



Microscopic analysis of *Valeriana stolonifera* and *Valeriana collina* leaves

V. I. Kokitko^{ID}*B,C,D, V. M. Odyntsova^{ID}A,E,F

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical 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

Plants of the *Valeriana* species are distributed in various parts of the world, especially in Europe and Asia. A high content of polyphenolic compounds, including flavonoids and hydroxycinnamic acids with expressed biological activity, was previously identified within the herb of the studied *Valeriana* species. Morphological and anatomical data can be used in phylogenetics of species and genera to find out diagnostic and age-related characteristics of plants. This led us to microscopic studies of aerial organs of the above-mentioned *Valeriana* species.

The aim of the work is to conduct a comparative study of the diagnostic features within the morphological and anatomical structure of *Valeriana stolonifera* and *Valeriana collina* leaves.

Materials and methods. Both raw and dried plant material of *V. stolonifera* and *V. collina* was used for microscopic studies. Temporary micropreparations were made using generally accepted methods. The anatomical features of the raw material were examined using Carl ZEISS “AxioStar Plus” and “Primo Star”.

Results. The study identified key morphological and anatomical features of the species, which should be considered for the identification and standardization of promising medicinal plant materials and within the development of methods of analytical and regulatory documentation.

Conclusions. The key microscopic differences in the leaves of the studied species lie in the structure of the adaxial and abaxial surfaces of the leaf blade. The upper epidermis consists of large elongate cells with wavy walls. The cells of the lower epidermis are smaller and have more sinuous walls compared to the upper epidermis cells. The degree of wall sinuosity varies between species – *V. collina* is characterized by more sinuous cells in both the upper and lower epidermis compared to *V. stolonifera*. The absence of stomata on the upper epidermis is a common feature for both species.

Keywords: *Valeriana officinalis*, *Valeriana stolonifera*, *Valeriana collina*, leaf anatomy, microscopic analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):207-214

Мікроскопічний аналіз листя *Valeriana stolonifera* and *Valeriana collina*

В. І. Кокітко, В. М. Одинцова

Рослини виду *Valeriana* поширені в різних частинах світу, особливо в Європі та Азії. В траві досліджених видів *Valeriana* попередньо встановлено високий вміст поліфенольних сполук, зокрема флавоноїдів і гідроксикоричних кислот із вираженою біологічною активністю. Морфолого-анатомічні дані можуть бути використані у філогенетиці видів і роду для з'ясування діагностичних і вікових ознак рослин. Це спонукало нас до мікроскопічних досліджень надземних органів двох цих видів валеріани.

Мета роботи – порівняльне дослідження діагностичних ознак у морфолого-анатомічній будові листків *Valeriana stolonifera* та *Valeriana collina*.

Матеріали і методи. Для мікроскопічних досліджень використали свіжу та висушену рослинну сировину *V. stolonifera* та *V. collina*. Тимчасові мікропрепарати виготовляли за загальноприйнятими методиками. Ознаки анатомічної будови сировини вивчили за допомогою мікроскопів Carl ZEISS «AxioStar Plus» та «Primo Star».

Результати. У результаті дослідження встановлено основні морфолого-анатомічні ознаки видів, які слід враховувати під час ідентифікації та стандартизації перспективної лікарської рослинної сировини та розроблення аналітично-нормативної документації.

Висновки. Основні відмінні мікроскопічні ознаки листя досліджених видів – структура клітин адаксіальної та абаксіальної поверхні листової пластинки. Верхній епідерміс складається з великих видовжених клітин із хвилястими стінками. Клітини нижнього епідермісу є меншими за розміром та мають більш звивисті стінки порівняно з клітинами верхнього епідермісу. Ступінь звивистості

ARTICLE INFO



UDC 615.322:582.971.3-145.086.2/3
DOI: [10.14739/2409-2932.2024.3.311562](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.311562)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):207-214

Keywords: *Valeriana officinalis*, *Valeriana stolonifera*, *Valeriana collina*, leaf anatomy, microscopic analysis.

*E-mail: valeriakokitko@gmail.com

Received: 03.09.2024 // Revised: 16.09.2024 // Accepted: 24.09.2024

стінок варіює залежно від виду: для *V. collina* притаманні більш звивисті клітини верхнього та нижнього епідермісу порівняно з *V. stolonifera*. Відсутність продихів на верхньому епідермісі є спільною ознакою для видів, що дослідили.

Ключові слова: *Valeriana officinalis*, *Valeriana stolