встановлену серцеву недостатність, прогресію ММ. Інсульти підтверджені під час комп'ютерної томографії.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали медіану й квартилі розподілу. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками застосовували безперервний непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Вітні. Для аналізу таблиць спряженості 2×2 використали двобічний точний критерій Фішера та критерій χ^2 . Потенційні фактори (вік, стать, тютюнокуріння, систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), Р-селектин, глюкоза, холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, креатинін, HbA1c), що можуть бути пов'язані з кардіоваскулярними подіями, визначали спочатку за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA), надалі – за допомогою мультіваріантного регресійного аналізу. При $p < 0,05$ різницю показників визначали як статистично значущу.

Результати

За період спостереження у 25 хворих виявили прогресування множинної мієломи, 5 осіб вибули з дослідження у зв'язку з відсутністю на черговому візиті. Проналізували показники 67 пацієнтів, які залишилися в дослідженні. У 18 (26,9 %) із цих хворих зафіксували 36 кардіоваскулярних подій: 2 смерті з кардіоваскулярної причини, 16 кардіальних аритмій, 3 кардіальні ішемічні події, 1 інсульт, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 10 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Зафіксували 2 смерті, що не пов'язані з серцево-судинними патологіями.

Усі пацієнти з артеріальною гіпертензією отримали лікування, враховуючи рекомендації щодо модифікації дієти, стилю життя, приймання препаратів: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністів рецепторів до ангіотензину II (АРАІІ), ацетилсаліцилової кислоти та інших антиагрегантів, статинів. Метформін призначили пацієнтові з цукровим діабетом 2 типу (із групи хворих із кардіоваскулярними подіями), в інших випадках рівень глюкози контролювали дотриманням дієти та модифікацією стилю життя. Оскільки ознаки серцевої недостатності виявили в групі хворих із кардіоваскулярними подіями, у них частіше застосовували ІАПФ, АРАІІ, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики.

Не виявили вірогідну різницю між когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнокуріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, ожиріння) (табл. 1).

Для оцінювання вегетативної регуляції застосовували холтеровське моніторування з визначенням варіабельно-

сті серцевого ритму. Аналіз показників часового та спектрального аналізу вказує на порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Так, значення SDNN у групі хворих із кардіоваскулярними подіями нижчі на 22,2 % ($p < 0,05$) порівняно з групою пацієнтів без кардіоваскулярних подій. Це свідчить про відмінності варіабельності серцевого ритму. Значення VLF у групі з кардіоваскулярними подіями нижче ($p < 0,01$) від показника групи без кардіоваскулярних подій.

Виявлене зниження абсолютної потужності і низько-частотних, і високочастотних компонентів свідчить про порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Зв'язки між спектральними компонентами складні та, враховуючи клінічні ознаки симпатичної активації, мали суперечливий характер, що може бути пов'язано зі зниженням чутливості синусового вузла до впливу вегетативної нервової системи.

Під час порівняння виявили: медіана Р-селектину у хворих із кардіоваскулярними подіями (87,57 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) = 51,12–114,89 нг/мл)) статистично достовірно вища, ніж у пацієнтів без кардіоваскулярних подій (58,24 нг/мл (95 % ДІ = 32,27–77,48 нг/мл)). Це свідчить про наявність взаємозв'язку та потребує детальнішого аналізу.

Здійснили аналіз впливу Р-селектину на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ММ залежно від традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань, наявності коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу в анамнезі.

Виявили, що середнє значення Р-селектину в усіх обстежених чоловіків статистично вірогідно не відрізнялось від показників жінок ($p = 0,741$). Під час аналізу окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями не виявили статистично достовірні відмінності залежно від статі.

Вірогідно відрізнялися значення рівня Р-селектину чоловіків без кардіоваскулярних подій від показників чоловіків із ними за період спостереження ($p = 0,019$), а також жінок без кардіоваскулярних подій від даних жінок із ними ($p = 0,042$); це є наслідком відмінностей рівня Р-селектину всіх хворих на ММ залежно від наявності кардіоваскулярних подій.

Рівні Р-селектину загалом у хворих різних вікових груп, пацієнтів без кардіоваскулярних подій і обстежених із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження, статистично вірогідно не відрізнялися.

Достовірно відрізнялися рівні Р-селектину у хворих віком 56 років і більше з кардіоваскулярними подіями ($p = 0,009$); це наслідок відмінностей значень Р-селектину всіх хворих залежно від кардіоваскулярних подій. Серед пацієнтів віком менше ніж 45 років і 45–55 років не виявили відмінності залежно від виникнення кардіоваскулярних подій.

Наведено дані щодо вмісту Р-селектину у хворих на ММ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями залежно від

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група без кардіоваскулярних подій (n = 49)	Група з кардіоваскулярними подіями (n = 18)	p
Вік, роки	59,21 [48,16; 68,32]	61,00 [52,12; 69,81]	>0,05
Чоловіки, n (%)	21 (42,9)	9 (50,0)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	6 (12,3)	4 (22,2)	>0,05
Дисліпідемія, n (%)	27 (55,1)	11 (61,1)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (5,5)	>0,05
ІМТ, кг/м ²	26,74 [25,69; 27,79]	27,40 [25,82; 28,98]	>0,05
Ожиріння, n (%)	5 (10,2)	3 (16,7)	>0,05
Надлишкова маса тіла, n (%)	13 (26,5)	5 (27,7)	>0,05
Схильність до тютюнокуріння, n (%)	2 (4,1)	1 (5,6)	>0,05
Коронавірусна хвороба (COVID-19) тяжкого перебігу в анамнезі	14 (28,6)	11 (61,1)	<0,05
ЧСС, уд./хв	80,56 [70,22; 90,58]	79,43 [68,3; 94,48]	>0,05
SDNN, мс	62,1 [50,4; 72,3]	48,3 [32,8; 59,6]	<0,05
VLF, мс ²	1271 [923; 1751]	930 [849; 1015]	<0,05
LF, мс ²	268 [209; 291]	219 [174; 268]	>0,05
HF, мс ²	189 [132; 234]	149 [94; 187]	>0,05

перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу. Середнє значення P-селектину у хворих на ММ після COVID-19 тяжкого перебігу дещо більше щодо показника пацієнтів із ММ без коронавірусної хвороби тяжкого перебігу в анамнезі ($p = 0,031$). Під час аналізу окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями також не виявили статистично значущих відмінностей залежно від наявності COVID-19-асоційованої пневмонії.

Результати вказують на прямий зв'язок між P-селектином і SDNN ($r = 0,44$, $p = 0,02$). Уніваріантний і мультиваріантний регресійні аналізи застосовували для розмежування двох когорт за допомогою біомаркера. Під час уніваріантного регресійного аналізу головними факторами, що незалежно пов'язані з кардіоваскулярними подіями, були P-селектин, SDNN. Мультиваріантний регресійний аналіз не визначив для P-селектину достатню прогностичну значущість, але протягом аналізу в групі пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу, визначили прогностичні властивості P-селектину як маркера кардіоваскулярних подій (відношення шансів (ВШ) = 1,11; 95 % ДІ = 1,06–1,17; $p = 0,03$) протягом 1 року спостереження. Цукровий діабет 2 типу, ожиріння, ФВ не мали предикторних властивостей.

Обговорення

Незважаючи на наявність міжнародних протоколів лікування множинної мієломи, визначають різницю за результатами лікування пацієнтів у межах великих досліджень. Ба більше, залишаються невизначеними фактори, що впливають на цю різницю. Виявили, що

частина пацієнтів із множинною мієломою мають високий кардіоваскулярний ризик у зв'язку міокардіальним стресом і фіброзом. Традиційне лікування, що призначають більшості пацієнтів із множинною мієломою, може погіршувати ендотеліальну функцію. У цьому аспекті перспективними вважають біологічні маркери кардіального механічного напруження.

Підвищення рівня циркулюючого P-селектину асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою. Прогностична потужність P-селектину вища в разі комбінації з наявністю в анамнезі коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу. Розглядаючи нові біомаркери, необхідно аналізувати покращення стратифікації ризику кумулятивних кардіоваскулярних подій на клінічній прогностичній моделі. Надалі треба здійснювати дослідження прогностичної значущості P-селектину в пацієнтів із множинною мієломою.

У нашому дослідженні показано, що P-селектин асоціювався з виникненням кардіоваскулярних подій, доволі сильним був зв'язок із клінічними і біохімічними ознаками серцевої недостатності. P-селектин може допомогти зі стратифікацією ризику виникнення серцевої недостатності у хворих на множинну мієлому. Результати нашого дослідження співвідносяться з високим ризиком, асоційованим із P-селектином, що виявлений у клінічному дослідженні TOPCAT: навіть на тлі історично потужних прогностичних маркерів (як-от ВНР), P-селектин незалежно асоціювався зі смертністю [15]. Імовірно, P-селектин бере участь у процесах запалення, ендотеліальної дисфункції та дисфункції мікросудинного оточення; це спричиняє його прогностичні властивості.

Висновки

1. Підвищення концентрації циркулюючого Р-селектину пов'язане зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому протягом 1 року ремісії.

2. У пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу, визначили прогностичні властивості Р-селектину як маркера кардіоваскулярних подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Самура Б. Б., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4311-1806](https://orcid.org/0000-0002-4311-1806)

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6584-4154](https://orcid.org/0000-0002-6584-4154)

Information about authors:

Panasenko M. O., PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Samura B. B., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rajkumar S. V. Treatment of multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011. Vol. 8, Iss. 8. P. 479-491. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.63>
- [2] Al-Kindi S. G., Oliveira G. H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Vol. 91, Iss. 1. P. 81-83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
- [3] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*. 2016. Vol. 43, Iss. 6. P. 676-681. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- [4] Austin P. C., Lee D. S., Fine J. P. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016. Vol. 133, Iss. 6. P. 601-609. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017719>
- [5] Smith B. A. H., Bertozzi C. R. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021. Vol. 20, Iss. 3. P. 217-243. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00093-1>
- [6] Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes / C. Grobler, S. C. Maphumulo, L. M. Grobbelaar et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 14. P. 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
- [7] Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies / C. S. P. Lam et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 30. P. 2780-2792. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy301>
- [8] Plasma P-selectin level is associated with severity of coronary heart disease in Chinese Han population / C. Song, G. Wu, S. Chang, L. Bie. *Journal of International Medical Research*. 2020. Vol. 48, Iss. 6. P. 030006051989643. <https://doi.org/10.1177/0300060519896437>
- [9] P-selectin (CD62P) and soluble TREM-like transcript-1 (sTLT-1) are associated with coronary artery disease: a case control study / L. Shen, T. Yang, K. Xia et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01663-2>

- [10] Lysophosphatidylcholine in phospholipase A2-modified LDL triggers secretion of angiopoietin 2 / S. D. Nguyen, E. A. Korhonen, M. B. Lorey et al. *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 327. P. 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.007>
- [11] The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism / C. N. Antonopoulos, G. S. Sfyroeras, J. D. Kakisis et al. *Thrombosis Research*. 2014. Vol. 133, Iss. 1. P. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014>
- [12] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома»: Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 710. URL : https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf
- [13] Краснов Л. А., Олейник В. П. Мониторирование и анализ ритма сердца. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине : учеб. пособие. Харьков : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н. Е. Жуковского «Харьк. авиац. ин-т», 2014. 84 с.
- [14] Целуйко В. Й., Радченко О. В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. *Ліки України*. 2018. № 3. С. 7-20. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3\(219\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3(219))
- [15] Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / J. A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75, Iss. 11. P. 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.069>

References

- [1] Rajkumar, S. V. (2011). Treatment of multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(8), 479-491. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.63>
- [2] Al-Kindi, S. G., & Oliveira, G. H. (2016). Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(1), 81-83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
- [3] Kazandjian, D. (2016). Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*, 43(6), 676-681. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- [4] Austin, P. C., Lee, D. S., & Fine, J. P. (2016). Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*, 133(6), 601-609. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017719>
- [5] Smith, B. A. H., & Bertozzi, C. R. (2021). The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 217-243. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00093-1>
- [6] Grobler, C., Maphumulo, S. C., Grobbelaar, L. M., Bredenkamp, J. C., Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Steenkamp, J., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2020). Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
- [7] Lam, C. S. P., Voors, A. A., de Boer, R. A., Solomon, S. D., & van Veldhuisen, D. J. (2018). Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *European Heart Journal*, 39(30), 2780-2792. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy301>
- [8] Song, C., Wu, G., Chang, S., & Bie, L. (2020). Plasma P-selectin level is associated with severity of coronary heart disease in Chinese Han population. *Journal of International Medical Research*, 48(6), 030006051989643. <https://doi.org/10.1177/0300060519896437>
- [9] Shen, L., Yang, T., Xia, K., Yan, Z., Tan, J., Li, L., Qin, Y., & Shi, W. (2020). P-selectin (CD62P) and soluble TREM-like transcript-1 (sTLT-1) are associated with coronary artery disease: a case control study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01663-2>
- [10] Nguyen, S. D., Korhonen, E. A., Lorey, M. B., Hakanpää, L., Mäyränpää, M. I., Kovanen, P. T., Saharinen, P., Alitalo, K., & Öörni, K. (2021). Lysophosphatidylcholine in phospholipase A2-modified LDL triggers secretion of angiopoietin 2. *Atherosclerosis*, 327, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.007>
- [11] Antonopoulos, C. N., Sfyroeras, G. S., Kakisis, J. D., Moulakakis, K. G., & Liapis, C. D. (2014). The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 133(1), 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2015, November 2). *Unifikovanyy klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Mnozhyhna mieloma"* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized),

- tertiary (highly specialized) medical care «Multiple myeloma» (No. 710)]. [in Ukrainian]. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf
- [13] Krasnov, L. A., & Oleinik, V. P. (2014). *Monitorirovanie i analiz ritma serdtsa. Tekhnicheskie sredstva elektronnoi i kompyuternoi diagnostiki v meditsine* [Monitoring and analysis of heart rhythm. Technical means of electronic and computer diagnostics in medicine]. Kharkov: Natsionalnyi aerokosmichnyi universytet im. M. E. Zhukovskoho «Kharkivskiy aviatsiyniy instytut». [in Russian].
- [14] Tseluyko, V. Y., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistyye zabolevaniya u onkologicheskikh bolnykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, (3), 7-20. [in Russian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3\(219\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3(219))
- [15] Chirinos, J. A., Orlenko, A., Zhao, L., Basso, M. D., Cvijic, M. E., Li, Z., Spires, T. E., Yarde, M., Wang, Z., Seiffert, D. A., Prenner, S., Zamani, P., Bhattacharya, P., Kumar, A., Margulies, K. B., Car, B. D., Gordon, D. A., Moore, J. H., & Cappola, T. P. (2020). Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.069>



Проблемні аспекти сучасної професійної підготовки магістрів фармації

Н. О. Ткаченко *1,A,B,C,D,F, Б. П. Громовик 2,A,C,E,F

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Мета роботи – аналіз процесу професійної підготовки магістрів фармації в сучасних реаліях для визначення проблемних питань і пошуку шляхів їх розв'язання.

Матеріали та методи. Під час роботи використали методи критичного аналізу, контент-аналізу, узагальнення й інтерпретації результатів. Матеріал для дослідження – правові акти щодо регулювання фармацевтичної освіти, дані Єдиної державної електронної бази з питань освіти, 34 освітньо-професійні програми (ОПП) підготовки магістра фармації 22 закладів вищої освіти (ЗВО) фармацевтичного спрямування.

Результати. Встановили наявність значної кількості ЗВО, що спричиняє високі витрати на одного здобувача освіти внаслідок невеликого студентського контингенту в більшості ЗВО, а також імовірність порушення ліцензійних вимог і низького рівня підготовки. Немає істотної економії витрат на підготовку, що виникає від масштабів діяльності, належного державного і громадського контролю за дотриманням ЗВО правових актів у сфері освіти і науки.

У результаті аналізу змісту ОПП виявили недотримання законодавства щодо нормативної й варіативної частин побудови освітнього процесу та істотне розмаїття освітніх компонент. Встановили наявність різних підходів до мінімальної кількості кредитів для цих компонент і проведення випускної атестації, що впливатиме на процес інтеграції випускників у міжнародне професійне середовище. У низці ЗВО виявили неналежний кваліфікаційний рівень науково-педагогічних працівників випускних кафедр і розробників ОПП.

Висновки. Підготовку фармацевтичних фахівців станом на 23.02.2022 р. здійснювали 78 ЗВО. Частка студентів заочної форми навчання серед майбутніх фахівців характеризувалася зростанням за рівнями освіти. Встановили істотні розбіжності в наскрізних ОПП, за якими нині здійснюється підготовка магістрів фармації. Запропонували шляхи розв'язання проблемних питань щодо удосконалення освітнього простору підготовки магістрів фармації.

Ключові слова: фармацевтичний фахівець, магістр фармації, заклад вищої освіти, освітня професійна програма, аналіз проблем.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 192–200

Problematic aspects of modern professional training of pharmacy masters

N. O. Tkachenko, B. P. Hromovik

The aim of the research is to analyze the process of professional training of pharmacy master's in modern realities to identify problematic issues and find ways to solve them.

Materials and methods. Critical analysis, content analysis, methods of generalization, and a combination of results were used in the work. Legal acts of the regulation of pharmaceutical education, data from the Unified State Database of education, 34 educational and professional programs for the preparation of pharmacy masters of 22 basic pharmaceutical institutions of higher education in the pharmaceutical direction were the material of the study.

Results. The presence of a significant number of institutions of higher education was found. It leads to high costs per student due to the large volumes of their contingents in most institutions, as well as the likelihood of a slight global shortage and a decrease in the level of qualification. At the same time, there were no significant savings in training costs, which arises from the scale of activities. In addition, there is no proper state and public control over compliance with the institutions of higher education legal acts in the field of education and science. Analysis of the content of educational and professional programs revealed non-compliance with the legislation on the normative and variable part of the construction of the educational process and a significant variety of educational components. The existence of different approaches to the minimum number of credits for these components and graduation certification has been found. It will affect

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/258457>

UDC 378.22:615.15].091.33

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.258457](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.258457)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 192–200

Key words: pharmaceutical specialist, Master of Pharmacy, higher education, educational professional program, problem analysis.

*E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Received: 20.05.2022 // Revised: 31.05.2022 // Accepted: 12.06.2022

the process of integration of graduates into the international professional environment. It was shown that in a number of the institutions of higher education there was an inadequate qualification level of scientific and pedagogical workers in graduate departments and developers of the educational and professional programs.

Conclusions. 78 institutions of higher education have been training pharmaceutical specialists on 23.02.2022. The proportion of part-time students among future specialists was characterized by an increase in the education level. Significant disagreements have been established among the cross-cutting educational and professional programs, according to which the training of Master of Pharmacy was carried out at the present stage. The ways of solving problematic issues of improving the educational space for the preparation of Master of Pharmacy were proposed.

Key words: pharmaceutical specialist, Master of Pharmacy, higher education, educational professional program, problem analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 192–200

В умовах складності світу, що поглиблюється, та глобальних соціально-економічних, науково-технічних і політичних змін, а саме війни росії проти України, підвищуються вимоги суспільства до професійної підготовки магістра фармації (МФ) як представника професії публічної довіри. Сучасний вектор такої підготовки передбачений законом України «Про вищу освіту» (2014 р.) [1], згідно з положеннями якого набір до лав студентів у 2016 р. відбувся за освітніми професійними програмами (ОПП), що самостійно створені кожним закладом вищої освіти (ЗВО).

У 2021 р. відбувся перший випуск здобувачів ступеня магістра в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація» за наскрізною ОПП. Цього п'ятирічного результату ЗВО фармацевтичного спрямування досягли у парадоксальних умовах, без затвердженого в установленому порядку стандарту вищої освіти за другим (магістерським) рівнем вищої освіти підготовки здобувачів ступеня магістра в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Нині постає низка питань, зокрема про те, хто вони – МФ, які здобували освіту в різних ЗВО; як працювали ці ЗВО і на що орієнтувалися у побудові освітнього процесу; наскільки проблемна адаптація МФ у практичній площині на післядипломному етапі професійного розвитку; чи зможуть вітчизняні МФ без проблем увійти у міжнародний простір фармації; які механізми чи заходи на всіх рівнях управління можуть виправити й покращити ситуацію.

Впродовж останніх років порушені питання в різних інтерпретаціях безперервно розробляли науковці й представники практичної фармації [2–8]. Втім нині фармацевтична спільнота так і не має ні освітнього, ні професійного стандарту МФ.

Мета роботи

Аналіз процесу професійної підготовки магістрів фармації в сучасних реаліях для визначення проблемних питань і пошуку шляхів їх розв'язання.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали методи критичного аналізу, контент-аналізу, узагальнення й інтерпретації результатів.

Матеріал для дослідження – нормативно-правові акти (НПА) щодо регулювання фармацевтичної освіти, дані Єдиної державної електронної бази з питань освіти та

Центру тестування при МОЗ України [9,10], доступні в онлайн режимі 34 ОПП за 2016–2021 рр. другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація, (освітня кваліфікація «МФ», професійна кваліфікація «фармацевт/провізор», «фармацевт/провізор-косметолог») 22 ЗВО фармацевтичного спрямування (Буковинського державного медичного університету (БДМУ), Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (ВНМУ), Волинського національного університету імені Лесі Українки (ВНУ), Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), Донецького національного медичного університету (ДНМУ), Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ), Київського медичного університету (КМУ), Київського міжнародного університету (КиМУ), Луганського державного медичного університету (ЛДМУ), Львівського медичного інституту (ЛМІ), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ), Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжигоцького (ЛНУВМБ), Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика (МКУ), Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ), Національного фармацевтичного університету (НФаУ), Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя (НДУ), Одеського національного медичного університету (ОНМУ), Одеського національного політехнічного університету (ОНПУ), Одеського національного університету імені І. І. Мечникова (ОНУ), Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (ТНМУ), Ужгородського національного університету (УжНУ)).

Результати

На першому етапі роботи з'ясували, що підготовку фармацевтичних фахівців станом на 23.02.2022 р. здійснювали 78 ЗВО: молодших бакалаврів – 45, бакалаврів – 20, МФ – 28 ЗВО.

Зазначимо, що Міжнародна фармацевтична федерація в «Інструкції для підтримки інтеграції фармацевтичних працівників – біженців з України. Підтримка освіти та професійного регулювання працівників в інших країнах» [11] навела 26 ЗВО, що готують фармацевтів, та лише 2 ЗВО, що випускають бакалаврів (фармацевтичних асистентів). У перелік ЗВО щодо підготовки МФ не по-

трапили ВНУ, Міжнародний гуманітарний університет і НДУ, помилково включена Академія післядипломної освіти управління охорони здоров'я «Українська медична асамблея».

Частка студентів заочної форми навчання серед майбутніх молодших бакалаврів становила 25,3 %, бакалаврів – 52,6 %, МФ – 58,8 %, тобто характеризувалася зростанням за рівнями освіти. Загалом заочно навчалися 49,2 % студентів.

На другому етапі роботи критично проаналізували 34 ОПП, доступні онлайн. Для детального аналізу обрали 23 останні версії ОПП, за якими здійснюється підготовка МФ, або проєкт ОПП, що перебувають у процесі громадського обговорення (табл. 1). Під час дослідження звертали увагу на структуру, наповнення, розробників і гарантів ОПП, компетентності та їхнє забезпечення, відповідність усім вимогам чинних НПА.

За даними, що наведені в таблиці 1, для усіх ОПП характерна єдина структура: титульна сторінка та сторінка узгодженості, передмова, профіль освітньої програми, перелік компонентів та обсяг кредитів ЄКТС, що необхідні для здобуття другого (магістерського) рівня вищої освіти, форма атестації здобувачів вищої освіти, матриця відповідності програмних компетентностей компонентам освітньої програми, матриця забезпечення програмних результатів навчання (ПРН) відповідними компонентами освітньої програми, вимоги до наявності

системи внутрішнього забезпечення якості вищої освіти, структурно-логічна схема ОПП, нормативні посилання. Проте є розбіжності в наповненні кожного структурного елемента ОПП.

Щодо титульної сторінки (табл. 2) є розбіжності за назвою ОПП: у 8 ОПП – «Фармація, промислова фармація», у 12 – «Фармація», у 2 – «Провізор».

Також ЗВО наводять лише загальну назву кваліфікації – «МФ», «Магістр фармації, промислової фармації» (МФПФ) або «МФПФ, провізор»; лише освітню кваліфікацію – «МФ» або «МФПФ, провізор»; поєднують освітню кваліфікацію «МФ» і професійну кваліфікацію «фармацевт/провізор» або «магістр фармації».

Ці розбіжності свідчать про відсутність розуміння низкою ЗВО питань про те, кого вони навчають, що вказувати у дипломі та додатку до нього, яка доля випускника за ОПП надалі в практичній фармації. Останнє запитання стає ще болючішим, коли мова йде про наповнення «Профілю освітньої програми, п. 4 «Придатність до працевлаштування».

Вивчення ОПП за критерієм «компетентності» дало підстави поділити їх на дві групи: 1 (8 ОП) – ОПП, у яких фахові компетентності (ФК) подано кластеризовано; 2 (15 ОП) – ОПП, у яких немає кластеризації. Увагу привернула програма ОНПУ, де серед кластерів ФК (4 спільні для всіх) наведено кластери «інноваційні компетентності» та «компетентності індивідуального вибору».

Таблиця 1. Характеристика ОПП із професійної підготовки МФ за наповненням освітніми компонентами (ОК) та обсягом кредитів ЄКТС

№ з/п	Скорочена назва ЗВО	Електронне посилання на ОПП	Нормативна частина		Вибіркова частина	
			кредити	кількість ОК	кредити	кількість ОК
1.	БДМУ	https://www.bsmu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/02/opp-226-farmacziya-2020-1.pdf (2020)	224 + 1 (АТ)	50 (ВП з ТЛ та ФХ)	75	Без поділу і назв
2.	ВНМУ	https://www.vnmu.edu.ua/освітньо-професійна-програма-«фармація-промислова-фармація» (2020) https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/OPP_farm_2022_proekt.pdf (проєкт)	261,5	51	38,5	12 ОК (практики) + ОК без назв
3.	ВНУ	https://vnu.edu.ua/sites/default/files/2021-01/3.%20ОПП_Фармація%2C%20пром.%20фармація.pdf (2018)	225	52	75	12 (у т. ч. ВП – 30)
4.	ДДМУ	https://drive.google.com/drive/folders/1XLP0ArEtLuSSa1i-5J5ac-gY5foJ5Ditl (2019)	225	41	75	69
5.	ДНМУ	https://dnmu.edu.ua/ru/osvitno-profesijna-programa-provizor-drugogo-magisterskogo-rivnya-vyshhoi-osvity-za-speczialnistyu-226-farmacziya-promyslova-farmacziya-galuzi-z-nan-22-ohorona-zdorov/ (2020)	224 + 1 (АТ)	51	75	52
6.	ЗДМУ	https://nmv.zsmu.edu.ua/upload/doc_nv/studentu/osvitni_program/op_farmacija.pdf (2021)	225	41	75	56
7.	ІФНМУ	https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/publicna_informaciya/osvitni_programi/opp/magister/OPP_Farm_programa.pdf (2020)	225	42	75	80
8.	КиМУ	https://kymu.edu.ua/upload/pdf_files/osvitno_profesijna_prohrama_farmatsiya_magistr_2019.pdf (2019)	216 + 6 (МР) + 3 (АТ)	45 + 4 практики (у т. ч. ВП – 12)	75	Без назв
9.	КМУ	https://kmu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/02/PharmOsvProgUkr_2.pdf (2020)	224 + 1 (АТ)	43 (у т. ч. ВП – 24)	75	68
10.	ЛДМУ	https://drive.google.com/file/d/1divf0AAgFp0kY1sRPEtHPuXSVd-DJxaFW/view (2020)	224 + 1 (АТ)	49	75	Без назв (у т. ч. ВП – 30)

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Скорочена назва ЗВО	Електронне посилання на ОПП	Нормативна частина		Вибіркова частина	
			кредити	кількість ОК	кредити	кількість ОК
11.	ЛМІ	https://medinstytut.lviv.ua/wp-content/uploads/2021/02/OPP-226-Farm-2019.pdf (2019)	221	49	79	33 (у т. ч. ВП – 30)
12.	ЛНМУ	https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/dept_nv_dept/03.%D0%9E%D1%81%D0%B2%D1%96%D1%82%D0%BD%D1%96.%D0%BF%D1%80%D0%B%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B8/02.%D0%9C%D0%B0%D0%B3%D1%96%D1%81%D1%82%D1%80/01.%20%D0%9E%D0%9F%D0%9F%202021%20%D1%80./04.%D0%9E%D0%9F%D0%9F%20226%20%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%B-C%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F%2C%20%D0%B-F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%81%D0%B-B%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B-C%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F.pdf (2021)	225	48	75	68 (у т. ч. ВП – 30)
13.	ЛНУВМБ	https://ivet.edu.ua/images/doc/navchalna_robota/osvitniProgramu/2020/zatverdzheno/OP_farmacia%20_2020.pdf (2020)	225	40 (у т. ч. ВП – 4, ПП – 8)	75	23, без назв
14.	МКУ	https://mku.edu.ua/wp-content/uploads/2022/03/OP_FARM_mag-Ukr.pdf (2021)	225	42 + 6 ПП (у т. ч. ВП – 24)	75	76
15.	НДУ	https://drive.google.com/file/d/1MZueX6ToKaafMWFVGvjuXUi9_HjB6mxCt/view (2019)	254+ 1 (АТ)	51	45	45
16.	НМУ	https://drive.google.com/file/d/1lfeJkYXcBbsWDcQif2RPRJ_pwO-PI_wQ/view (2019)	254+ 1 (АТ)	51	45	70
17.	НФаУ	https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2018/10/28-226_opp-farmacia_magistr_410-r_2021-25.05.pdf (2021)	188,5 + 33 (ВП) + 3 (МП)	31	75,5	Без назв
18.	ОНМУ	https://onmedu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/02/OPP-Farmacia-2020.pdf (2020)	224+ 1 (АТ)	47	75	2 блоки без назв
19.	ОНПУ	https://op.edu.ua/sites/default/files/files/opscans/2019_opp_226-provizor_mag_pzso.pdf (2019)	201+ 1 (АТ)	33	97+15 (інд. вибору)	48
20.	ОНУ	http://onu.edu.ua/pub/bank/userfiles/files/chem/proekt_zmin_226_farmaciya_magistr_2021.pdf (проект)	225	45 (у т. ч. ВП – 12)	78	82
21.	ТНМУ	https://drive.google.com/file/d/1wEE8xw6GTcVrg8adal0ijl-J1AeIPh8n/view (2020)	219	48	81	35 (у т. ч. ВП – 30)
22.	УжНУ	https://www.uzhnu.edu.ua/uk/infocentre/get/21136 (2020)	225	50	75	Без назв (у т. ч. ВП – 30)

Таблиця 2. Розбіжності у титульній сторінці та наповненні профілю ОПП

№ з/п	Скорочена назва ЗВО	Назва ОПП	Кваліфікація			Придатність до працевлаштування*	Клас-тери ФК	Форма атестації
			освітня	професійна	немає поділу			
1.	БДМУ	Фармація	МФ	фармацевт/ провізор		А + Б + (2224.2 провізор-токсиколог; 2224.2 провізор-гомеопат) + В	–	ЄДКІ + ПОІ
2.	ВНМУ	Фармація, промислова фармація	–	–	МФПФ	А + Б + (23157 лаборант (фармація) (код КП – 3228); 24427 фармацевт-інтерн (код КП – 3228); 2224.1 молодший науковий співробітник (фармація))	–	ЄДКІ + ОСПІ
3.	ВНУ	Фармація	–	–	МФ	Б + В	–	ЄДКІ + ПОІ
4.	ДДМУ	Фармація	МФ	МФ		А + В + (Фахівець здатний виконувати зазначену в ДК 003-95 професійну роботу і може займати відповідну первинну посаду: 2224.2 провізор; 2224.2 провізор-косметолог)	–	
5.	ДНМУ	Провізор	–	–	МФ	А + Б + (провізор-інтерн (код КП-3228), лаборант (фармація) (код КП-3228), 2224.2 провізор-токсиколог; 2224.2 провізор-гомеопат) + В + Г + (Клас 01.28. Вирощування прямих і ароматичних культур)	+	ЄДКІ + ПОІ

Продовження таблиці 2.

№ з/п	Скорочена назва ЗВО	Назва ОПП	Кваліфікація			Придатність до працевлаштування*	Клас-тери ФК	Форма атестації
			освітня	професійна	немає поділу			
6.	ЗДМУ	Фармація	МФ	фармацевт/провізор		A + B (із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства економіки України від 25 жовтня 2021 року N 810) + (2224.2 Фармацевт. 2224.2 Фармацевт клінічний. 2224.2 Фармацевт-аналітик. 2224.2 Фармацевт-косметолог. 2224.2 Фармацевт-токсиколог. 2224.1 молодший науковий співробітник (фармація). 2224.1 науковий співробітник (фармація). 2224.1 науковий співробітник-консультант (фармація). 1210.1 завідувач аптеки (аптечного закладу) + 1210.1 завідувач бази аптечної) + B + Г + Д + Секція G. Оптова та роздрібна торгівля; ремонт автотранспортних засобів і мотоциклів. Розділ 46 Оптова торгівля, крім торгівлі автотранспортними засобами та мотоциклами. Клас 47.75 Роздрібна торгівля косметичними товарами та туалетними принадлежностями у спеціалізованих магазинах. Секція P. Освіта. Розділ 85 Освіта. Група 85.4 Вища освіта. Клас 85.41 Фахова передвища освіта. Клас 85.42 Вища освіта)	+	ЄДКІ + ОСПІ та/або МР
7.	ІФНМУ	Фармація, промислова фармація	МФ	фармацевт/провізор		Після завершення навчання за ОПП фахівець здатний виконувати професійну роботу: провізор-інтерн (код КП – 3228); молодший науковий співробітник (фармація) (код КП – 2224.1); науковий співробітник (фармація) (код КП – 2224.1); викладач закладу вищої освіти (код КП – 2310.2); викладач-стажист (код КП 3340) + Г + Д + Секція G. Оптова та роздрібна торгівля; ремонт автотранспортних засобів і мотоциклів. Клас 47.75 Роздрібна торгівля косметичними товарами та туалетними принадлежностями у спеціалізованих магазинах. Секція P. Освіта Розділ 85 Освіта. Група 85.4 Вища освіта. Клас 85.41 Фахова передвища освіта. Клас 85.42 Вища освіта. Група 86.9 Інша діяльність у сфері охорони здоров'я)	+	ЄДКІ + ОСПІ та/або МР
8.	КиМУ	Фармація	–	–	МФПФ, провізор	A + B + (2224.2 провізор-токсиколог; 2224.2 провізор-гомеопат) + B	–	ЄДКІ + ОСПІ + МР
9.	КМУ	Фармація, промислова фармація	МФ	фармацевт/провізор		A + B + (2224.2 провізор-токсиколог; 2224.2 провізор-гомеопат) + B + Г + (01.28 Вирощування пряних, ароматичних і лікарських культур; 74.90 Інша професійна, наукова та технічна діяльність).	–	ЄДКІ + ОСПІ або МР
10.	ЛДМУ	Фармація	МФ	–		A + B + (2224.2 провізор-токсиколог; 2224.2 провізор-гомеопат)	–	ЄДКІ + ПОІ та/або МР
11.	ЛМІ	Провізор	–	–	МФПФ, провізор	A + B + (23157 лаборант (фармація) (код КП – 3228). 24427 провізор-інтерн (код КП – 3228). 224.2 провізор-токсиколог. 2224.2 провізор-гомеопат)	–	ЄДКІ + ОСПІ + МР
12.	ЛНМУ	Фармація, промислова фармація	МФ	фармацевт/провізор		Після завершення навчання за освітньо-професійною програмою магістра спеціальності «Фармація, промислова фармація» фахівець здатний виконувати професійну роботу за ДК 003-2010: 23157 лаборант (фармація) (код КП-3228). 24427 провізор (провізор-інтерн) (код КП-3228) + Г + Клас 01.28 Вирощування пряних, ароматичних і лікарських культур	+	ЄДКІ+ОСПІ + МР
13.	ЛНУВМБ	Фармація, промислова фармація	–	–	МФПФ	A, B + 1210.1 Завідувач аптеки (аптечного складу) + B + Г + 01.28 Вирощування пряних, ароматичних і лікарських культур	+	ЄДКІ + МР
14.	МКУ	Фармація, промислова фармація	МФ	фармацевт/провізор	МФ	A + B + (2224.2 провізор-токсиколог; 2224.2 провізор-гомеопат) + B + Г + 01.28 Вирощування пряних, ароматичних і лікарських культур	+	ЄДКІ + ОСПІ або МР
15.	НДУ	Фармація, промислова фармація	МФ	фармацевт/провізор		A + B + 2224.2 провізор-токсиколог + B + Г + 01.28 Вирощування пряних, ароматичних і лікарських культур + 74.90 Інша професійна, наукова та технічна діяльність	–	ЄДКІ + ОСПІ + МР

Продовження таблиці 2.

№ з/п	Скорочена назва ЗВО	Назва ОПП	Кваліфікація			Придатність до працевлаштування*	Клас-тери ФК	Форма атестації
			освітня	професійна	немає поділу			
16.	НМУ	Фармація	–	–	МФ	A + B + 2224.2 провізор-токсиколог ; 2224.2 провізор-гомеопат + B + Г + (01.28 Вирощування прямих, ароматичних і лікарських культур) + (Після закінчення навчання за освітньою програмою фахівець здатний виконувати професійну роботу: провізор-інтерн (код КП – 3228), лаборант (фармація) (код КП-3228))	–	ЄДКІ + ПОІ
17.	НФаУ	Фармація	МФ	фармацевт/провізор		A + B + (2224.2 провізор-токсиколог; 2224.1 молодший науковий співробітник (фармація); 2224.1 науковий співробітник (фармація); 2224.1 науковий співробітник-консультант (фармація); 1210.1 завідувач аптеки (аптечного закладу); 1210.1 завідувач бази аптечної) + B + Г + (01.28 Вирощування прямих, ароматичних і лікарських культур; 74.90 Інша професійна, наукова та технічна діяльність)	–	ЄДКІ + ОСПІ + МР
18.	ОНМУ	Фармація, промислова фармація	–	–	МФ	B + (2224.1 науковий співробітник (фармація); 2224.1 науковий співробітник консультант (фармація); 2224.2 провізор-токсиколог)	–	ЄДКІ+ОСПІ або МР
19.	ОНПУ	Фармація	МФПФ, провізор	–		Після підготовки магістр здатний виконувати зазначену в ДК 0032010 професійну роботу та може обіймати посади відповідно до професійних назв робіт та чинного законодавства + B	+	ЄДКІ + МР
20.	ОНУ	Фармація	МФПФ, провізор	–		B + (2224. 1 науковий співробітник (фармація). 2224.1 науковий співробітник – консультант (фармація). 2224.2 провізор-токсиколог. 2224.2 провізор-гомеопат) + B	–	ЄДКІ + ОСПІ або МР
21.	ТНМУ	Фармація	–	–	МФПФ	A + B + (Д + Клас 47.75 Роздрібна торгівля косметичними товарами та туалетними принадлежностями у спеціалізованих магазинах. Секція М. Професійна, наукова та технічна діяльність. Розділ 73. Рекламна діяльність і дослідження кон'юнктури ринку. 73.2 Дослідження кон'юнктури ринку та виявлення громадської думки) + (Крім того, він може виконувати професійну роботу за ДК 003:2010: 23157 лаборант (фармація) (код КП – 3228); 24427 провізор-інтерн (код КП – 3228))	–	ЄДКІ + ОСПІ або МР
22.	УжНУ	Фармація	–	–	МФПФ	A + B + (Науковий співробітник (фармація) (код КП – 2224.1))	+	ЄДКІ + ПОІ

A: після проходження первинної спеціалізації в інтернатурі за спеціальністю «Загальна фармація» фахівець здатний виконувати професійну роботу; **B:** фахівець здатний виконувати зазначену в ДК 003:2010 професійну роботу і може обіймати відповідну первинну посаду – 2224.2 провізор, 2224.2 провізор клінічний, 2224.2 провізор-аналітик, 2224.2 провізор-косметолог; **B:** може працювати на підприємствах хіміко-фармацевтичної промисловості, в судово-хімічних і токсикологічних лабораторіях, науково-дослідних інститутах, клінічних закладах охорони здоров'я, закладах вищої освіти і галузевих установах різних відомств, виконуючи професійні функції відповідно до посадових обов'язків; **Г:** випускник також підготовлений до роботи за КВЕД 009-2010 – клас 21.10 (Виробництво основних фармацевтичних продуктів), клас 21.20 (виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів), клас 46.46 (оптова торгівля фармацевтичними товарами), клас 47.73 (роздрібна торгівля фармацевтичними товарами в спеціалізованих магазинах), клас 47.74 (роздрібна торгівля медичними й ортопедичними товарами в спеціалізованих магазинах), клас 73.20 (дослідження кон'юнктури ринку та виявлення громадської думки), клас 86.90 (інша діяльність у сфері охорони здоров'я); **Д:** Секція С. Переробна промисловість: Розділ 20 Виробництво хімічних речовин і хімічної продукції. Група 20.4 Виробництво мила та мийних засобів, засобів для чищення та полірування, парфумних і косметичних засобів. Клас 20.42 Виробництво парфумних і косметичних засобів. Група 20.5 Виробництво іншої хімічної продукції. Клас 20.53 Виробництво ефірних олій.

Обговорення

Встановили чималу кількість ЗВО фармацевтичного спрямування, що, на нашу думку:

- спричиняє високі витрати на одного здобувача освіти внаслідок невеликого студентського контингенту в більшості ЗВО, а також імовірне порушення ліцензійних вимог і низький рівень підготовки фахівців;
- не сприяє істотній економії, що виникає від масштабів діяльності, коли число студентів перевищує 20 тис. осіб [12], а також належному державному та громадському

контролю за дотриманням ЗВО НПА у сфері освіти і науки, стандартів освітньої діяльності.

Деякі науковці, не з'ясувавши остаточно причини нестачі фармацевтичних кадрів в аптечних закладах, для запобігання їхньому впливу вважають за необхідне збільшити кількість ЗВО фармацевтичного спрямування [13]. Але вони не беруть до уваги, що кількість громадян України, які здобувають фармацевтичну освіту, протягом тривалого часу відносно стала [14]. Фармацевтичні фахівці, своєю чергою, не отримують бажаної матеріальної та

моральної задоволеності від роботи в аптечних закладах, а роботодавці на низькому рівні застосовують наявні форми заохочення за трудові досягнення. Це зумовлює розчарування фармацевтичних фахівців в обраній спеціальності, а отже високу плінність кадрів аж до залишення фаху [15]. Ба більше, в освітній сфері філософський закон взаємного переходу кількісних змін у якісні діє специфічно: кількість тут не завжди призводить до зміни якості, а дуже часто «вбиває» якість [16].

За даними дослідження [17], понад чверть викладачів випускних університетських кафедр не мають наукового ступеня, майже двадцята частина мають науковий ступінь не фармацевтичного спрямування. На посаді завідувача майже третини цих кафедр також працюють особи, які не мають наукового фармацевтичного ступеня. Ці фактори, на нашу думку, не сприяють розвитку фармацевтичної науки та належному рівню підготовки МФ.

Майже половина студентів ЗВО фармацевтичного спрямування функціонувала в освітньому середовищі з недостатнім або навіть без контролю самостійної роботи в міжсесійний період з боку викладачів ЗВО, нестачею часу для належного опанування необхідних практичних навичок, великим навантаженням студентів-заочників і заниженням вимог до них під час екзаменаційних сесій. Внаслідок цього рівень набутих результатів навчання у більшості студентів-заочників нижчий від студентів очної форми навчання, а в тих, які не працюють за фахом, він взагалі може бути поверхневим.

Наведені факти зумовлюють необхідність дієвого, відкритого державного та громадського регулювання розвитку національного освітнього фармацевтичного простору.

Результати аналізу структурного елементу «Перелік компонентів та обсяг кредитів ЄКТС, необхідних для здобуття другого (магістерського) рівня вищої освіти» показав: у деяких ОПП не дотримано НПА щодо нормативної та варіативної частини побудови освітнього процесу (перелік ОК) для здобувачів вищої освіти, а саме вимоги щодо здійснення здобувачем права вибору відповідно до розділу X статті 62 закону України «Про вищу освіту», п. 15 «Вибір навчальних дисциплін у межах, передбачених відповідною освітньою програмою та навчальним планом, в обсязі, що становить не менш як 25 відсотків загальної кількості кредитів ЄКТС, передбачених для даного рівня вищої освіти. При цьому здобувачі певного рівня вищої освіти мають право вибирати навчальні дисципліни, що пропонуються для інших рівнів вищої освіти, за погодженням з керівником відповідного факультету чи підрозділу».

Поглиблений внутрішньогруповий аналіз свідчить про істотне розмаїття ОК і нормативного, й варіативного характеру. Нормативна (обов'язкова) складова варіює в межах 30–52 навчальних дисциплін, що відповідає 186,5–261,5 кредиту. Варіативна частина в ОПП становить 38,5–97,0 кредиту ЄКТС. Порівняльний контент-аналіз цієї частини освітніх програм не вдалося здійснити, оскільки окремі ЗВО не надають перелік вибіркових дисциплін або назви вибіркових курсів.

Встановили різні підходи ЗВО щодо мінімальної кількості кредитів для ОК (навчальної дисципліни): 1 кредит (30 годин) для атестації в ОПП БДМУ, ДНМУ, КМУ, ЛДМУ, НМУ, НДУ, ОНМУ, ОНПУ; 0,5 кредиту для ОК «Цивільний захист», 1,5 кредиту для ОК «Безпека життєдіяльності», «Екстремальна медицина», «Етика та деонтологія у фармації», «Охорона праці та охорона праці у галузі» в ОПП ВНМУ. В останньому випадку для гаранта ОПП доцільно узгодити питання щодо виключення з нормативної частини таких ОК або взагалі з ОПП (враховуючи те, які ПРН і в якій кількості вони забезпечують).

Негативним фактом є наявність ОК «Виробнича фармацевтична практика за спеціалізацією» (30 кредитів) серед вибіркової частини ОПП ВНУ, ЛДМУ, ЛМІ, УжНУ, ТНМУ. Як ЗВО забезпечити практичну підготовку здобувачу вищої освіти, якщо здобувач скористається правом вибору та віддасть перевагу іншій ОК?

Щодо наповнення розділу «Форма атестації здобувачів вищої освіти», розрізняють кілька підходів до здійснення випускної атестації: 1 – формула «ЄДКІ + ПОІ (ОСПІ); 2 – формула «ЄДКІ + ОСПІ та/або кваліфікаційна (магістерська) робота» (МР); 3 – формула «ЄДКІ + ОСПІ + МР»; 4 – формула «ЄДКІ + МР».

Наявність різних підходів до організації й здійснення випускної атестації зумовлена автономією ЗВО та не суперечить чинним НПА, але впливає на процес інтеграції випускників у міжнародне фармацевтичне середовище.

У контексті якості ОПП визначили важливий суб'єкт організації освітнього процесу – гарант освітньої програми [18]. Аналіз показав, що в розробленні ОПП ОНУ не брали участь представники фармації, а лише доктор і кандидати біологічних, хімічних наук; МКУ – більшість групи розробників становили доктор і кандидати медичних наук; в ОПП ОНПУ і ЛМІ взагалі немає інформації щодо її розробників.

З погляду комунітарної соціальної відповідальності фармації для розв'язання проблемних питань, що наведені, й удосконалення якості професійної підготовки МФ доцільним є:

1. фармацевтичній спільноті терміново треба порушити питання щодо затвердження стандарту вищої освіти за другим (магістерським) рівнем вищої освіти підготовки здобувачів ступеня магістра в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», а також професійного стандарту «Фармацевт». Необхідно з'ясувати й узгодити питання, що мають найбільші розбіжності в академічній спільноті та практичній фармації. Держава, своєю чергою, має виконати свою частину зобов'язань щодо забезпечення якісної підготовки фахівців соціально значущих і регульованих галузей, до яких належить фармація. Зокрема, треба сформулювати оптимальну і спроможну освітню мережу, стандартизувати освітню діяльність, а саме вимоги до кадрового складу випускних кафедр;

2. академічній спільноті, що залучена до підготовки МФ, треба порушити питання щодо уніфікації процесу

розроблення ОПП другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація, (освітня кваліфікація «МФ», професійна кваліфікація «фармацевт/провізор», «фармацевт/провізор – косметолог» тощо). Уваги заслуговує мінімальна кількість і перелік обов'язкових ОК. Необхідно звертати увагу на те, які фахові компетентності та в якій кількості вони формують, а також яку кількість ПРН забезпечують. У цьому контексті актуалізується питання щодо самоорганізації та саморегулювання фармацевтичної академічної спільноти зокрема та фармацевтичної спільноти загалом.

Висновки

1. З'ясовано, що підготовку фармацевтичних фахівців станом на 23.02.2022 р. здійснювали 78 ЗВО: молодших бакалаврів – 45, бакалаврів – 20, МФ – 28 ЗВО. Частка студентів заочної форми навчання серед майбутніх молодших бакалаврів становила 25,3 %, бакалаврів – 52,6 %, МФ – 58,8 %, тобто характеризувалася зростанням за рівнями освіти. Загалом заочно навчалися 49,2 % студентів.

2. Виявили істотні розбіжності в наскрізних ОПП, за якими нині здійснюється підготовка МФ ЗВО фармацевтичного спрямування. Зокрема це стосується таких структурних елементів, як титульна сторінка й сторінка узгодженості, передмова, профіль освітньої програми, перелік компонентів та обсяг кредитів ЄКТС, необхідних для здобуття другого (магістерського) рівня вищої освіти, форма атестації здобувачів вищої освіти, матриця відповідності програмних компетентностей компонентам освітньої програми, матриця забезпечення ПРН відповідними компонентами ОП.

3. Запропонували шляхи розв'язання проблемних питань щодо удосконалення освітнього простору підготовки МФ.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи затверджений наказом МОЗ України № 621 від 14.04.2022 р. перелік спеціалізацій підготовки здобувачів вищої освіти ступеня магістра за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», перспективи досліджень вбачаються у подальшому аналізі ОПП ЗВО фармацевтичного спрямування та змін, яких вони зазнають.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Подяка

Автори вдячні Збройним Силам України за можливість працювати і публікуватися.

Відомості про авторів:

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6459-6021](https://orcid.org/0000-0002-6459-6021)

Information about authors:

Tkachenko N. O., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hromovik B. P., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Про вищу освіту: закон України від 01.07.14 р. № 1556-VII. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Text>
- [2] Сучасний стан створення стандартів вищої фармацевтичної освіти на основі компетентнісного підходу / В. П. Черних, А. А. Котвіцька, С. В. Огарь, Л. М. Віннік. *Медична освіта*. 2015. № 2. С. 55-56.
- [3] У ТДМУ відбулася XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання якості медичної освіти» // *Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*. URL : <https://www.tdmu.edu.ua/2016/05/15/u-tdmu-vidbulasya-xiii-vseukrayinska-naukovo-praktychna-konferentsiya-z-mizhnarodnoyu-uchastyu-aktualni-pytannya-yakosti-medychnoyi-osvity>
- [4] Tkachenko N. O., Hromovik B. P. Modern Professional Pharmaceutical Education Of Ukraine In The Context Of Social Responsibility. *RJPBCS*. 2018. Vol. 9, Iss. 4. P. 778-783. [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(4\)/1081.pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(4)/1081.pdf)
- [5] Убогов С. Болючі проблеми вітчизняної фармацевтичної освіти: крик душі викладача. *Еженедельник Аптека*. 2020. № 44. URL : <https://www.apteka.ua/article/572505>
- [6] Креміню Ю. І., Громовик Б. П. Дослідження взаємозв'язку освітньо-професійних програм закладів вищої фармацевтичної освіти України із концепцією «фармацевт десяти зірок». *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 5. С. 27-36. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.03>
- [7] Клімов О. Інтернатура провізорів – продовження імітації навчального процесу, за який ще й необхідно платити. *Еженедельник Аптека* 2021. № 5. URL : <https://www.apteka.ua/article/582868>
- [8] Котвіцька А. А. Проблемні питання фармацевтичної освіти в Україні. *Еженедельник Аптека*. 2021. № 10. URL : <https://www.apteka.ua/article/587425>
- [9] Єдина державна електронна база з питань освіти. URL : <https://registry.edbo.gov.ua/search/>
- [10] Аналітичні довідки та звіти // *Центр тестування при МОЗ України*. URL : <https://www.testcentr.org.ua/uk/ispyty/dokumenty-i-materialy/analitichni-dovidky>
- [11] Guidance to facilitate the integration of the refugee pharmacy workforce from Ukraine. *Support for education and professional regulation of the workforce in other countries*. International Pharmaceutical Federation, 2022. URL : <https://www.fip.org/files/content/Ukraine/GUIDAN1.PDF>
- [12] Романовський О. О. *Феномен підприємництва в університетах*. Вінниця : Нова книга, 2012. 504 с.
- [13] Бонещкий О. О., Новікевич О. Т., Грицина М. Р. Управління затребуваністю фармацевтичних кадрів в Україні. *Інтернаука. Серія: "Економічні науки"*. 2022. № 1. <https://doi.org/10.25313/2520-2294-2022-1-7875>
- [14] *Кадрові ресурси системи охорони здоров'я в Україні. Ситуаційний аналіз* / Д. Богдан, А. Бойко, А. Василькова та ін. Київ, 2019. 133 с. URL : <https://www.skeptic.in.ua/wp-content/uploads/HRH-situational-analysis-2019.pdf>
- [15] Громовик Б. П., Креміню Ю. І. Дослідження задоволеності фармацевтичних фахівців матеріальною та моральною стороною роботи. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26, № 2-3. С. 89-93. <https://doi.org/10.25040/aml2020.02-03.089>
- [16] Громовий В. В. *100 запитань та відповідей щодо проектування внутрішньої системи забезпечення якості освіти* : практико-орієнтований посібник. Київ, 2020. 77 с.
- [17] Громовик Б. П. Вебметричний аналіз фахового рівня викладачів випускових кафедр закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. пр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (вересень 28-29, 2018). Львів : Ліга – Прес, 2018. С. 56-58.
- [18] Єременко О., Бутенко А. Правовий статус, професійний та демографічний портрет гаранта освітньої програми. *Право України*. 2021. № 2. С. 171-185.

References

- [1] Verkhovna Rada of Ukraine. (2014, July 1). *Pro vyshchu osvitu* [On Higher Education (No. 1556-VII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Text>
- [2] Chernykh, V. P., Kotvitska, A. A., Ohar, S. V., & Vinnik, L. M. (2015). Suchasnyi stan stvorennia standartiv vyshchoi farmatsevtichnoi osvity na osnovi kompetentisnoho pidkhodu [The current state of creating standards of higher pharmaceutical education based on the competence approach]. *Medychna osvita*, (2), 55-56. [in Ukrainian].
- [3] I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. (2022). *U TDMU vidbulasia XIII Vseukrainska naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu "Aktualni pytannia yakosti medychnoi osvity"* [13th All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation «Topical issues of quality of medical education» took place in TSMU]. <https://www.tdmu.edu.ua/2016/05/15/u-tdmu-vidbulasya-xiii-vseukrainska-naukovo-praktychna-konferentsiia-z-mizhnarodnoyu-uchastiu-aktualni-pytannia-yakosti-medychnoi-osvity>
- [4] Tkachenko, N. O., & Hromovyk, B. P. (2018). Modern Professional Pharmaceutical Education of Ukraine in the Context of Social Responsibility. *RJPBCS*, 9(4), 778-783. [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(4\)/1108.pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(4)/1108.pdf)
- [5] Ubohov, S. (2020). Boliuchi problemy vitchyznianoi farmatsevtichnoi osvity: kryk dushi vykladacha [Painful problems of domestic pharmaceutical education: the cry of the teacher's soul]. *Ezhenedelnik Apteka*, (44). [in Ukrainian]. <https://www.apteka.ua/article/572505>
- [6] Kremin, Y. I., & Hromovyk, B. P. (2021). Doslidzhennia vzaiemozv'язku osvitno-profesiinykh program zakladiv vyshchoi farmatsevtichnoi osvity Ukrainy iz kontseptsiiyeyu "farmatsevt desiaty zirok" [Research of the relationship between educational and professional programs of higher pharmaceutical education in Ukraine with the "Ten-star pharmacist" concept]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (5), 27-36. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.03>
- [7] Klimov, O. (2021). Internatura provizoriv – prodovzhennia imitatsii navchalnoho protsesu, za yakyi shche i neobkhidno platyty [The internship of pharmacists is a continuation of the imitation of the educational process, for which you still have to pay]. *Ezhenedelnik Apteka*, (5). [in Ukrainian]. <https://www.apteka.ua/article/582868>
- [8] Kotvitska, A. A. (2021). Problemni pytannia farmatsevtichnoi osvity v Ukraini [Problematic issues of pharmaceutical education in Ukraine]. *Ezhenedelnik Apteka*, (10). [in Ukrainian]. <https://www.apteka.ua/article/587425>
- [9] State Enterprise "Inforesurs" (2022). *Yedyna derzhavna elektronna baza z pytan osvity* [The only state electronic database on education]. [in Ukrainian]. <https://registry.edbo.gov.ua/search/>
- [10] The State Organization "Testing Board". (2022). *Analitychni dovidky ta zvyty* [Analytical references and reports]. *Tsentr testuvannia pry MOZ Ukrainy*. [in Ukrainian]. <https://www.testcentr.org.ua/uk/ispity/dokumenty-i-materialy/analitychni-dovidky>
- [11] Advancing Pharmacy Worldwide. (2022, May). *Guidance to facilitate the integration of the refugee pharmacy workforce from Ukraine. Support for education and professional regulation of the workforce in other countries*. International Pharmaceutical Federation. <https://www.fip.org/files/content/Ukraine/GUIDAN1.PDF>
- [12] Romanovskiy, O. O. (2012). *Fenomen pidpriemnytstva v universytetakh* [The phenomenon of entrepreneurship in universities]. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [13] Bonetskyi, O. O., Novikevych, O. T., & Hrytsyna, M. R. (2022). Upravlinnia zatrebuvanistiu farmatsevtichnykh kadrov v Ukraini [Managing the demand for pharmaceutical staff in Ukraine]. *Internauka. Seriya: "Ekonomichni nauky"*, (1). <https://doi.org/10.25313/2520-2294-2022-1-7875> [in Ukrainian].
- [14] Bohdan, D., Boiko, A., Vasyilkova, A., Vezhnovets, T., Zvinchuk, O., Latypov, A., Myroniuk, I., Nechosina, O., Nikolaiev, Ye., Odrynskyi, V., & Sereda, Yu. (2019). *Kadrovi resursy systemy okhorony zdorovia v Ukraini. Sytuatsiynyi analiz* [Human resources of the health care system in Ukraine. Situational analysis]. Kyiv. [in Ukrainian]. <https://www.skeptic.in.ua/wp-content/uploads/HRH-situational-analysis-2019.pdf>
- [15] Hromovyk, B. P., & Kremin, Yu. I. (2020). Doslidzhennia zadovolenosti farmatsevtichnykh fakhivtsiv materialnoiu ta moralnoiu storonoiu roboty [Research of satisfaction of pharmaceutical specialists with the material and moral side of work]. *Acta Medica Leopoliensia*, 26(2-3), 89-93. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.25040/aml2020.02-03.089>
- [16] Hromovyk, V. V. (2020). *100 zapytan ta vidpovidei shchodo proektuvannia vnutrishkilnoi systemy zabezpechennia yakosti osvity* [100 questions and answers on designing an in-school system of quality assurance of education]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [17] Hromovyk, B. P. (2018). Vebometrychnyi analiz fakhovoho rivnia vykladachiv vypuskovykh kafedr zakladiv vyshchoi osvity farmatsevtichnoho spriamuvannia [Webometric analysis of the professional level of teachers of graduating departments of institutions of higher education in the pharmaceutical field]. In *Zdobutky ta perspektyvy upravlinnia farmatsevtichnoiu systemoiu* (pp. 56-58). Lviv: Liha – Pres [in Ukrainian].
- [18] Yeremenko, O., & Butenko, A. (2021). Pravovyi status, profesiyni ta demografichniy portret haranta osvitnoi prohramy [Legal status, professional and demographic portrait of the guarantor of the educational program]. *Pravo Ukrainy*, (2), 171-185. [in Ukrainian].



Понятійно-категоріальний апарат законодавства, яким визначається юридична відповідальність у фармацевтичній діяльності

О. Г. Алексєєв *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідження понятійно-категоріального апарату законодавства України, яким визначається юридична відповідальність у фармацевтичній діяльності, для вдосконалення механізмів державного контролю за обігом лікарських засобів.

Матеріали та методи. Матеріал для дослідження – низка законодавчих терміносполучень, а також судова практика у справах притягнення до відповідальності порушників фармацевтичного законодавства. Протягом роботи використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати. Фармацевтична діяльність – одна з галузей у сфері охорони здоров'я, що здійснюється шляхом провадження ліцензованої господарської діяльності суб'єктами господарювання та професійної діяльності не суб'єктами господарювання (фармацевтичними працівниками). Комплексний характер такої діяльності визначає встановлення державою на законодавчому рівні різних видів юридичної відповідальності: кримінальної, адміністративної, цивільно-правової та дисциплінарної.

Висновки. Юридичній відповідальності у фармацевтичній діяльності притаманна певна термінологічна неузгодженість і безсистемний характер, що визначають як відсутність тлумачення таких терміносполучень: фармацевтична діяльність (її види і напрями), фармацевтична допомога, фармацевтична опіка, фармацевтична послуга; суб'єкт фармацевтичної діяльності (з визначенням категорій осіб із відповідним правовим статусом). Понятійно-категоріальний апарат законодавства, що регулює фармацевтичну діяльність, потребує уніфікації, оскільки розбалансованість законодавчої термінології спричиняє недостатність і неузгодженість і в понятійному розумінні інституту юридичної відповідальності, і під час притягнення учасників фармацевтичної діяльності до визначеної законом юридичної відповідальності в разі вчинення останніми відповідних правопорушень.

Ключові слова: фармацевтичне законодавство, фармацевтична галузь, фармацевтична діяльність, фармацевтична сфера, фармація, юридична відповідальність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 201–207

Conceptual and category apparatus of legislation, what determines legal responsibility in pharmaceutical activity

O. H. Aleksieiev

The aim of the work – is to study the conceptual and categorical apparatus of the legislation of Ukraine, which determines the legal responsibility in pharmaceutical activities.

Materials and methods. The study is based on a number of legislative terms and case law in cases of prosecuting violators of pharmaceutical legislation. During the work, we used methods of information retrieval, analysis, systematization, and generalization.

Results. It is established that pharmaceutical activity is one of the branches in the field of health care, which is carried out by conducting licensed economic activities by economic entities and professional activities by non-economic entities – pharmaceutical workers. The complex nature of such activities determines the establishment by the state at the legislative level of various types of legal liability: criminal, administrative, civil, and disciplinary.

Conclusions. Legal responsibility in pharmaceutical activity is characterized by a certain terminological inconsistency and unsystematic nature, which is manifested in the lack of disclosure of the meanings of such terms as pharmaceutical activity (its types and directions), pharmaceutical care, pharmaceutical service; subject of pharmaceutical activity (with the separation of categories of persons with appropriate legal status). The conceptual and categorical apparatus of legislation governing pharmaceutical activities needs urgent unification, as the imbalance of legislative terminology results in inadequacy and inconsistency both in the conceptual sense of the institution of legal responsibility and in bringing participants of pharmaceutical activity to legal responsibility for relevant offenses.

Key words: pharmacy legislation, pharmaceutical industry, pharmaceutical activity, pharmaceutical sector, pharmacy, legal liability.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 201–207

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/255817>

UDC 340.113+340.132]:347.56:615.15:614.27

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.255817](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.255817)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 201–207

Key words: pharmacy legislation, pharmaceutical industry, pharmaceutical activity, pharmaceutical sector, pharmacy, legal liability.

*E-mail: agagroup@ukr.net

Received: 08.05.2022 // Revised: 06.06.2022 // Accepted: 13.06.2022

Наукове пізнання правових явищ на теоретичному рівні юридична наука здійснює за допомогою різних форм абстрактного мислення. Правова дійсність обчислюється загальною теорією права як фундаментальною, методологічною та абстрактною наукою за допомогою понятійно-категоріального апарату з використанням світоглядних (філософських), загальнонаукових методів, методу юридичної науки та спеціальнонаукових юридичних методів. Специфіка наукового підходу, що використаний під час дослідження, відрізняється від загальноприйнятої філософсько-правової традиції вітчизняної юридичної науки, а отже потребує певних роз'яснень методологічного характеру.

Класичний формально-логічний підхід ґрунтується на дворівневому розумінні права: на рівні мови – юридичних термінів; на рівні логіки – дефініцій (значень) юридичних термінів. Розроблення цього підходу призвело до формування наукового напрямку – юридичної техніки як розділу теорії права, що займається вивченням правил побудови нормативно-правових актів і їхньої реалізації. Юридичне поняття ми розуміємо в єдності терміну та дефініції (означення), тобто так, що останні виступають елементами поняття як цілого. При цьому розрізняємо філософські категорії та наукові поняття юридичної науки за рівнем теоретичного узагальнення явищ, що вони позначають.

Для подання або роз'яснення відомих наукових знань, якими окреслюються властивості та надаються характеристики певних правових явищ, замість загальноживаного латинського терміну «дефініція» використовуємо питома український термін «означення». Його вживання зумовлене семантичним зв'язком із лексемою «ознака»: означення поняття дається на основі та з використанням його ознак. Ми не застосовуємо традиційний термін «визначення», оскільки він позначає також процес здобуття нових знань під час наукового пошуку.

Представники юридичної та фармацевтичної наук, як от О. Г. Алексєєв, С. В. Васильєв, Є. Г. Книш, Г. Л. Панфілова, О. В. Паровишник, І. М. Перцев, О. А. Рубан, В. І. Теремецький, О. С. Ховпун [1–8] тощо, у тому числі під час досліджень інституту юридичної відповідальності аналізували терміносполучення: фармацевтична галузь, фармацевтична діяльність, фармацевтична допомога, фармацевтична сфера, – а також термін фармація. Разом із тим, майже всі автори наголошують на недостатньо ефективній сучасній понятійно-термінологічній базі національної фармації, а це, своєю чергою, призводить до проявів порушень конституційного права громадян на забезпечення якісними, доступними та безпечними лікарськими засобами.

Усе це обґрунтовує мету і доцільність нашого дослідження.

Мета роботи

Дослідження понятійно-категоріального апарату законодавства України, яким визначається юридична відповідальність у фармацевтичній діяльності, для вдо-

сконалення механізмів державного контролю за обігом лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження

Матеріал дослідження – низка законодавчих терміносполучень, а також судова практика у справах притягнення до відповідальності порушників фармацевтичного законодавства. Протягом роботи використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати

Система правових понять і категорій, що несуть власний зміст у сфері юридичного знання, належить до основ методології юридичної науки. Узгоджені та взаємопов'язані системою поняття і категорії, необхідні для теоретичного дослідження явищ держави і права, О. Ф. Скакун називає «категоріально-понятійним апаратом». При цьому категорії правові (к. п.) визначає як «універсальні правові поняття, які є вищим рівнем наукового узагальнення як у галузевих юридичних науках, так і в юриспруденції загалом... К. п. – форма логічного мислення, в якій розкриваються внутрішні суттєві сторони і відношення правових явищ, об'єднуються поняття та юридичні ситуації, виходячи із загальних рис елементів, які їх складають» [9]. Ю. С. Шемшученко категорії права (к. п.) визначає як «...найзагальніші типові поняття, що вживаються у праві. Є засобами конструювання і розуміння права як системного утворення для регулювання суспільних відносин. До к. п. належать, зокрема, саме право, його галузі та інститути, поняття «закон», «законність», «законодавство», «правовий режим», «правовий статус», «правовідносини», «правосвідомість», «юридична відповідальність» тощо. Вони взаємопов'язані у межах системи права. К. п. як усталені поняття широко використовуються у нормотворчій діяльності і законодавстві. Через закони та інші нормативні акти правові категорії реалізуються у суспільній практиці. Вони є предметом вивчення загальної теорії права та галузевих юридичних наук» [10].

Терміни юриспруденції (т. ю.) О. Ф. Скакун визначає як «...слова або словосполучення, що мають конкретну сферу смислового використання та є найменуваннями певних юридичних понять. Т. ю. є ніби представниками юридичної науки та практики, оскільки утворюються з урахуванням їхніх досягнень. Вони слугують символами у нормотвірній діяльності, допомагаючи диференціювати поняття і категорії» [9].

Відповідальність юридичну (в. ю.) Ю. С. Шемшученко тлумачить як «вид соціальної відповідальності, сутність якої полягає в застосуванні до правопорушників (фізичних та юридичних осіб) передбачених законодавством санкцій, що забезпечуються у примусовому порядку державою. В. ю. є правовідносини між державою в особі її органів (суду, спеціальних інспекцій тощо) і правопорушником, до якого застосовують юридичні санкції з

негативними для нього наслідками (позбавлення волі, штраф, відшкодування шкоди тощо)» [10].

Треба мати на увазі, що юридична відповідальність – не лише явище, це й правовий інститут, а правовий інститут, своєю чергою, – не тільки сукупність, але й система норм, між якими є органічний зв'язок чи взаємодія.

Отже, вивчаючи норму як частину та інтегруючи досліджені норми в єдине ціле, отримуємо нові знання про юридичну відповідальність у законодавстві тієї чи іншої держави.

Обговорення

На актуальності дослідження юридичної відповідальності у фармацевтичній діяльності на понятійному та термінологічному рівнях вже наголошували: «Базові та глибинні елементи юридичної відповідальності, загальнотеоретичні аспекти необхідно вивчати, зокрема за допомогою такого інструментарію, як термінологічний апарат. На нашу думку, саме система понять, що є та загально визнана у правовій науці, дає можливість здійснити ґрунтовний аналіз інституту відповідальності, виокреслити особливості її існування та регуляторного впливу на правовідносини, що виникають у фармацевтичній сфері» [11].

В Енциклопедичному тлумачному словнику фармацевтичних термінів фармацевтична діяльність тлумачиться як «узагальнене поняття науково-практичної діяльності системи охорони здоров'я, що охоплює лікознавство: освіту, управління, створення, вивчення, реєстрацію, стандартизацію та контроль якості, реалізацію, застосування фармацевтичних препаратів, розроблення обладнання тощо у сфері обігу на фармацевтичному ринку; керівництво фармацевтичними підприємствами та їх структурними підрозділами, надання фармацевтичних послуг» [12].

Із 25 досліджених чинних кодифікованих законодавчих актів України на позначення поняття «фармацевтична діяльність» лише у частині 1 статті 507 Цивільного кодексу України закріплено терміносполучення «діяльність, пов'язана з фармацевтичними продуктами». Також розділ X закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», викладений у редакції закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» від 3 грудня 2020 року № 1053-ІХ, який набрав чинності 31 грудня 2020 року та введений у дію 30 червня 2021 року, тепер має назву «Медична і фармацевтична діяльність, реабілітаційна допомога». Ще стаття 74, пункт «а» частини 1 статті 77 названого закону містять терміносполучення «фармацевтична діяльність», проте його значення не розкривається. У пункті «г» частини 1 статті 77 цього законодавчого акта також закріплене терміносполучення «фармацевтична наука і практика».

Статтею 78-1 названого закону для фармацевтичних працівників під час здійснення ними професійної діяльності встановлюється низка заборон. Так, фармацевтичні працівники не мають права:

1. Одержувати від суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво та/або реалізацію лікарських засо-

бів, медичних виробів (виробів медичного призначення), технічних та інших засобів реабілітації, їх представників неправомірну вигоду;

2. Одержувати від суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво та/або реалізацію лікарських засобів, медичних виробів (виробів медичного призначення), технічних та інших засобів реабілітації, їх представників зразки лікарських засобів, медичних виробів (виробів медичного призначення), технічних та інших засобів реабілітації для використання у професійній діяльності (крім випадків, пов'язаних з проведенням відповідно до договору клінічних досліджень лікарських засобів або клінічних випробувань медичних виробів (виробів медичного призначення), технічних та інших засобів реабілітації);

3. Рекламувати лікарські засоби, медичні вироби (вироби медичного призначення), технічні та інші засоби реабілітації, у тому числі виписувати лікарські засоби на бланках, що містять інформацію рекламного характеру, та зазначати виробників лікарських засобів (торговельні марки);

4. На вимогу споживача під час реалізації (відпуску) лікарського засобу не надавати інформацію або надавати недостовірну інформацію про наявність у цьому аптечному закладі лікарських засобів з такою самою діючою речовиною (за міжнародною непатентованою назвою), формою відпуску та дозуванням, зокрема приховувати інформацію про наявність таких лікарських засобів за нижчою ціною.

Стаття 80 закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» встановлює, що особи, винні у порушенні законодавства про охорону здоров'я, несуть цивільну, адміністративну або кримінальну відповідальність згідно з законодавством.

Також терміносполучення «фармацевтична діяльність» міститься у підпункті 10 пункту 4 «Положення про Міністерство охорони здоров'я України», що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90). Згідно з ним, МОЗ затверджує єдині кваліфікаційні вимоги до осіб, які провадять певні види медичної та фармацевтичної діяльності.

У законі України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 року № 123/96-ВР, який є основним нормативно-правовим актом, що регулює відносини в фармацевтичній діяльності, для позначення правовідносин, пов'язаних зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, прав та обов'язків підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноважень органів виконавчої влади та посадових осіб, використовують термін «сфера». Статтею 27 цього закону наведені види юридичної відповідальності, що несуть, згідно з законодавством, особи, винні в порушенні законодавства про лікарські засоби: дисциплінарна, адміністративна, цивільно-правова та кримінальна. Стратегія зовнішньоекономічної діяльності України, затверджена

указом Президента України від 26 серпня 2021 року № 448/2021, містить терміносполучення «фармацевтична сфера» (пункт 127), «сфера фармацевтики» (пункт 128), але їхнє значення не розкривається.

У Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки, що затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13 вересня 2010 № 769 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 березня 2013 року № 242), використані такі терміносполучення: фармацевтичний сектор галузі охорони здоров'я України, фармацевтична галузь, фармацевтична діяльність, фармацевтична допомога, фармацевтична практика, фармацевтична сфера, фармацевтичний ринок. Крім того, у цьому документі наголошено на необхідності встановлення на законодавчому рівні таких понять: фармацевтична практика, фармацевтична діяльність, фармацевтична допомога, фармацевтичне обслуговування. Позитивний елемент Концепції – пропозиція щодо розроблення електронного варіанта Фармацевтичної енциклопедії як довідкового гіпертекстового каталогу з пошуковою системою. У Державній стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року, що затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 року № 1022, використовують терміносполучення фармацевтичний ринок.

Частиною 1 ст. 3 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» передбачено здійснення заходів з охорони здоров'я як шляхом провадження певними суб'єктами господарської діяльності, так і професійної діяльності фармацевтичними працівниками. Статтею 17 цього закону встановлено, що провадження господарської діяльності в сфері охорони здоров'я, яка, згідно з законом, потребує ліцензування, дозволяється лише за наявності ліцензії. Відповідно до пункту 10 частини 1 статті 7 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності», «Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), що затвержені постановою Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 року № 929, діяльність із виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) є видом господарської діяльності. Отже, особливість фармацевтичної діяльності полягає у тому, що вона поєднує ознаки і соціально-орієнтованої, і господарської діяльності.

Згідно з КВЕД ДК 009:2010, що затверджений наказом Держспоживстандарту України від 11 жовтня 2010 року № 457 (зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства № 306 від 24 лютого 2020 року), видами економічної діяльності є:

1. Виробництво основних фармацевтичних продуктів і фармацевтичних препаратів (матеріалів) (клас 21);

2. Оптова торгівля фармацевтичними товарами (клас 46.46);

3. Роздрібна торгівля фармацевтичними товарами в спеціалізованих магазинах (клас 47.73).

Відповідно до частин 4, 5 статті 14-1 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я розробляє і затверджує центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я є також інші норми, правила та нормативи, передбачені законами, що регулюють діяльність у сфері охорони здоров'я. Так, у Стандарті фармацевтичної допомоги «Коронавірусна хвороба» (COVID-19)», що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 квітня 2020 року № 961, застосовано термін «фармацевтична допомога». У названому стандарті встановлено, що він поширюється на всіх юридичних осіб незалежно від їхньої організаційно-правової форми та форми власності, фізичних осіб-підприємців, які провадять господарську діяльність з роздрібною торгівлі лікарськими засобами та які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

Отже, комплексний аналіз чинних законодавчих актів України, що регулюють суспільні відносини з охорони здоров'я, дає підстави зробити висновок, що фармацевтична діяльність – одна з галузей у сфері охорони здоров'я, що здійснюється шляхом провадження: а) ліцензованої господарської діяльності суб'єктами господарювання; б) професійної діяльності не суб'єктами господарювання – фармацевтичними працівниками.

Відносини фармацевтичної діяльності мають комплексний характер і регулюються законодавчими нормами різної галузевої належності, зокрема й інституту юридичної відповідальності. У разі порушення встановлених законодавчими актами правил і стандартів здійснення фармацевтичної діяльності уповноважені державою органи й особи застосовують до правопорушників відповідні заходи відповідальності. Фармацевтична діяльність охоплює широке коло правовідносин, де вчиняються правопорушення, що зумовлює встановлення державою на законодавчому рівні різних видів юридичної відповідальності. Зазначимо, що кожний вид юридичної відповідальності має індивідуальний характер. У пункті 1.1. частини 1 резолютивної частини рішення Конституційного Суду України від 30 травня 2001 року № 7-рп/2001 у справі № 1-22/2001 зазначено, що положення пункту 22 частини першої статті 92 Конституції України треба розуміти так, що ним безпосередньо не встановлюються види юридичної відповідальності. За цим положенням, виключно закони України визначають засади цивільно-правової відповідальності, а також діяння, що є злочинами, адміністративними або дисциплінарними правопорушеннями, як підстави кримінальної, адміністративної, дисциплінарної відповідальності та відповідальність за такі діяння. Ці питання не можуть

бути предметом регулювання підзаконними нормативно-правовими актами.

Аналіз норм Кодексу України про адміністративні правопорушення (КУпАП), що закріплені в статтях 164 (про порушення порядку провадження господарської діяльності); 167 (про введення в обіг або реалізацію продукції, яка не відповідає вимогам стандартів); 170 (про недодержання стандартів при транспортуванні, зберіганні і використанні продукції (крім харчових продуктів); 188-9 (про невиконання законних вимог посадових осіб центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері стандартизації, метрології та метрологічної діяльності і технічного регулювання); 188-10 (про невиконання законних вимог посадових осіб центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів); 188-11 (невиконання постанов, розпоряджень, приписів, висновків, а також інших законних вимог посадових осіб органів державної санітарно-епідеміологічної служби, якими встановлюється адміністративна відповідальність за вчинення правопорушень у фармацевтичній діяльності), свідчить про суттєві законодавчі прогалини у визначенні спеціальних суб'єктів названих адміністративних правопорушень, зокрема вчинених у фармацевтичній діяльності. Необхідність конкретизації у КУпАП на термінологічному рівні спеціальних суб'єктів адміністративних правопорушень (посадових осіб, фізичних осіб-підприємців) зумовлена тим, що суб'єктний склад у цих статтях кодексу не збігається.

Законодавче регулювання кримінальної відповідальності за злочини, вчинені у фармацевтичній діяльності, встановлено у статтях Особливої частини Кримінального кодексу України (далі – КК): ст. 131 (Неналежне виконання професійних обов'язків, що спричинило зараження особи вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби); ст. 132 (Розголошення відомостей про проведення медичного огляду на виявлення зараження вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби); ст. 140 (Неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником); ст. 141 (Порушення прав пацієнта); ст. 227 (Умисне введення в обіг на ринку України (випуск на ринок України) небезпечної продукції); ст. 305–327 (про неналежне виконання професійних обов'язків, що спричинило зараження особи вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби; злочини у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів, інші злочини проти здоров'я населення (контрабанда, незаконний обіг і використання коштів від таких дій, незаконне виробництво, виготовлення, придбання, зберігання, перевезення, пересилання, збут, незаконне введення в організм, схилення до вживання, порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, фальсифікація лікарських засобів); ст. 366 (Складання, видача службовою особою завідомо неправдивих офіційних документів, внесення до офіцій-

них документів завідомо неправдивих відомостей, інше підроблення офіційних документів); ст. 369 (пропозиція, обіцянка або надання неправомірної вигоди службовій особі). Аналіз наведених складів злочинів показав, що учасники відносин у фармацевтичній діяльності виступають спеціальними суб'єктами, і вони не розмежовуються, виходячи з їхнього правового статусу [14].

Аналіз статей 305 і 321-1 КК України показує, що предметом злочину у них є фальсифіковані лікарські засоби, до яких належать і контрафактні лікарські засоби. Ба більше, у Концепції реалізації державної політики щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів, що схвалена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 3 квітня 2019 року № 301-р., поняття «фальсифікована продукція» та «контрафактна продукція» різняться. Відповідно до частини 1 статті 2 Закону України «Про лікарські засоби», терміносполучення «фальсифікований лікарський засіб» визначається як такий, що умисно промаркований неідентично (невідповідно) відомостям (одній або декільком з них) про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України; а також лікарський засіб, що умисно підроблений в інший спосіб і не відповідає відомостям (одній або декільком з них), у тому числі щодо складу, про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України.

Згідно з Національним стандартом № 4 «Оцінка майнових прав інтелектуальної власності», що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 3 жовтня 2007 року № 1185, терміносполучення «контрафактна продукція» визначається як продукція або примірник, які випускаються, відтворюються, публікуються, розповсюджуються, реалізуються тощо з порушенням майнових прав інтелектуальної власності. Отже, контрафактним є лікарський засіб, про який надана недостовірна інформація щодо комерційного (фірмового) найменування, торговельної марки (знаків для товарів і послуг) (стаття 420 Цивільного кодексу України). Серед останніх досліджень, у яких ґрунтовно проаналізовано поняття «фальсифікований лікарський засіб» та його термінологічне закріплення у вітчизняному законодавстві, необхідно назвати роботу І. А. Коваленка «Кримінальна відповідальність за фальсифікацію та обіг фальсифікованих лікарських засобів» (2017 р.) [13].

За джерелом виникнення цивільних прав та обов'язків розрізняють договірну та недоговірну цивільно-правову відповідальність. Договірна відповідальність настає за невиконання чи неналежне виконання стороною договору своїх обов'язків. Недоговірна (деліктна) відповідальність настає у випадках завдання шкоди, коли сторони не перебувають між собою у договірних відносинах. Підстави недоговірної відповідальності, порядок відшкодування шкоди, завданої каліцтвом, іншим ушкодженням здоров'я або смертю фізичної особи визначаються Главою 82 Цивільного кодексу України (далі – ЦК). Недоговірна відповідальність, на відміну від договірної, характеризується:

1) відходом у певних випадках від персоналізації відповідальності (відшкодування юридичною або фізичною

особою шкоди, завданої їхнім працівником чи іншою особою – стаття 1172 ЦК);

2) можливістю настання відповідальності без вини особи, яка її завдала (відшкодування шкоди, завданої сильнодіючими лікарськими засобами як джерелом підвищеної небезпеки – стаття 1187 ЦК);

3) імперативним характером законодавчих норм у частині визначення змісту та обсягу відшкодування шкоди, завданої каліцтвом, іншим ушкодженням здоров'я або смертю фізичної особи (стаття 1195 ЦК).

У фармацевтичній діяльності недоговірна відповідальність настає, наприклад, при порушенні здійснення фармацевтичної опіки над пацієнтом з боку фармацевтичного працівника (провізора, фармацевта). Так, розділом «Професіонали в галузі фармації» Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників (Випуск 78) «Охорона здоров'я», що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2002 року № 117 та погоджений Міністерством праці та соціальної політики України, встановлено обов'язок провізора забезпечувати належну фармацевтичну опіку хворих під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів, а розділом «Фахівці» визначено обов'язок фармацевта приймати і реалізовувати лікарські засоби, що, згідно з чинним законодавством, відпускаються без рецептів.

Терміносполучення «фармацевтична опіка» закріплено також у Галузевій програмі стандартизації медичної допомоги на період до 2020 року, що затверджена наказом МОЗ України від 16 вересня 2011 року № 597. Одним з її основних завдань є створення системи фармацевтичної опіки на долікарському етапі та первинному рівні медичної допомоги. Проте значення терміносполучення «фармацевтична опіка» у чинному законодавстві України не розкрито.

Висновки

1. Здійснене дослідження понятійно-категоріального апарату законодавства, яким визначається юридична відповідальність у фармацевтичній діяльності, свідчить про його термінологічну неузгодженість та безсистемний характер, що проявляється у відсутності тлумачення таких терміносполучень: фармацевтична діяльність (її види та напрями), фармацевтична допомога, фармацевтична опіка, фармацевтична послуга; суб'єкт фармацевтичної діяльності (з виокремленням категорій осіб із відповідним правовим статусом).

2. Понятійно-категоріальний апарат законодавства, що регулює фармацевтичну діяльність, потребує уніфікації, оскільки розбалансованість законодавчої термінології спричиняє недостатність і неузгодженість і в понятійному розумінні інституту юридичної відповідальності, і під час притягнення учасників фармацевтичної діяльності до визначеної законом юридичної відповідальності в разі вчинення останніми відповідних правопорушень.

Перспективи подальших досліджень. У статті розглянуто лише частину проблематики юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері. Продовження вивчення потре-

бує питання щодо імплементації норм міжнародного законодавства з питань запобігання порушенню правил обігу лікарських засобів у національне законодавство для належного забезпечення прав громадян на доступні та якісні лікарські засоби.

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:

Aleksiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Алексеев О. Г. Фармацевтичний сектор України: сучасний стан правового регулювання. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1. С. 115-121. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198185>
- [2] Алексеев О. Г. Цивільна відповідальність у фармацевтичній сфері. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2. С. 251-258. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234301>
- [3] Васильев С. В. Законодавче закріплення поняття «фармацевтична діяльність» як передумова підвищення ефективності державного управління у сфері обігу лікарських засобів. *Вісник Харківського національного університету внутрішніх справ*. 2011. № 4. С. 14-20.
- [4] Книш Є. Г., Алексеев О. Г. Напрями удосконалення термінологічних підходів до визначення «фармацевтична сфера» у контексті юридичної відповідальності учасників правовідносин, що виникають під час обігу лікарських засобів. *Запорізький медичний журнал*. 2013. № 5. С. 109-111.
- [5] Панфілова Г. Л. Фармацевтична допомога як історична, нормативно-правова та соціально-економічна категорія в системі охорони здоров'я і фармацевтичному забезпеченні населення. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 2. С. 89-97.
- [6] Паровишник О. Г. До питання правового регулювання фармацевтичної діяльності в Україні. *Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія Право*. 2018. Вип. 49, т. 2. С. 69-72.
- [7] Перцев І. М., Рубан О. М. Стан фармацевтичної термінології та правомірність статусу терміну «фармацевтичний препарат». *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 4. С. 18-23.
- [8] Теремецький І. В., Ховпун О. С. Сучасні понятійні інтерпретації терміна «фармація» як адміністративно-правової категорії. *Правокарпатський юридичний вісник*. 2020. Вип. 2. С. 121-124. [https://doi.org/10.32837/pyuv.v0i2\(31\).578](https://doi.org/10.32837/pyuv.v0i2(31).578)
- [9] Юридический научно-практический словарь-справочник: основные термины и понятия / авт.-сост. О. Ф. Скаку, Д. А. Бондаренко. Харьков: Эспада, 2007. 488 с.
- [10] Великий енциклопедичний юридичний словник / за ред. Ю. С. Шемшученка. Київ: ТОВ «Видавництво «Юридична думка», 2007. 992 с.
- [11] Алексеев О. Г. Суб'єкти та підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері України. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3. С. 346-349. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145258>
- [12] Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський / за ред. проф. В. П. Черниха. Вінниця: Нова книга, 2014. 824 с.
- [13] Коваленко І. А. Кримінальна відповідальність за фальсифікацію та обіг фальсифікованих лікарських засобів: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.08. Одеса, 2017. 257 с. URL: <http://dspace.onua.edu.ua/handle/11300/7802>

- [14] Кримінальний Кодекс України : закон України від 05.04.2001 № 2341-III. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/go/2341-14>

References

- [1] Aleksieiev, O. H. (2020). Farmatsevtichniy sektor Ukrainy: suchasnyi stan pravovoho rehuliuвання [Ukraine pharmaceutical sector: current state of legal regulation]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(1), 115-121. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198185>
- [2] Aleksieiev, O. H. (2021). Tsyvilna vidpovidalnist u farmatsevtichnii sferi [Civil liability in pharmacy]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(2), 251-258. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234301>
- [3] Vasyliev, S. V. (2011). Zakonodavche zakriplennia poniattia «farmatsevtichna diialnist» yak peredumova pidvyschennia efektyvnosti derzhavnogo upravlinnia u 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), 14-20. [in Ukrainian].
- [4] Knysh, E. G., & Alekseev, O. G. (2013). Napriamy udoskonalennia terminologichnykh pidkhodiv do vyznachennia "farmatsevtichna sfera" u konteksti yurydychnoi vidpovidalnosti uchasykiv pravovidnosyn, shcho vynykayut pid chas obihu likarskykh zasobiv [The directions of improvement of terminological approaches to definition "the pharmaceutical sphere" in a context of legal responsibility of participants of legal relationship who arise during a turn of medicines]. *Zaporozhye medical journal*, (5), 109-111. [in Ukrainian].
- [5] Panfilova, H. L. (2014). Farmatsevtichna dopomoha yak istorychna, normatyvno-pravova ta sotsialno-ekonomichna katehoriia v systemi okhorony zdorovia i farmatsevtichnomu zabezpechenni naselennia [Pharmaceutical care as a historical, normative-legal and socio-economic category in the health care system and pharmaceutical provision of the population]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 89-97. [in Ukrainian].
- [6] Parovyshnyk, O. H. (2018). Do pytannia pravovoho rehuliuвання farmatsevtichnoi diialnosti v Ukraini [On the issue of legal regulation of pharmaceutical activity in Ukraine]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho natsionalnoho universytetu. Seriya Pravo*, 49(2), 69-72. [in Ukrainian].
- [7] Percev, I. M., & Ruban, O. M. (2011). Stan farmatsevtichnoi terminologii ta pravomirnist statusu terminu "farmatsevtichniy preparat" [The state of pharmaceutical terminology and the legitimacy of the status of the term "pharmaceutical drug"]. *Farmatsevtichniy zhurnal*, (4), 18-23. [in Ukrainian].
- [8] Teremetskyi, V. I., Khovpun, O. S. (2020). Suchasni poniatiini interpretatsii termina «farmatsiia» yak administratyvno-pravovoi katehorii [Modern conceptual interpretations of the term « Pharmacia » as an administrative and legal category]. *Prykarpatskyi yurydychnyi visnyk*, (2), 121-124. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.32837/pyuv.v0i2\(31\).578](https://doi.org/10.32837/pyuv.v0i2(31).578)
- [9] Skakun, O. F., & Bondarenko, D. A. (2007). *Yuridicheskii nauchno-prakticheskii slovar-spravochnik : osnovnye terminy i ponyatiya* [Legal scientific and practical dictionary-reference book : basic terms and concepts]. Kharkov : Espada. [in Russian].
- [10] Shemshuchenko, Yu. S. (Ed.). (2007). *Velykyi entsyklopedychnyi yurydychnyi slovnyk* [Large encyclopedic legal dictionary]. Kyiv : Vydavnytstvo "Yurydychna dumka". [in Ukrainian].
- [11] Aleksieiev, O. H. (2018) Subiekty ta pidstavy yurydychnoi vidpovidalnosti u farmatsevtichnii sferi Ukrainy [Subjects and basis of legal responsibility in the pharmaceutical sphere of Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(3), 346-349. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145258>
- [12] Chernykh, V. P. (Ed.). (2014). *Entsyklopedychnyi tлумachnyi slovnyk farmatsevtichnykh terminiv: ukrainsko-latynsko-rosiisko-anhliiskyy* [Encyclopedic explanatory dictionary of pharmaceutical terms: Ukrainian-Latin-Russian-English]. Vinnytsia : Nova knyha. [in Ukrainian].
- [13] Kovalenko, I. A. (2017). *Kryminalna vidpovidalnist za falsyfikatsiiu ta obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv* (Dys. kand. yuryd. nauk) [Criminal liability for falsification and circulation of falsified medicines (PhD Dissertation)]. Natsionalnyi universytet "Odeska yurydychna akademiiia" Odesa. [in Ukrainian]. <http://dspace.onua.edu.ua/bitstream/handle/11300/7802>
- [14] Verkhovna Rada of Ukraine. (2001, April 5). *Kryminalnyi Kodeks Ukrainy* [The Criminal Code of Ukraine (No. 2341-III)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14#Text>



Сучасні підходи до моделювання когнітивних порушень в експерименті (огляд літератури)

Д. В. Тимофіїв ^{ID}*B,C,D,E, О. В. Ганчева ^{ID}A,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – огляд фахових літературних джерел з наукової бази даних PubMed переважно за останні 20 років з аналізом сучасного погляду на підходи до моделювання когнітивних порушень в експерименті.

Матеріали та методи. Здійснили огляд наукової літератури за останні 20 років. З'ясували, що відсутність необхідних знань про патогенез когнітивних порушень, наявність великої кількості факторів ризику цих станів і дотепер залишаються основною проблемою під час розроблення принципів ранньої діагностики та лікування. Аналіз відомостей фахової літератури показав, що нині розрізняють 2 групи експериментальних підходів до моделювання когнітивних порушень: на культурах клітин і моделі на тваринах.

Висновки. Крім клінічних і популяційних спостережень, важливим залишається експериментальне моделювання когнітивних розладів. Останніми роками проблема вибору адекватної моделі для дослідження когнітивних порушень, що є важливим клінічним проявом багатьох неврологічних захворювань (хвороб Альцгеймера та Паркінсона, черепно-мозкових травм, судинних, демієлінізуючих та інфекційних захворювань, метаболічних і гормональних порушень, нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи), набуває все більшої актуальності.

Вибір моделі та експериментального матеріалу – клітинні культури або тварини (від безхребетних до ссавців) – базується на чіткому розумінні дизайну дослідження та залежить від кінцевої мети, яку ставить перед собою дослідник.

Ключові слова: когнітивні порушення, моделювання, клітинні культури, тваринні моделі, щури.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 208–214

Current modeling approaches to experimental cognitive impairment (a literature review)

D. V. Tymofiiiv, O. V. Hancheva

The aim of the work is to review the professional literature sources from the scientific database PubMed mainly for the last 20 years analyzing the modern view on approaches to experimental modeling of cognitive impairment.

Materials and methods. A review of the scientific literature over the past 20 years was performed. The lack of requisite knowledge about the pathogenesis of cognitive impairment and the wide range of risk factors for these conditions continue to be major challenges in the development of guidelines on early diagnosis and treatment. The literary analysis suggests that all modeling approaches to experimental cognitive impairment are currently divided into two groups: cell culture and animal models.

Conclusions. Experimental modeling of cognitive impairment remains important in addition to clinical and population-based studies. In recent years, the problem of selecting an adequate model to study cognitive impairment, which is a central clinical manifestation of various neurological diseases (Alzheimer's and Parkinson's diseases, traumatic brain injury, vascular, demyelinating, and infectious diseases, metabolic aberrations and hormonal imbalance, neurodegenerative diseases of the central nervous system) is becoming increasingly relevant.

The choice of model and experimental material – animals or cultures (invertebrate and mammalian cells) is based on a clear understanding of the study design and depends on the ultimate goal of research.

Key words: cognition disorders, experimental model, cell cultures, animal models, rats.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 208–214

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259429>

UDC 616-092.4:[004.81:159.9]

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259429](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259429)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 208–214

Key words: cognition disorders, experimental model, cell cultures, animal models, rats.

*E-mail: dimatumofiiiv@gmail.com

Received: 30.04.2022 // Revised: 11.05.2022 // Accepted: 20.05.2022

Когнітивні порушення (КП) мають важливі наслідки для людей похилого віку та їхніх сімей, і це зумовлює необхідність наявності в лікарів навичок діагностики та лікування цього поширеного розладу. За останні роки проблема таких відхилень набула більшої актуальності в зв'язку зі старінням населення та віковим характером багатьох когнітивних порушень [1–3].

Згідно зі звітами Програми ООН з проблем старіння, прогнозують, що частка людей віком понад 65 років у світі збільшиться та становитиме у 2030 році 16,5 % всього населення (в 2000 році – 9,9 %, в 2015 – 12,3 %) [4]. Зазначимо, що для хворих цієї групи характерні різноманітні розлади функцій головного мозку, як-от сприйняття, уваги, мовлення, мислення, навчання та пам'яті, планування дій, розуміння, міркування [1–4].

Своєчасна діагностика, лікування та, особливо, запобігання розвитку тяжких симптомів, що знижують якість життя, не можливі без чіткого розуміння етіології та патогенетичних механізмів їхнього формування. Серед цілої низки факторів ризику виникнення розладів мозкової діяльності найчастішим і статистично значущим чинником зниження когнітивних функцій є вік, але точна причина та основні патогенетичні ланцюги цих порушень не відомі [5].

Саме тому для визначення симптомів початку КП від «здорового» старіння, що іноді може розвиватися з некритичними змінами названих функцій, виникає необхідність спрямувати дослідження на розв'язання невирішених питань, а це потребує не тільки популяційного та клінічного спостережень – актуальним стає експериментальне моделювання когнітивних розладів.

Чимало дослідів та експериментів вже відкрили для науковців і клініцистів доступ до розуміння етіопатогенетичних механізмів формування цих станів, але і досі залишається багато нез'ясованих питань, як-от методологічні підходи до адекватності моделей КП, відповідність етіопатогенетичних механізмів експериментально сформованої патології хвороби людини, збереження загальнобіологічних паралелей і закономірностей у біологічних системах. Це зумовило актуальність дослідження, що здійснили.

Мета роботи

Огляд фахових літературних джерел з наукової бази даних PubMed переважно за останні 20 років з аналізом сучасного погляду на підходи до моделювання когнітивних порушень в експерименті.

Детальний аналіз даних наукової літератури показав: відсутність необхідних знань про патогенез когнітивних порушень і наявність багатьох факторів ризику цих станів залишаються основною проблемою під час розроблення принципів ранньої діагностики та лікування. Саме ця проблематика постійно потребує розроблення нових актуальних експериментальних моделей, що будуть демонструвати перебіг класичного процесу при КП, враховуючи нові факти і досягнення [7].

Хоча перші спроби моделювання когнітивних порушень були ще у 1970 роках і більшість мали важливе значення для вивчення цих мультифакторних станів, досі не існує моделі, яка резюмувала б усі аспекти [6]. Переваги та недоліки кожного з експериментів дали змогу розширити горизонт досліджень, продемонструвати патологічні та поведінкові характеристики когнітивних розладів.

Нині розрізняють дві групи експериментальних підходів до моделювання КП: на культурах клітин та моделі на тваринах.

Відносно нові, але перспективні моделі з використанням клітинних культур відбивають патогенез захворювань, що виявляються когнітивними порушеннями, на молекулярному та клітинному рівнях, а також дають змогу дослідити спадкові фактори. З-поміж них треба виділити індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, що можуть диференціюватись у нейрони.

Такі моделі забезпечують швидкий і прямий спосіб виявлення патологічних змін, що відбуваються при КП, а також вивчення відповідей нервових клітин на лікування [7]. Нині створюють тривимірні моделі культури нервових клітин людини, що відтворюють патологію захворювань, які виявляються когнітивними порушеннями, через нейродегенерацію [8]. Втім повністю відтворити процес розвитку та патогенез на рівні організму моделі клітинних культур не можуть і досі залишаються малодоступними.

Тваринні моделі використовують для відтворення різних компонентів патологічних, біохімічних і поведінкових характеристик когнітивних порушень, щоб зрозуміти наслідки патологічних і біохімічних змін, що відбуваються з прогресуванням захворювання, а також щоб дослідити ефективність потенційних фармакотерапій. У результаті пошуку ідеальної тваринної моделі, що відбивала б механізми виникнення цієї патології, розроблено різні – від моделей на безхребетних і до ссавців [6].

Зрозуміло, що безхребетні організми, як і клітинні культури, не можуть дати цілісної та динамічної картини сформованої патології, але, враховуючи еволюційні закони та закономірності, доведено: ці організми містять гени, пов'язані з захворюваннями людини, тобто є ортологами (гомологічними білками з різних організмів, що розійшлися в процесі видоутворення і виконують ту саму функцію). Отже, можна генетично та фармакологічно маніпулювати цими генами, і в результаті поліпшити розуміння функції їхніх ортологів та участь у патогенезі різних захворювань [6].

Серед таких модельних безхребетних організмів особливо слід виділити *Caenorhabditis elegans* і *Drosophila melanogaster*, які активно використовують під час дослідження хвороби Альцгеймера. І нематода, і муха містять ортологи білків попередника бета-амілоїда (APP) (*C. elegans* – «Apl-1», *D. melanogaster* – «Apl») та протеїну Tau (*C. elegans* – «ptl-1», *D. melanogaster* – «dtau»). Це дає змогу експериментатору за короткий час і з мінімальними витратами визначити характер їхньої ней-

ротоксичності, вплив на Ca^{2+} -гомеостаз, спрямованість окисного стресу та запалення, ексайтотоксичність [9–11]. Саме тому чимало науковців активно використовують цих безхребетних під час досліджень, аргументуючи легкістю розведення, утримання та здійснення маніпуляцій в ході експерименту, коротким терміном життя та низькою вартістю. Проте відсутність складної нервової системи обмежує їх застосування в моделюванні складних аспектів когнітивних порушень [6].

Цей недолік вирішено в іншій моделі – риби Даніо (*Danio rerio*). Наявність складної нервової системи, швидкий розвиток, вищий ступінь організації генома робить їх перспективним модельним організмом [11]. Значущу перевагу вона має завдяки можливості вивчати вікові аспекти: і ранні стадії розвитку (аналіз процесів ЦНС та аномалії), і дорослі організми (для аналізу спектра складних функцій мозку хребетних). Треба виділити ідентифіковані у *D. rerio* ортологи APP (appa та appb), пресенілінів (psen1 та psen2) та протеїну Tau (mapta/maptb) [12,13]. Хоча гени рибок Даніо на 50–80 % гомологічні більшості послідовностей людини, але все ж необхідно поглибити розуміння порівняльної анатомії мозку та фізіології для моделювання когнітивних розладів [6].

Понад 100 років універсальним організмом для експериментальних досліджень більшості патологій людини залишаються гризуни. Нині взагалі складно уявити дослідження якоїсь патології без їх використання, когнітивні порушення та хвороба Альцгеймера – не виняток [6].

У 1990 роках завдяки створенню перших моделей трансгенних мишей розширилися знання про основи патогенезу хвороби Альцгеймера та його молекулярні механізми. Завдяки ідентифікації мутацій у генах білка-попередника амілоїда, пресеніліну 1 та пресеніліну 2, ці моделі дали змогу унаочнити різні аспекти цього когнітивного порушення, включаючи накопичення амілоїда, аномальне фосфорилування тау-білка та зміну поведінки [14]. Моделі хвороби Альцгеймера у трансгенних мишей допомогли розшифрувати секреторний шлях APP, визначити утворення β -амілоїда при дії β - і γ -секретаз на APP, а також поглибили розуміння фізіологічної ролі APP, фрагментів APP і α -секретазу в механізмі, що лежить в основі консолідації пам'яті [15–17].

Наступні експериментальні дослідження з гризунами показали: щури мають численні переваги порівняно з мишами під час вивчення патологій, пов'язаних із когнітивними розладами. Щур фізіологічно, генетично та морфологічно ближчий до людини, ніж миша. Більший розмір тіла та головного мозку полегшує нейрохірургічні, нейровізуалізаційні та електрофізіологічні процедури [14,18]. До переваг моделі щура належить і те, що в нього можливі 6 ізоформ тау-білка (як і в людини), а також хороша гомологія амінокислотних послідовностей аполіпропротеїну E, генетичного фактора ризику нейродегенеративних захворювань [14,19]. Не менш важлива перевага цього виду – добре вивчена поведінка; щури мають тонку та точну координацію рухів, багаті поведінкові прояви та складну соціальну поведінку. Це дає змогу точніше

оцінювати вплив моделювання когнітивної патології на розумову діяльність тварини [14,20].

Зважаючи на наведені факти, створено широкий спектр трансгенних щурів на основі експресії генів людини, що стосуються когнітивних порушень і проявів хвороби Альцгеймера. Нині найчастіше використовують Tg478/Tg1116/Tg11587, McGill-R-Thy1-APP та TgF344-AD [14,21].

Модель Tg478/Tg1116/Tg11587 містить мутантні гени людини APP (шведські та шведо-лондонські мутації) та преселіну, має підвищені рівні APP, A β 40-42, формування амілоїдних бляшок у віці 9 місяців. Навколо компактних бляшок спостерігають активацію астроцитів і мікроглії, гіперфосфорилування тау [14,21]. У цих щурів не виявляють нейрофібрилярну патологію з загибеллю нейронів, але є тенденція до передчасної смерті, що пов'язана з захворюванням нирок, гіпертонією та імуносупресією [14,22,23].

Модель McGill-R-Thy1-APP може масштабю відтворити амілоїдну патологію завдяки експресії людського APP751 (несе шведські й індійські мутації під контролем промотора Thy1.2) [24]. У таких щурів внутрішньоклітинний A β виявляють вже через 1 тиждень після народження, а відкладення нейритних бляшок, що прогресує, починається вже з 6–9-місячного віку [25]. Наголосимо, що прогресивні порушення поведінки та когнітивні розлади спостерігають уже з 3 місяців життя, але амілоїдних бляшок у цей строк ще немає [14].

Одна з найновіших – модель трансгенного щура з бляшками, патологією тау, поведінковими порушеннями, олігомерним A β і повною втратою нейронів – TgF344-AD, яка експресує мутантний APP і пресенілін 1 (PS1 Δ E9) [26]. Особливість та унікальність цих щурів полягає у виявленні в них структур, що нагадують нейрофібрилярні клубки, які містять протеїн тау [14,26].

Незважаючи на суттєві переваги наведених генетичних моделей, вони також мають недоліки, оскільки можуть відбивати неповну картину, характеризують дуже рідкісні в популяції випадки, мають високу летальність, короткий вік і погано розмножуються. На відміну моделі зі стереотаксичним моделюванням патології, досі залишаються цінними експериментальними об'єктами.

Нетрансгенні моделі більше стосуються спорадичних випадків виникнення когнітивних розладів, що є більшістю. Під час опрацювання нових гіпотез виникнення КП створили кілька моделей, перші з них були спрямовані на підтвердження амілоїдогенезу як основи когнітивних порушень [15]. Спроби відтворити відкладення бета-амілоїда в паренхімі головного мозку вперше здійснили шляхом стереотаксичного введення очищених амілоїдних бляшок, вилучених із мозку пацієнта з хворобою Альцгеймера, в кору та гіпокамп дорослих щурів. Це призводило до утворення бляшок і судинного амілоїдогенезу в їхньому головному мозку [27]. Пізніше виявили різні форми β -амілоїда (A β 1-42), що поклато початок моделюванню амілоїдного каскаду когнітивних розладів інтрацеребровентрикулярними ін'єкціями. Під

час дослідження поведінкових і гістологічних змін у таких щурів виявляли дисфункції мозку, суттєві когнітивні порушення та атрофію мозку [15,28].

Хоча зміни, що пов'язані з накопиченням амілоїда, допомогли дати відповіді на чимало питань, науковці продовжували вивчати нові патофізіологічні гіпотези. Одна з перспективних – гіпотеза окислювального стресу. Згідно з нею, асоційований із β -амілоїдом вільнорадикальний окислювальний стрес має високий нейротоксичний вплив, призводить до гіперфосфорилування протеїну tau, утворення нейрофібрилярних клубків, гибелі нейронів і втрати синапсів [29,30]. Для підтвердження цієї гіпотези існує модель щурів з інфузією в шлуночки головного мозку розчину, що містить амілоїдний пептид A β 1-42, інгібітор синтезу глутатіону – бутіонін сульфоксидин і сульфат заліза (FAB) [15,31]. Інфузія розчину FAB викликає когнітивні порушення, що супроводжуються підвищенням рівня гіперфосфорильованого tau-білка, амілоїдними відкладеннями, втратою нейронів і гліозом [31].

Протягом останніх двох десятиліть активно досліджують гіпотезу, в основі якої – зниження експресії інсуліну, інсуліноподібного фактора росту та відповідних рецепторів у головному мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Зважаючи на це, на думку деяких дослідників, когнітивні та нейродегенеративні розлади можуть бути «цукровим діабетом 3 типу» [32]. Для моделювання такого стану виконують інтрацеребровентрикулярну ін'єкцію стрептозоцину, що має токсичний вплив для β -клітин підшлункової залози та пригнічує функцію рецепторів інсуліну [15]. Введення стрептозоцину індукуює фосфорилування протеїну tau, відкладення амілоїда, когнітивні порушення, десенсбілізацію інсуліну та дегенерацію нейронів [15,33,34].

У щурів можна викликати патологію, схожу на хворобу Альцгеймера. Вона виявлятиметься порушеннями поведінки та когнітивними розладами при введенні колхіцину в бокові шлуночки. Нейротоксичний вплив колхіцину полягає у блокуванні аксоплазматичного транспорту, порушенні полімеризації та руйнуванні мікротрубочок. Внаслідок цього відбувається загибель нейронів, що визначають як порушення когнітивних функцій і поведінки [35,36].

Для вивчення когнітивних порушень використовують також моделі собак і приматів, оскільки вони філогенетично більш схожі на людину і функціонально, і нейроанатомічно [37]. Синдром когнітивної дисфункції собак, який виявлений під час дослідження нейродегенеративних захворювань у тварин, схожий на хворобу Альцгеймера та когнітивні розлади людини [38]. У собак спостерігають когнітивні порушення, що можна порівняти з людськими симптомами, як-от дезорієнтація, втрата пам'яті, зміни в поведінці; у їхньому мозку зазвичай виявляють бета-амілоїдні бляшки [39]. Виявили, що у тварин похилого віку (≥ 8 років) породи бігль, яких досліджують при синдромі когнітивної дисфункції собак, діагностують нейропатологію. Вона включає зменшення об'єму мозку, втрату нейронів і порушення нейрогенезу,

як і в людей на початкових стадіях нейродегенеративних захворювань [40].

Отже, собаки можуть бути хорошою моделлю для вивчення патологічного процесу когнітивних розладів людини. Але тварини цього виду мають складну поведінку, і це ускладнює здійснення когнітивних досліджень. Під час такої роботи треба враховувати тривалість, оскільки для отримання результатів потрібні місяці, а для оцінювання – ще більше часу. Ба більше, робота з моделлю собак трудомістка та дуже затратна фінансово і під час експерименту, і щодо утримання цих тварин. Ці фактори спричиняють використання меншої кількості особин і груп у дослідженні, а отже обмежує статистичну вірогідність результатів [37].

Моделі нелюдиноподібних приматів сприяли поглибленню розуміння порушень когнітивних функцій. Це важливі моделі тварин, оскільки вони філогенетично близькі до людини. Будова, функції, розвиток та організація кори головного мозку людини і приматів дуже схожі. Так, у людини неокортекс становить майже 80 % об'єму мозку, а в макаки – 72 % [41,42]. Наявність функціональних ділянок префронтальної кори та відділів зорової кори характерна для мозку і людини, і приматів [41,43].

Серед нелюдиноподібних приматів найбільш вивченим і поширеним видом для досліджень є макака-резус. Під час багатьох дослідів у тварин похилого віку цього виду виявили відкладення β -амілоїда, експресії білка-попередника β -амілоїда, що майже повністю гомологічні з їхніми ізоформами в людини в разі хвороби Альцгеймера [43]. Тому модель нелюдиноподібних приматів важлива для розуміння механізму виникнення розладів когнітивних функцій. Проте в практичному аспекті її використання утруднене через такі обмеження, як вартість, тривалість дослідження, вимоги до умов проживання, а головне – з етичних і моральних міркувань [44].

Висновки

1. Крім клінічних і популяційних спостережень, важливим залишається експериментальне моделювання когнітивних розладів.

2. Останніми роками проблема вибору адекватної моделі для дослідження когнітивних порушень, що є важливим клінічним проявом багатьох неврологічних захворювань (хвороб Альцгеймера та Паркінсона, черепно-мозкових травм, судинних, демієлінізуючих та інфекційних захворювань, метаболічних і гормональних порушень, нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи), набуває все більшої актуальності.

3. Вибір моделі та експериментального матеріалу – клітинні культури або тварини (від безхребетних до ссавців) – базується на чіткому розумінні дизайну дослідження та залежить від кінцевої мети, яку ставить перед собою дослідник.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Тимофіїв Д. В., асистент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7666-1468](https://orcid.org/0000-0002-7666-1468)

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7339-7078](https://orcid.org/0000-0001-7339-7078)

Information about authors:

Tymofiy D. V., Assistant of the Department of Pathophysiology with Normal Physiology Course, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology with Normal Physiology Course, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Hugo J., Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014. Vol. 30, Iss. 3. P. 421-442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
- [2] Diagnostic Criteria and Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Older Adults Living in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. M. P. Pessoa, A. J. L. Bomfim, B. L. C. Ferreira, M. H. N. Chagas. *Revista de Psiquiatria Clinica*. 2019. Vol. 46, Iss. 3. P. 72-79. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000197>
- [3] Qiu C., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009. Vol. 11, Iss. 2. P. 111-128. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu>
- [4] World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390) / Department of Economic and Social Affairs. New York : United Nations, 2015. URL : https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
- [5] Mild cognitive impairment and its management in older people / S. A. Eshkooor, T. A. Hamid, C. Y. Mun, C. K. Ng. *Clinical interventions in aging*. 2015. Vol. 10. P. 687-693. <https://doi.org/10.2147/CLIA.S73922>
- [6] Modeling Alzheimer's disease: from past to future / C. Saraceno, S. Musardo, E. Marcello et al. *Frontiers in pharmacology*. 2013. Vol. 4. P. 77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00077>
- [7] Li X., Bao X., Wang R. Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2016. Vol. 37. P. 271-283. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2428>
- [8] A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease / S. H. Choi, Y. H. Kim, M. Hebisch et al. *Nature*. 2014. Vol. 515, Iss. 7526. P. 274-278. <https://doi.org/10.1038/nature13800>
- [9] Daigle I., Li C. Apl-1, a Caenorhabditis elegans gene encoding a protein related to the human beta-amyloid protein precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993. Vol. 90, Iss. 24. P. 12045-12049. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.12045>
- [10] Luo L. Q., Martin-Morris L. E., White K. Identification, secretion, and neural expression of APPL, a Drosophila protein similar to human amyloid protein precursor. *The Journal of neuroscience*. 1990. Vol. 10, Iss. 12. P. 3849-3861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-12-03849.1990>
- [11] A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in Drosophila melanogaster / L. T. Reiter, L. Potocki, S. Chien et al. *Genome research*. 2001. Vol. 11, Iss. 6. P. 1114-1125. <https://doi.org/10.1101/gr.169101>
- [12] Musa A., Lehrach H., Russo V. A. Distinct expression patterns of two zebrafish homologues of the human APP gene during embryonic development. *Development genes and evolution*. 2001. Vol. 211, Iss. 11. P. 563-567. <https://doi.org/10.1007/s00427-001-0189-9>
- [13] Bai Q., E. Burton A. Zebrafish models of Tauopathy. *Biochimica et biophysica acta*. 2011. Vol. 1812, Iss. 3. P. 353-363. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.004>
- [14] Do Carmo S., Cuello A. C. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular Neurodegeneration*. 2013. Vol. 8, P. 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-37>
- [15] Lecanu L., Papadopoulos V. Modeling Alzheimer's disease with non-transgenic rat models. *Alzheimer's research & therapy*. 2013. Vol. 5, Iss. 3. P. 17. <https://doi.org/10.1186/alzrt171>
- [16] Alzheimer's disease: molecular genetics and transgenic animal models / L. Lannfelt, R. Folkesson, A. H. Mohammed et al. *Behavioural brain research*. 1993. Vol. 57, Iss. 2. P. 207-213. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90137-f](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90137-f)
- [17] The role of APP and APLP for synaptic transmission, plasticity, and network function: lessons from genetic mouse models / M. Korte, U. Herrmann, X. Zhang, A. Draguhn. *Experimental brain research*. 2012. Vol. 217, Iss. 3-4. P. 435-440. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2894-6>
- [18] Transgenic modifications of the rat genome / L. Tesson, J. Cozzi, S. Ménoret et al. *Transgenic research*. 2005. Vol. 14, Iss 5. P. 531-546. <https://doi.org/10.1007/s11248-005-5077-z>
- [19] McLean J. W., Fukazawa C., Taylor J. M. Rat apolipoprotein E mRNA. Cloning and sequencing of double-stranded cDNA. *The Journal of biological chemistry*. 1983. Vol. 258, Iss 14. P. 8993-9000.
- [20] Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal / I. Q. Whishaw, G. A. Metz, B. Kolb, S. M. Pellis. *Developmental psychobiology*. 2001. Vol. 396 Iss. 3. P. 151-170. <https://doi.org/10.1002/dev.1041>
- [21] A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular Abeta deposition / D. G. Flood, Y. G. Lin, D. M. Lang et al. *Neurobiology of aging*. 2009. Vol. 30, Iss. 7. P. 1078-1090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.006>
- [22] A transgenic rat that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, deficits in synaptic plasticity and cognitive impairment / L. Liu, I. J. Orozco, E. Planel et al. *Neurobiology of disease*. 2008. Vol. 31, Iss. 1. P. 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.03.005>
- [23] Maintaining longevity in a triple transgenic rat model of Alzheimer's disease / J. Zahorsky-Reeves, G. Lawson, D. K. Chu et al. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2007. Vol. 46. P. 124.
- [24] A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellular amyloid-beta-associated cognitive impairment / W. C. Leon, F. Canneva, V. Partridge et al. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010. Vol. 20, Iss. 1. P. 113-126. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1349>
- [25] Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Abeta / M. P. Lambert, P. T. Velasco, L. Chang et al. *Journal of neurochemistry*. 2007. Vol. 100, Iss. 1. P. 23-35. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04157.x>
- [26] A transgenic Alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric aβ, and frank neuronal loss / R. M. Cohen, K. Rezaei-Zadeh, T. M. Weitz et al. *The Journal of neuroscience*. 2013. Vol. 33, Iss. 15. P. 6245-6256. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3672-12.2013>
- [27] Frautschy S. A., Cole G. M., Baird A. Phagocytosis and deposition of vascular beta-amyloid in rat brains injected with Alzheimer beta-amyloid. *The American journal of pathology*. 1992. Vol. 140, Iss.6. P. 1389-1399.
- [28] Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1-42)-amyloid peptide / S. Nakamura, N. Murayama, T. Noshita et al. *Brain research*. 2001. Vol. 912, Iss. 2. P. 128-136. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02704-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02704-4)
- [29] Butterfield D. A. Beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chemical research in toxicology*. 1997. Vol. 10, Iss. 5. P. 495-506. <https://doi.org/10.1021/tx960130e>
- [30] Utility of Animal Models to Understand Human Alzheimer's Disease, Using the Mastermind Research Approach to Avoid Unnecessary Further Sacrifices of Animals / T. Qin, S. Prins, G. J. Groeneveld et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 9. P. 3158. <https://doi.org/10.3390/ijms21093158>
- [31] Lecanu L., Greeson J., Papadopoulos V. Beta-amyloid and oxidative stress jointly induce neuronal death, amyloid deposits, gliosis, and memory impairment in the rat brain. *Pharmacology*. 2006. Vol. 76, Iss. 1. P. 19-33. <https://doi.org/10.1159/000088929>
- [32] Pilcher H. Alzheimer's disease could be «type 3 diabetes». *The Lancet. Neurology*. 2006. Vol. 5, Iss. 5. P. 388-389. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70434-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70434-3)
- [33] De la Monte S. M., Tong M. Mechanisms of nitrosamine-mediated neurodegeneration: potential relevance to sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009. Vol. 17, Iss. 4. P. 817-825. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1098>

- [34] Grünblatt E., Hoyer S., Riederer P. Gene expression profile in streptozotocin rat model for sporadic Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*. 2004. Vol. 111, Iss. 3. P. 367-386. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0030-x>
- [35] Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease / A. Nazem, R. Sankowski, M. Bacher, Y. Al-Abed. *Journal of neuroinflammation*. 2015. Vol. 12. P. 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0291-y>
- [36] Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type / A. Kumar, N. Seghal, P. S. Naidu et al. *Pharmacological reports : PR*. 2007. Vol. 59, Iss. 3. P. 274-283.
- [37] Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank / M. P. Vitek, J. A. Araujo, M. Fossel et al. *Alzheimer's & dementia*. 2021. Vol. 6, Iss. 1. <https://doi.org/10.1002/trc2.12114>
- [38] Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers / T. Schütt, L. Helboe, L. Ø. Pedersen et al. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016. Vol. 52, Iss. 2. P. 433-449. <https://doi.org/10.3233/JAD-151085>
- [39] Prpar Mihevc S., Majdič G. Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease?. *Frontiers in neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 604. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>
- [40] Cognitive Aging in Dogs / D. Chapagain, F. Range, L. Huber, Z. Virányi. *Gerontology*. 2018. Vol. 64, Iss. 2. P. 165-171. <https://doi.org/10.1159/000481621>
- [41] Why primate models matter / K. A. Phillips, K. L. Bales, J. P. Capitanio et al. *American journal of primatology*. 2014. Vol. 76, Iss. 9. P. 801-827. <https://doi.org/10.1002/ajp.22281>
- [42] Hutchison R. M., Everling S. Monkey in the middle: why non-human primates are needed to bridge the gap in resting-state investigations. *Frontiers in neuroanatomy*. 2012. Vol. 6. P. 29. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00029>
- [43] Uylings H. B., Groenewegen H. J., Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex?. *Behavioural brain research*. 2003. Vol. 146, Iss. 1-2. P. 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- [44] Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy / E. Heuer, R. F. Rosen, A. Cintron, L. C. Walker. *Current pharmaceutical design*. 2012. Vol. 18, Iss. 8. P. 1159-1169. <https://doi.org/10.2174/138161212799315885>
- References**
- [1] Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 421-442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
- [2] Pessoa, R. M. P., Bomfim, A. J. L., Ferreira, B. L. C., & Chagas, M. H. N. (2019). Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: A systematic review and meta-analysis. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 46(3), 72-79. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000197>
- [3] Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111-128. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu>
- [4] United Nations. Department of Economic and Social Affairs (2015). *World Population Ageing 2015* (ST/ESA/SER.A/390). https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
- [5] Eshkoor, S. A., Hamid, T. A., Mun, C. Y., & Ng, C. K. (2015). Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clinical interventions in aging*, 10, 687-693. <https://doi.org/10.2147/CIA.S73922>
- [6] Saraceno, C., Musardo, S., Marcello, E., Pelucchi, S., & Di Luca, M. (2013). Modeling Alzheimer's disease: from past to future. *Frontiers in pharmacology*, 4, 77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00077>
- [7] Li, X., Bao, X., & Wang, R. (2016). Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening (Review). *International journal of molecular medicine*, 37(2), 271-283. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2428>
- [8] Choi, S. H., Kim, Y. H., Hebisch, M., Sliwinski, C., Lee, S., D'Avanzo, C., Chen, H., Hooli, B., Asselin, C., Muffat, J., Klee, J. B., Zhang, C., Wainger, B. J., Peitz, M., Kovacs, D. M., Woolf, C. J., Wagner, S. L., Tanzi, R. E., & Kim, D. Y. (2014). A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature*, 515(7526), 274-278. <https://doi.org/10.1038/nature13800>
- [9] Daigle, I., & Li, C. (1993). *apl-1*, a *Caenorhabditis elegans* gene encoding a protein related to the human beta-amyloid protein precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(24), 12045-12049. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.12045>
- [10] Luo, L. Q., Martin-Morris, L. E., & White, K. (1990). Identification, secretion, and neural expression of APPL, a *Drosophila* protein similar to human amyloid protein precursor. *The Journal of neuroscience*, 10(12), 3849-3861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-12-03849.1990>
- [11] Reiter, L. T., Potocki, L., Chien, S., Gribskov, M., & Bier, E. (2001). A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome research*, 11(6), 1114-1125. <https://doi.org/10.1101/gr.169101>
- [12] Musa, A., Lehrach, H., & Russo, V. A. (2001). Distinct expression patterns of two zebrafish homologues of the human APP gene during embryonic development. *Development genes and evolution*, 211(11), 563-567. <https://doi.org/10.1007/s00427-001-0189-9>
- [13] Bai, Q., & Burton, E. A. (2011). Zebrafish models of Tauopathy. *Biochimica et biophysica acta*, 1812(3), 353-363. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.004>
- [14] Do Carmo, S., & Cuello, A. C. (2013). Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular neurodegeneration*, 8, 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-37>
- [15] Lecanu, L., & Papadopoulos, V. (2013). Modeling Alzheimer's disease with non-transgenic rat models. *Alzheimer's research & therapy*, 5(3), 17. <https://doi.org/10.1186/alzrt171>
- [16] Lannfelt, L., Folkesson, R., Mohammed, A. H., Winblad, B., Hellgren, D., Duff, K., & Hardy, J. (1993). Alzheimer's disease: molecular genetics and transgenic animal models. *Behavioural brain research*, 57(2), 207-213. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90137-f](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90137-f)
- [17] Korte, M., Herrmann, U., Zhang, X., & Draguhn, A. (2012). The role of APP and APLP for synaptic transmission, plasticity, and network function: lessons from genetic mouse models. *Experimental brain research*, 217(3-4), 435-440. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2894-6>
- [18] Tesson, L., Cozzi, J., Ménoret, S., Rémy, S., Usal, C., Fraichard, A., & Anegón, I. (2005). Transgenic modifications of the rat genome. *Transgenic research*, 14(5), 531-546. <https://doi.org/10.1007/s11248-005-5077-z>
- [19] McLean, J. W., Fukazawa, C., & Taylor, J. M. (1983). Rat apolipoprotein E mRNA. Cloning and sequencing of double-stranded cDNA. *The Journal of biological chemistry*, 258(14), 8993-9000.
- [20] Whishaw, I. Q., Metz, G. A., Kolb, B., & Pellis, S. M. (2001). Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal. *Developmental psychobiology*, 39(3), 151-170. <https://doi.org/10.1002/dev.1041>
- [21] Flood, D. G., Lin, Y. G., Lang, D. M., Trusko, S. P., Hirsch, J. D., Savage, M. J., Scott, R. W., & Howland, D. S. (2009). A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular Abeta deposition. *Neurobiology of aging*, 30(7), 1078-1090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.006>
- [22] Liu, L., Orozco, I. J., Planel, E., Wen, Y., Bretteville, A., Krishnamurthy, P., Wang, L., Herman, M., Figueroa, H., Yu, W. H., Arancio, O., & Duff, K. (2008). A transgenic rat that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, deficits in synaptic plasticity and cognitive impairment. *Neurobiology of disease*, 31(1), 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.03.005>
- [23] Zahorsky-Reeves, J., Lawson, G., Chu, D. K., Schimmel, A., Ezell, P. C., Dang, M., & Couto, M. (2007). Maintaining longevity in a triple transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46, 124.
- [24] Leon, W. C., Canneva, F., Partridge, V., Allard, S., Ferretti, M. T., DeWilde, A., Vercauteren, F., Atifeh, R., Ducatenzeiler, A., Klein, W., Szyf, M., Alhonen, L., & Cuello, A. C. (2010). A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellular amyloid-beta-associated cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20(1), 113-126. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1349>
- [25] Lambert, M. P., Velasco, P. T., Chang, L., Viola, K. L., Fernandez, S., Lacor, P. N., Khuon, D., Gong, Y., Bigio, E. H., Shaw, P., De Felice, F. G., Krafft, G. A., & Klein, W. L. (2007). Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Abeta. *Journal of neurochemistry*, 100(1), 23-35. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04157.x>
- [26] Cohen, R. M., Rezaei-Zadeh, K., Weitz, T. M., Rentsendorj, A., Gate, D., Spivak, I., Bholat, Y., Vasilevko, V., Glabe, C. G., Breunig, J. J.,

- Rakic, P., Davtayan, H., Agadjanyan, M. G., Kepe, V., Barrio, J. R., Bannykh, S., Szekely, C. A., Pechnick, R. N., & Town, T. (2013). A transgenic Alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric $\text{A}\beta$, and frank neuronal loss. *The Journal of neuroscience*, 33(15), 6245-6256. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3672-12.2013>
- [27] Frautschy, S. A., Cole, G. M., & Baird, A. (1992). Phagocytosis and deposition of vascular beta-amyloid in rat brains injected with Alzheimer beta-amyloid. *The American journal of pathology*, 140(6), 1389-1399.
- [28] Nakamura, S., Murayama, N., Noshita, T., Annoura, H., & Ohno, T. (2001). Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1-42)-amyloid peptide. *Brain research*, 912(2), 128-136. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02704-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02704-4)
- [29] Butterfield D. A. (1997). beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chemical research in toxicology*, 10(5), 495-506. <https://doi.org/10.1021/tx960130e>
- [30] Qin, T., Prins, S., Groeneveld, G. J., Van Westen, G., de Vries, H. E., Wong, Y. C., Bischoff, L., & de Lange, E. (2020). Utility of Animal Models to Understand Human Alzheimer's Disease, Using the Mastermind Research Approach to Avoid Unnecessary Further Sacrifices of Animals. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3158. <https://doi.org/10.3390/ijms21093158>
- [31] Lecanu, L., Greeson, J., & Papadopoulos, V. (2006). Beta-amyloid and oxidative stress jointly induce neuronal death, amyloid deposits, gliosis, and memory impairment in the rat brain. *Pharmacology*, 76(1), 19-33. <https://doi.org/10.1159/000088929>
- [32] Pilcher H. (2006). Alzheimer's disease could be "type 3 diabetes". *The Lancet. Neurology*, 5(5), 388-389. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70434-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70434-3)
- [33] De la Monte, S. M., & Tong, M. (2009). Mechanisms of nitrosamine-mediated neurodegeneration: potential relevance to sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 17(4), 817-825. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1098>
- [34] Grünblatt, E., Hoyer, S., & Riederer, P. (2004). Gene expression profile in streptozotocin rat model for sporadic Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 111(3), 367-386. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0030-x>
- [35] Nazem, A., Sankowski, R., Bacher, M., & Al-Abed, Y. (2015). Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 12, 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0291-y>
- [36] Kumar, A., Seghal, N., Naidu, P. S., Padi, S. S., & Goyal, R. (2007). Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacological reports : PR*, 59(3), 274-283.
- [37] Vitek, M. P., Araujo, J. A., Fossel, M., Greenberg, B. D., Howell, G. R., Rizzo, S., Seyfried, N. T., Tenner, A. J., Territo, P. R., Windisch, M., Bain, L. J., Ross, A., Carrillo, M. C., Lamb, B. T., & Edelmayer, R. M. (2021). Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank. *Alzheimer's & dementia*, 6(1), e12114. <https://doi.org/10.1002/trc2.12114>
- [38] Schütt, T., Helboe, L., Pedersen, L. Ø., Waldemar, G., Berendt, M., & Pedersen, J. T. (2016). Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 52(2), 433-449. <https://doi.org/10.3233/JAD-151085>
- [39] Prpar Mihevc, S., & Majdič, G. (2019). Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease?. *Frontiers in neuroscience*, 13, 604. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>
- [40] Chapagain, D., Range, F., Huber, L., & Virányi, Z. (2018). Cognitive Aging in Dogs. *Gerontology*, 64(2), 165-171. <https://doi.org/10.1159/000481621>
- [41] Phillips, K. A., Bales, K. L., Capitanio, J. P., Conley, A., Czoty, P. W., 't Hart, B. A., Hopkins, W. D., Hu, S. L., Miller, L. A., Nader, M. A., Nathanielsz, P. W., Rogers, J., Shively, C. A., & Voytko, M. L. (2014). Why primate models matter. *American journal of primatology*, 76(9), 801-827. <https://doi.org/10.1002/ajp.22281>
- [42] Hutchison, R. M., & Everling, S. (2012). Monkey in the middle: why non-human primates are needed to bridge the gap in resting-state investigations. *Frontiers in neuroanatomy*, 6, 29. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00029>
- [43] Uylings, H. B., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex?. *Behavioural brain research*, 146(1-2), 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- [44] Heuer, E., Rosen, R. F., Cintron, A., & Walker, L. C. (2012). Non-human primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *Current pharmaceutical design*, 18(8), 1159-1169. <https://doi.org/10.2174/138161212799315885>



Характеристика 1,2,4-тріазолвмісних препаратів, зареєстрованих на вітчизняному ринку лікарських засобів, ветеринарних препаратів та інших секторах господарства України

М. В. Оглобліна ^{ID}1,A,C,F, І. В. Бушуєва ^{ID}2,B,D, В. В. Парченко ^{ID}2,E,F

¹Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Сучасний ринок лікарських препаратів України має динаміку постійного розвитку. Динаміка фармацевтичного ринку повністю залежить від добробуту населення. Сучасні особливості, як-от карантинні обмеження, спричинили низку деформацій у споживанні лікарських засобів.

Так, після введення в дію карантину в березні 2020 року частину населення охопили панічні настрої, що змусили робити запаси життєво важливих товарів. У цей час спостерігали істотне збільшення обсягів продажу лікарських засобів, зокрема противірусної, антисептичної та дезінфекційної активності. Динаміка залишків лікарських засобів на полицях досягала +50 %. Але надалі визначили різкий спад споживання в період червень – жовтень 2020 року й у квітні 2021 року у зв'язку з повноцінною дією карантинних обмежень і в березні – квітні 2022 року через запровадження воєнного стану в Україні. Нині темпи закупівель і залишків лікарських засобів на полицях аптек перевищують темпи зростання їх продажу.

Мета роботи – здійснення дослідження та надання характеристики асортименту національного ринку вітчизняних 1,2,4-тріазолвмісних препаратів.

Матеріали та методи. У роботі використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали відомості фахової літератури щодо реєстрації вітчизняних 1,2,4-тріазолвмісних препаратів в Україні.

Результати. Здійснили пошук, аналіз, а також навели характеристику та узагальнення інформації щодо вітчизняних лікарських препаратів – похідних 1,2,4-тріазолів. У результаті вивчення доступних джерел фахової інформації та здійснення наукового пошуку встановили: ринок України помірно насичений 1,2,4-тріазолвмісними препаратами вітчизняного виробництва. Препарати мають доволі широке коло застосування в медицині, різний механізм дії, належать до різних фармакотерапевтичних груп, а також їх використовують у ветеринарній практиці й агропромислому господарстві.

Висновки. Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення та узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про досить високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, широкий спектр застосування, помірне насичення національного ринку 1,2,4-тріазолвмісними препаратами.

Ключові слова: вітчизняний ринок, препарат, характеристика препаратів – похідних 1,2,4-тріазолу.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 215–222

Analysis of the domestic market of 1,2,4-triazole-containing drugs

M. V. Ohloblina, I. V. Bushuieva, V. V. Parchenko

The modern market of medicines in Ukraine has the dynamics of constant development. At the same time, the dynamics of the pharmaceutical market depend entirely on the welfare of the population. Current features of quarantine restrictions have caused a number of distortions in drug consumption. Thus, after the introduction of quarantine in March 2020, part of the population panicked, which forced them to stockpile vital goods. At this time, there was a significant increase in sales of drugs, including antiviral, antiseptic, and disinfectant activity. The dynamics of drug balances on the shelves reached +50 %. However, there was a sharp decline in consumption between June-October 2020 and April 2021 due to the full effect of quarantine restrictions and March-April 2022 due to martial law in Ukraine. Today, the rate of purchases and balances of medicines on the shelves of pharmacies exceeds the rate of growth of their sales.

The aim of the work is to conduct research and provide a description of the range of the national market of domestic 1,2,4-triazole-containing drugs.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259045>

UDC 339.13.021:[615.31:547.79](477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259045](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259045)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 215–222

Key words: domestic market, drug, characteristics of drugs – 1,2,4-triazole derivatives.

*E-mail: valery999@ukr.net

Received: 13.05.2022 // Revised: 31.05.2022 // Accepted: 08.06.2022

Materials and methods. The following methods were used in the work: analytical, information retrieval, descriptive, and generalization. The materials of the research were literature sources that contain information on the registration of domestic 1,2,4-triazole-containing drugs in Ukraine at present.

Results. The search, analysis, characterization, and generalization of domestic drugs – derivatives of 1,2,4-triazoles were carried out. It was established that the Ukrainian market was moderately saturated with 1,2,4-triazole-containing drugs of domestic production based on the study of available information and scientific research. The drugs have a fairly wide range of applications in medicine, have different mechanisms of action, belong to different pharmacotherapeutic groups, and were used in veterinary practice and the agro-industrial economy.

Conclusions. Elaboration, analysis, systematization, comparison, and generalization of modern sources of information indicated a fairly high biological activity of 1,2,4-triazole derivatives, a wide range of applications, and moderate saturation of the national market with 1,2,4-triazole-containing drugs.

Key words: domestic market, drug, characteristics of drugs – 1,2,4-triazole derivatives.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 215–222

Сучасний ринок лікарських препаратів України має динаміку постійного розвитку. Динаміка фармацевтичного ринку повністю залежить від добробуту населення. Сучасні особливості, як-от карантинні обмеження, спричинили низку деформацій у споживанні лікарських засобів. Так, після введення в дію карантину в березні 2020 року частину населення охопили панічні настрої, що змусили робити запаси життєво важливих товарів. У цей час спостерігали істотне збільшення обсягів продажу лікарських засобів, зокрема протівірусної, антисептичної та дезінфекційної активності. Динаміка залишків лікарських засобів на полицях досягала +50 %. Але надалі визначали різкий спад споживання в період червень – жовтень 2020 року й у квітні 2021 року у зв'язку з повноцінною дією карантинних обмежень і в березні – квітні 2022 року через запровадження воєнного стану в Україні. Нині темпи закупівель і залишків лікарських засобів на полицях аптек перевищують темпи зростання їх продажу. Заводи-продуценти, зважаючи на обставини, що склалися, переглядають маркетингові плани та корегують формат збутової діяльності підприємств.

Мета роботи

Здійснення дослідження та надання характеристики асортименту національного ринку вітчизняних 1,2,4-тріазольмісних препаратів.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали відомості фахової літератури щодо реєстрації вітчизняних 1,2,4-тріазольмісних препаратів в Україні.

Результати

Зважаючи на обмеження доступу до поповнення асортименту імпорту та зупинення виробництва деякими вітчизняними заводами-виробниками, дослідили асортимент вітчизняного ринку 1,2,4-тріазольмісних препаратів.

Ризатриптан (ризоптан) – протимігренозний лікарський засіб, агоніст 1B/1D-рецепторів 5-гідрокситриптамину (5-НТ1B/1D-рецепторів) за селективним механізмом дії. Діюча речовина – N, N-диметил-5-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл-

метил)-1H-індол-3-етанамін. Поглиблені дослідження щодо патофізіології мігрені дали підстави для розроблення і впровадження триптанів – селективних агоністів рецепторів серотоніну (5-гідрокситриптамину – 5-НТ), що активують 5-НТ1B/1D-рецептори. У сучасній фармакотерапії мігрені використання триптанів має перевагу завдяки їхній фармакологічній селективності, підтвердженій ефективності та безпеці [1]. Діюча речовина ризатриптану доволі швидко і майже повністю ($\approx 90\%$) всмоктується в шлунково-кишковому тракту після перорального застосування у формі таблеток, має абсолютну біодоступність 47 % внаслідок помірного метаболізму [2]. Середній час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (t_{\max}) після одноразового приймання таблетки 10 мг у здорових добровольців становить 1,0–1,5 години [2–5]. Ризатриптан має відносно короткий період напіврозпаду – близько 2,0–2,5 години [2,4]. Фармакокінетичні дослідження на здорових чоловіках не показали накопичення препарату після введення кількох доз ризатриптану 10 мг (по 3 дози кожні 2 години протягом 4 днів поспіль) [4]. Капсули ризатриптан мають аналогічний до таблеток фармакокінетичний профіль, але нижчу швидкість абсорбції (середня t_{\max} – 1,6–2,5 години) [6]. Діюча речовина препарату метаболізується здебільшого за участі моноаміноксидази А [2]. Кліренс ризатриптану в чоловіків майже на 25 % вищий, ніж у жінок (1042 мл/хв і 821 мл/хв) відповідно.

Вориконазол (візеалот, віфенд, ворозол) – сучасний протигрибковий засіб системного застосування [7]. Діюча речовина належить до похідних 1,2,4-тріазолу – (R-(R*,S*))-альфа-(2,4-дифлюорфеніл)-5-флюоро-бета-метил-альфа-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-4-піримідинетанол. Первинний механізм дії цієї речовини зумовлений пригніченням реакції деметилування 14 α -ланостеролу, опосередкованої грибовим цитохромом P450, який є головною ланкою процесу біологічного синтезу ергостеролу грибів [8]. Наступне накопичення 14 α -метил-стеролу поступово впливає на втрату ергостеролу мембранами грибових клітин, що і спричиняє протигрибкову дію вориконазолу. Показано, що вориконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P450, ніж до ферментних систем цитохрому P450 у різних ссавців [9]. Діюча речовина препарату *in vitro* характеризується високою протигрибковою активністю проти широкого спектра видів *Candida* (включаючи резистентний до флуконазолу вид *C. krusei* і резис-

тентні штами *C. glabrata*, *C. albicans*) та фунгіцидною дією проти всіх досліджених видів *Aspergillus* [10]. Вориконазол *in vitro* виявляє також фунгіцидну активність проти нових патогенних грибків, включаючи такі види, як *Scedosporium* або *Fusarium*; їхня чутливість до наявних протигрибкових засобів обмежена [8].

Апрепітант (еменд) – протиблювотний засіб, селективний високоафінний антагоніст рецепторів нейрокініну-1 (NK1) субстанції Р. Діюча речовина – 5-(((2R,3S)-2-((1R)-1-(3,5-біс(трифлуорометил)феніл)етокси)-3-(4-флуорофеніл)-4-морфолініл)метил)-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-он. Антагоністи NK1-рецепторів запобігають розвитку блювоти, що спричинена хіміотерапевтичними препаратами (як-от цисплатином) внаслідок центрального механізму дії [11,12]. Діюча речовина препарату доволі легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр і зв'язується з NK1-рецепторами головного мозку, діючи при цьому на центральну нервову систему досить тривалий час. Апрепітант інгібує і гостру, й відстрочену фази блювання, викликані цисплатином, а також посилює протиблювотну дію ондансетрону та дексаметазону [12]. Після приймання внутрішньо C_{max} у плазмі крові досягається майже через 4 години. Біодоступність препарату становить 60–65 %. Одночасне приймання їжі не має значущого впливу на біодоступність апрепітанту. Фармакокінетика апрепітанту в діапазоні клінічних доз є нелінійною. Зв'язування з білками плазми – понад 95 %. Апрепітант, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, зазнає інтенсивного метаболізму в печінці внаслідок окиснення в морфоліновому кільці та його бічних ланцюгах передусім під дією CYP 3A4, тільки невелика частина препарату метаболізується за участі CYP1A2 і CYP 2C19 (CYP 2D6, CYP 2C9 або CYP 2) [13].

Рибавірин – сучасний синтетичний аналог нуклеозидів, активний *in vitro* щодо деяких РНК- і ДНК-вірусів [14]. Діюча речовина належить до похідних карбоксамідів – 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід. Дослідники повідомляють, що механізм, завдяки якому рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b впливає на вірус гепатиту С, не відомий [15]. Зауважимо, що монотерапія рибавірином при хронічному гепатиті С не призводить до елімінації вірусу (РНК-вірусу гепатиту С) або поліпшення гістологічної картини печінки після 6–12 місяців лікування та протягом 6 місяців наступного лікування та спостереження [15]. Проте терапія з застосуванням комбінації рибавірину з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b під час клінічних досліджень призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b [16]. Автор вивчили можливість перенесення рибавірину неплазмозим шляхом завдяки еритроцитам. Показано також, що транспортування відбувається за участі зрівноважувального нуклеозидного переносника типу es [17].

Естазолам – сучасний ефективний снодійний лікарський препарат, що має седативну активність. Діюча речовина належить до похідних бензодіазепіну – 8-хлор-6-феніл-4H-

тріазол (4,3-а)-[1,4]бензодіазепін [18]. Активність препарату зумовлена дією на багато структур центральної нервової системи. Механізм фармакологічної активності тісно пов'язаний із гальмівним ендogenous нейромедіатором, γ -аміномасляною кислотою (ГАМК) і рецептором [18]. Естазолам, як і всі бензодіазепіни, посилює гальмівний вплив ГАМК-ергічних нейронів кори головного мозку, гіпокампа, мозочка, стовбура й інших структур центральної нервової системи. Клінічна дія препарату характеризується снодійним і менш вираженим анкісіолітичним ефектом. Естазолам має незначний протисудомний ефект, помірно розслаблює скелетні м'язи [18].

Тріазолам (альпрозолам) – снодійний засіб бензодіазепінової структури, має також анкісіолітичну, седативну, протисудомну й центральну міорелаксуючу дію [19]. Діюча речовина – 8-хлоро-6-(2-хлорофеніл)-1-метил-4H-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін. Підсилює інгібуючу дію ГАМК (медіатор пре- та постсинаптичного гальмування в усіх відділах центральної нервової системи) на передачу нервових імпульсів [19].

Фармакологічний ефект зумовлений стимулювальною дією на бензодіазепінові рецептори, розташовані в алостеричному центрі постсинаптичних ГАМК-рецепторів висхідної активуючої ретикулярної формації стовбура мозку та вставних нейронів бічних рогів спинного мозку, зменшуючи збудливість підкіркових структур головного мозку (лімбічна система, таламус, гіпоталамус) [19]. Анкісіолітична дія спричинена впливом на мигдалеподібний комплекс лімбічної системи та виявляється зменшенням емоційного напруження, полегшенням тривоги, страху, занепокоєння. Седативний ефект формується під впливом препарату на ретикулярну формацію стовбура головного мозку та неспецифічні ядра таламуса, виявляється як зменшення симптоматики невротичного походження (тривоги, страху). Основний механізм снодійної дії полягає у пригніченні клітин ретикулярної формації стовбура головного мозку. Препарат зменшує вплив емоційних, вегетативних і моторних подразників, що порушують механізм засинання [19], збільшує тривалість сну, вкорочує період засинання та зменшує кількість нічних пробуджень. Протисудомна дія реалізується шляхом посилення пресинаптичного гальмування. Пригнічується поширення епілептогенної активності, але не знімається збуджений стан вогнища. Центральна міорелаксуюча дія зумовлена гальмуванням полісинаптичних спінальних аферентних гальмівних шляхів. Можливе також пряме гальмування рухових нервів і функції м'язів. У терапевтичних дозах не пригнічує серцево-судинну та дихальну системи [19].

Летрозол належить до нестероїдних інгібіторів ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипухлинний препарат. Діюча речовина – 4,4'-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)ен)добензонітріл. Відомо, що інколи ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів [20]. Зменшення впливу естрогенів шляхом усунення їхнього стимулювального впливу – передумова пригнічення росту пухлини. Ароматази безпосередньо впливають на утворення естрогенів у жінок у постменопаузі. Відбувається процес перетворення

андрогенів, що синтезуються у надниркових залозах, на естрон (E1) та естрадіол (E2). Отже, пригнічуючи фермент ароматазу, можна досягти зменшення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині [21].

Діюча речовина летрозолу пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування з гемом цитохрому P450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах. У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, що становить 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг, знижує рівень естрогену та естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75–78 % і на 78 % відповідно. Максимальне зниження спостерігають через 48–78 годин [22]. У жінок із поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозолу в дозі від 0,1 мг до 5,0 мг знижує рівень естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату в плазмі крові на 75–95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату в дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрогену та естрогену сульфату стають меншими за межу чутливості методу, що використовують для визначення гормонів. Отже, за допомогою цих доз препарату досягають вираженішого пригнічення синтезу естрогенів.

Анастрозол – препарат для лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді [23]. Діюча речовина – $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетраметил-5-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-m-бензендіацетонітрил. У жінок у постменопаузальний період естрогени утворюються здебільшого шляхом перетворення з андростендіону за участю ферменту ароматази в жировій тканині, м'язах і печінці. Зниження під впливом анастрозолу рівня циркулюючого естрадіолу виявляє терапевтичну дію в жінок у постменопаузальному періоді, які хворі на рак молочної залози. Анастрозол у добовій дозі 1 мг знижує рівень естрадіолу на 80 %, у добовій дозі до 10 мг не впливає на секрецію гідрокортизону й альдостерону. Препарат не має гестагенної, андрогенної та естрогенної активності [24], швидко всмоктується у травному тракті. Зв'язування анастрозолу з білками плазми становить 40 %. Після 7-денного приймання анастрозолу досягають 90–95 % рівноважної концентрації. Виводиться передусім із сечею як метаболіти та в незміненому стані (менше ніж 10 % дози) протягом 72 годин.

Ітраконазол (інтракон, інтронгар, орунгал, спорагал) – синтетичний протигрибковий засіб, активний щодо широкого спектра збудників. Це рацемічна суміш чотирьох діастереоізомерів (1:1:1:1) (дві енантіомерні пари), кожна з яких має три хіральні центри, (\pm)-1-сек-бутил-4-[p-4-[p-[(2R*,4S*)-2-(2,4-дихлорофеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]- Δ^2 -1,2,4-тріазолін-5-он. Механізм дії ітраконазолу пов'язаний з інгібуванням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибів. До ітраконазолу чутливі *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.* (включаючи *C. albicans*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* і деякі інші

мікроорганізми [25]. Клінічний ефект, що досягається під час застосування ітраконазолу, повністю виявляється через 2–4 тижні після припинення терапії в разі мікозів шкіри, через 6–9 місяців після припинення лікування при оніхомікозі [26]. Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму, концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2–3 рази перевищує таку в плазмі крові. Концентрація ітраконазолу у тканинах, що містять кератин, особливо у шкірі, вчетверо перевищує таку в плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2–4 тижнів після припинення 4-тижневого курсу лікування [27].

Флуконазол – протигрибковий засіб, який специфічно діє та блокує синтез грибкових стеролів. Діюча речовина – 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)-2-пропанол. Певним чином специфічно впливає на грибкові ферменти, залежні від цитохрому P450. Біологічно активний щодо різноманітних штамів *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum spp.* та *Trichophyton spp.* Діюча речовина флуконазолу активна щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* [26]. Після перорального приймання добре всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 0,5–1,5 години після приймання внутрішньо. Період напіввиведення препарату становить 30 годин, що дає змогу застосовувати його 1 раз на добу під час курсу лікування, забезпечує терапевтичний ефект при вагінальному кандидозі після одноразового приймання [28]. Концентрація активної речовини в плазмі прямо пропорційна прийнятій дозі. З білками крові зв'язується 11–12 % флуконазолу. При щоденному одноразовому прийманні флуконазолу протягом 4–5 днів стабільна концентрація в плазмі досягається у 90 % пацієнтів. У разі введення в перший день лікування ударної (дворазової добової) дози цей ефект досягається до 2 дня лікування [29].

Посаконазол (ноксафіл) – потужний інгібітор ферменту ланостеролу 14 α -деметилази, що каталітично впливає на важливий етап біосинтезу ергостеролу. Діюча речовина має хімічну назву 4-(p-(4-(p-(((3R, 5R)-5-(2,4-дифлюорофеніл)тетрагідро-5-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил))-3-фурил)метокси)феніл)-1-піперазиніл)феніл)-1-((1S,2S)-1-етил-2-гідроксипропіл)-дельта-1,2,4-тріазолін-5-он. Це типовий представник азолів, тому має широкий спектр протигрибкової активності проти дріжджових і пліснявих грибів, включаючи гриби роду *Candida* (у тому числі штамів *C. albicans*, резистентних до флуконазолу, вориконазолу й ітраконазолу, *C. krusei* та *C. glabrata*, менше – *C. lusitanae*, менш чутливі до камфотерицину В), *Aspergillus* (у тому числі штами, резистентні до флуконазолу, вориконазолу, ітраконазолу) та проти грибів, які вважають нечутливими до азолів, як-от зигоміцети (наприклад, штами *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* і *Rhizomucor*). In vitro посаконазол чинив фунгіцидну дію проти штамів *Aspergillus*, диморфних грибів (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii* та *Coccidioides immitis*).

Авесстим – імуностимулювальний ветеринарний препарат. Діюча речовина – морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-

тріазол-3-ілтіо]ацетат, що належить до похідних тріазолу. В оптимальних дозах активізує окремі біохімічні процеси в клітинах, виявляє антиоксидантну, імуномодульвальну, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дії, нормалізує обмін речовин. Препарат посилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує резистентність організму до хвороб вірусної етіології. Діюча речовина через 24 години після останнього застосування виводиться з організму, і в сироватці крові її не виявляють. Препарат призначають курчатам, ремонтному молодняку курей-несучок, індичатам, каченяткам, гусеняткам, перепелятам для поліпшення загальної резистентності організму, активізації специфічної імунної відповіді на введення вакцин, ослаблення поствакцинальних ускладнень, а також для неспецифічної профілактики вірусних хвороб і змішаних респіраторних захворювань [30].

Для посилення специфічної імунної відповіді препарат додають у питну воду для випоювання протягом 2 діб до та 2 діб після щеплення з розрахунку 0,025 мл препарату на 1 кг маси тіла на 1 добу.

Для посилення загальної резистентності організму молодняку та в разі виявлення ознак респіраторних захворювань препарат застосовують аерозольно з допомогою генераторів холодного туману з розрахунку 1–2 мл препарату на 1 м³ приміщення з експозицією 40 хвилин, щодоби протягом 3–5 діб.

Трифозол-НЕО – імуномодульвальний ветеринарний препарат. Діюча речовина, що запатентована в Україні, належить до водорозчинних похідних 1,2,4-тріазолу – піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат [31,32]. Механізм дії активної субстанції полягає в активізації біохімічних процесів у клітинах тканин. Препарат має антиоксидантну, імуномодульвальну, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дії, нормалізує обмін речовин, посилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує резистентність організму до хвороб вірусної етіології, сприяє відновленню показників специфічної та неспецифічної резистентності, підвищенню вмісту Т-клітин, В-лімфоцитів крові [31]. Діюча речовина через 24 години після останнього застосування виводиться з організму, її не виявляють у сироватці крові. Застосовують у комплексному лікуванні собак, котів при гнійно-запальних захворюваннях (ранах, абсцесах тощо) для пришвидшення репаративних процесів, одужання тварин, активізації факторів природного захисту організму [32].

Ветмікодерм – ветеринарний нестероїдний засіб, діюча речовина якого запатентована в Україні та Польщі, належить до похідних 1,2,4-тріазолу – 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфолін [33]. Протигрибкова дія спричинена порушенням цілісності мембрани клітини гриба, 1,2,4-тріазолі порушують синтез ергостеролу – основного структурного компонента клітинної мембрани грибів. Ефект пов'язаний з інгібуванням цитохром Р450-залежних ферментів, зокрема 14- α -деметилази (стерол-14-деметилази), що каталізує реакцію перетворення ланостеролу в ергостерол. Це призводить до порушення синтезу ергостеролу клітинної мембрани грибів [34]. Бактеріостатична активність 4-((5-(де-

цилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфоліну полягає в порушенні нормального перебігу біохімічних процесів у збудників внаслідок гальмування активності окремих ферментних систем. При цьому створюються несприятливі умови для розвитку та розмноження мікроорганізмів. Бактерицидна дія 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфоліну спричиняє необоротні зміни в протоплазмі клітини (денатурацію білків), зумовлюючи швидку загибель мікробів.

Фортіс Комбі – сучасне ефективне добриво. Діюча речовина – моноетаноламоній 2-[5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, запатентована в Україні. Використовують у сільському господарстві та в приватному секторі шляхом обробки насіння, прикореневого та позакореневого підживлення в період вегетації на культурах [34]. Характеризується стимульвальними властивостями, забезпечує прискорення проростання насіння, покращує укорінення саджанців, збільшує схожість і знижує негативний вплив несприятливих зовнішніх факторів, як-от похолодання чи посуха. Крім того, позитивно впливає на стан кореневої системи, зокрема корневих волосків, що відповідають за поглинання поживних речовин із води та ґрунту. Завдяки внесенню цього добрива істотно підвищується імунітет рослин, і це дуже важливо в Україні у зв'язку з нестабільними погодними умовами, оскільки при різких перепадах температури імунітет знижується, і рослини легко піддаються різним захворюванням.

Висновки

Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення та узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про досить високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, широкий спектр застосування, помірне насичення національного ринку 1,2,4-тріазолвмісними препаратами.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дали змогу спланувати наступні дослідження щодо аналізу сучасного вітчизняного ринку за насиченістю закордонними 1,2,4-тріазолвмісними препаратами.

Фінансування

Робота здійснюється в рамках ініціативної НДР Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв.

Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість проводити і публікувати свої дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Оглобліна М. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-5696-3621](https://orcid.org/0000-0001-5696-3621)

Бушуева 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)

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

Information about authors:

Ohloblina M. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Natural Disciplines for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Goadsby P. J., Lipton R. B., Ferrari M. D. Migraine—current understanding and treatment. *The New England journal of medicine*. 2002. Vol. 346, Iss. 4. P. 257-270. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
- [2] Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans / K. P. Vyas, R. A. Halpin, L. A. Geer et al. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2000. Vol. 28, Iss. 1. P. 89-95.
- [3] Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist / D. G. Sciberras, W. J. Polvino, B. J. Gertz et al. *British journal of clinical pharmacology*. 1997. Vol. 43, Iss. 1. P. 49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00032.x>
- [4] Rizatriptan, a novel 5-HT_{1B/1D} agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects / M. R. Goldberg, Y. Lee, K. P. Vyas et al. *Journal of clinical pharmacology*. 2000. Vol. 40, Iss. 1. P. 74-83. <https://doi.org/10.1177/00912700022008595>
- [5] Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials / M. D. Ferrari, P. J. Goadsby, K. I. Roon, R. B. Lipton. *Cephalalgia*. 2002. Vol. 22, Iss. 8. P. 633-658. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x>
- [6] Maxalt® (rizatriptan benzoate tablets) and Maxalt-MLT® (rizatriptan benzoate orally disintegrating tablets) United States prescribing information. New Jersey, USA: Merck & Co, Inc, 2003.
- [7] Voriconazole: a new triazole antifungal agent / M. M. Pearson, P. D. Rogers, J. D. Cleary, S. W. Chapman. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003. Vol. 37, Iss. 3. P. 420-432. <https://doi.org/10.1345/aph.1C261>
- [8] Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *Journal of clinical microbiology*. 1998. Vol. 36, Iss. 1. P. 198-202. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.198-202.1998>
- [9] Johnston D., Zhon X., Fukuoka T. Voriconazole is highly active against the 14α demethylase of *Candida krusei*. Proceedings of the 39th ICAAC, San Francisco, September 18, 1995. Abstr. 125.
- [10] Johnson E. M., Szekely A., Warnock D. W. In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998. Vol. 42, Iss. 6. P. 741-745. <https://doi.org/10.1093/jac/42.6.741>
- [11] Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: A randomized double-blind study / F. Roila, B. Ruggeri, E. Ballatori et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, Iss. 2. P. 101-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4547>
- [12] Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2008. Vol. 14, Iss. 2. P. 85-93. <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e31816a0f07>
- [13] Di Maio M., Gallo C., Perrone F. Analisi congiunta degli studi di fase III con palonosetron nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia moderatamente emetogena [Meta-analysis of phase III studies with palonosetron in the prevention of vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy]. *Tumori*. 2008. Vol. 94, Iss. 2. P. 14-22.
- [14] IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel et al. *Nature genetics*. 2009. Vol. 41, Iss. 10. P. 1100-1104. <https://doi.org/10.1038/ng.447>
- [15] Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. J. Thompson et al. *Nature*. 2009. Vol. 461, Iss. 7262. P. 399-401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>
- [16] Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes et al. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, Iss. 4. P. 1338-1345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.056>
- [17] Gonzalez S. A., Keeffe E. B. IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*. 2011. Vol. 7, Iss. 6. P. 366-373.
- [18] Taylor J. R., Vazquez C. M., Campbell K. M. Pharmacologic management of chronic insomnia. *Southern medical journal*. 2006. Vol. 99, Iss. 12. P. 1373-1377. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000243131.25116.bd>
- [19] Комpendіум — лікарські препарати. URL : <http://compendium.com.ua>
- [20] Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels / J. Geisler, H. Helle, D. Ekse et al. *Clinical cancer research*. 2008. Vol. 14, Iss. 19. P. 6330-6335. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5221>
- [21] Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial / I. Smith, D. Yardley, H. Burris et al. *Journal of clinical oncology*. 2017. Vol. 35, Iss. 10. P. 1041-1048. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2871>
- [22] Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031 / M. J. Ellis, V. J. Suman, J. Hoog et al. *Journal of clinical oncology*. 2011. Vol. 29, Iss. 17. P. 2342-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6950>
- [23] Gupta A. K., Ryder J. E., Johnson, A. M. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *The British journal of dermatology*. 2004. Vol. 150, Iss. 3. P. 537-544. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05728.x>
- [24] Heikkilä H., Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *The British journal of dermatology*. 1995. Vol. 133, Iss. 5. P. 699-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02741.x>
- [25] Workowski K. A., Bolan G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2015. Vol. 64, Iss. RR-03. P. 1-137.
- [26] Dharmik P. G., Gomashe A. V., Upadhyay V. G. Susceptibility pattern of various azoles against *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2013. Vol. 63, Iss. 2. P. 135-137. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0280-3>
- [27] Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing / M. A. Pfaller, D. J. Diekema, M. G. Rinaldi et al. *Journal of clinical microbiology*. 2005. Vol. 43, Iss. 12. P. 5848-5859. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005>
- [28] Застосування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань / І. В. Бушуєва, Л. І. Пархоменко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 97-99.
- [29] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-іонів : дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. 360 с.
- [30] Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-іону, які містять ядро фурану : дис...

- канд. фармац. наук: 15.00.02 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2006. 207 с.
- [31] Трифузол-НЕО [сайт]. URL : <http://trifuzol-neo.com/>
- [32] Chromatographic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole / V. P. Martynshyn, V. M. Hunchak, A. I. Yaroshenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 806-811. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35871.61609>
- [33] Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine / R. Shcherbyna, V. Parchenko, V. Martynshyn, V. Hunchak. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 43-52. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000601>
- [34] Фортис Комби [сайт]. URL : <https://fortis-combi.com/>
- ### References
- [1] Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine--current understanding and treatment. *The New England Journal of medicine*, 346(4), 257-270. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
- [2] Vyas, K. P., Halpin, R. A., Geer, L. A., Ellis, J. D., Liu, L., Cheng, H., Chavez-Eng, C., Matuszewski, B. K., Varga, S. L., Guiblin, A. R., & Rogers, J. D. (2000). Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 28(1), 89-95.
- [3] Sciberras, D. G., Polvino, W. J., Gertz, B. J., Cheng, H., Stepanavage, M., Wittreich, J., Olah, T., Edwards, M., & Mant, T. (1997). Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist. *British journal of clinical pharmacology*, 43(1), 49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00032.x>
- [4] Goldberg, M. R., Lee, Y., Vyas, K. P., Slaughter, D. E., Panebianco, D., Ermlich, S. J., Shadle, C. R., Brucker, M. J., McLoughlin, D. A., & Olah, T. V. (2000). Rizatriptan, a novel 5-HT_{1B/1D} agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology*, 40(1), 74-83. <https://doi.org/10.1177/00912700022008595>
- [5] Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Roon, K. I., & Lipton, R. B. (2002). Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 22(8), 633-658. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x>
- [6] Merck & Co Inc. (2003) Maxalt® (rizatriptan benzoate tablets) and Maxalt-MLT® (rizatriptan benzoate orally disintegrating tablets): United States prescribing information. New Jersey, USA: Merck & Co, Inc.
- [7] Pearson, M. M., Rogers, P. D., Cleary, J. D., & Chapman, S. W. (2003). Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *The Annals of pharmacotherapy*, 37(3), 420-432. <https://doi.org/10.1345/aph.1C261>
- [8] Espinel-Ingroff, A. (1998). In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *Journal of clinical microbiology*, 36(1), 198-202. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.198-202.1998>
- [9] Johnston, D., Zhon, X., & Fukuoka, T. (1995). Voriconazole is highly active against the 14α demethylase of *Candida krusei*. *Proceedings of the 39th ICAAC, San Francisco*.
- [10] Johnson, E. M., Szekely, A., & Warnock, D. W. (1998). In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 42(6), 741-745. <https://doi.org/10.1093/jac/42.6.741>
- [11] Roila, F., Ruggeri, B., Ballatori, E., Del Favero, A., & Tonato, M. (2014). Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: A randomized double-blind study. *Journal of Clinical Oncology*, 32(2), 101-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4547>
- [12] Lohr, L. (2008). Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 14(2), 85-93. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31816a0f07>
- [13] Di Maio, M., Gallo, C., & Perrone, F. (2008). Analisi congiunta degli studi di fase III con palonosetron nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia moderatamente emetogena [Meta-analysis of phase III studies with palonosetron in the prevention of vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy]. *Tumori*, 94(2), 14-22.
- [14] Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., Berg, T., Weltman, M., Abate, M. L., Bassendine, M., Spengler, U., Dore, G. J., Powell, E., Riordan, S., Sheridan, D., Smedile, A., Fragomeli, V., Müller, T., Bahlo, M., Stewart, G. J., Booth, D. R., & George, J. (2009). IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature genetics*, 41(10), 1100-1104. <https://doi.org/10.1038/ng.447>
- [15] Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V., Urban, T. J., Heinzen, E. L., Qiu, P., Bertelsen, A. H., Muir, A. J., Sulkowski, M., McHutchison, J. G., & Goldstein, D. B. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 461(7262), 399-401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>
- [16] Rauch, A., Kutalik, Z., Descombes, P., Cai, T., Di Iulio, J., Mueller, T., Bochud, M., Battagay, M., Bernasconi, E., Borovicka, J., Colombo, S., Cerny, A., Dufour, J. F., Furrer, H., Günthard, H. F., Heim, M., Hirschel, B., Malinverni, R., Moradpour, D., Müllhaupt, B., ... Swiss HIV Cohort Study (2010). Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 138(4), 1338-1345.e13457. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.056>
- [17] Gonzalez, S. A., & Keeffe, E. B. (2011). IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*, 7(6), 366-373.
- [18] Taylor, J. R., Vazquez, C. M., & Campbell, K. M. (2006). Pharmacologic management of chronic insomnia. *Southern medical journal*, 99(12), 1373-1377. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000243131.25116.bd>
- [19] *Kompendium – likarski preparaty* [Compendium. Medicines] [in Ukrainian]. <https://compendium.com.ua/uk>
- [20] Geisler, J., Helle, H., Ekse, D., Duong, N. K., Evans, D. B., Nordbø, Y., Aas, T., & Lønning, P. E. (2008). Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clinical cancer research*, 14(19), 6330-6335. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5221>
- [21] Smith, I., Yardley, D., Burris, H., De Boer, R., Amadori, D., McIntyre, K., Ejlertsen, B., Gnani, M., Jonat, W., Pritchard, K. I., Dowsett, M., Hart, L., Poggio, S., Comarella, L., Salomon, H., Wamil, B., & O'Shaughnessy, J. (2017). Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *Journal of clinical oncology*, 35(10), 1041-1048. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2871>
- [22] Ellis, M. J., Suman, V. J., Hoog, J., Lin, L., Snider, J., Prat, A., Parker, J. S., Luo, J., DeSchryver, K., Allred, D. C., Esserman, L. J., Unzeitig, G. W., Margenthaler, J., Babiera, G. V., Marcom, P. K., Guenther, J. M., Watson, M. A., Leitch, M., Hunt, K., & Olson, J. A. (2011). Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *Journal of clinical oncology*, 29(17), 2342-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6950>
- [23] Gupta, A. K., Ryder, J. E., & Johnson, A. M. (2004). Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *The British journal of dermatology*, 150(3), 537-544. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05728.x>
- [24] Heikkilä, H., & Stubb, S. (1995). The prevalence of onychomycosis in Finland. *The British journal of dermatology*, 133(5), 699-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02741.x>
- [25] Workowski, K. A., Bolan, G. A., & Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 64(RR-03), 1-137.
- [26] Dharmik, P. G., Gomashe, A. V., & Upadhyay, V. G. (2013). Susceptibility pattern of various azoles against *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 63(2), 135-137. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0280-3>
- [27] Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Rinaldi, M. G., Barnes, R., Hu, B., Veselov, A. V., Tiraboschi, N., Nagy, E., & Gibbs, D. L. (2005). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to flu-

- conazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *Journal of clinical microbiology*, 43(12), 5848-5859. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005>
- [28] Bushueva, I. V., Parkhomenko, L. I., Knysh, Ye. G., & Panasenko, O. I. (2014). Zastosuvannia morfolinii 2-[5-(pirydyn-4-il)-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatu dlia likuvannia i profilaktyky deiakykh zakhvoriuvan [Application of the morpholines of 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetates for the treatment and prevention of some diseases]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 97-99. [in Ukrainian].
- [29] Parchenko, V. V. (2014). *Syntezy, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 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].
- [30] Parchenko, V. V. (2006). *Syntezy, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yaki mistiat yadro furanu* [Synthesis, physicochemical and biological properties of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives containing furan nucleus (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Kyiv [in Ukrainian].
- [31] *Tryfuzol-NEO* [website] [in Ukrainian]. <http://trifuzol-neo.com/>
- [32] Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., & Parchenko, V. V. (2019). Chromagrophic research of liniment, which active sub-stance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 806-811. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35871.61609>
- [33] Shcherbyna, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., & Hunchak, V. (2018). Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 43-52. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000601>
- [34] *Fortys Komby* [website] [in Ukrainian]. <https://fortis-combi.com>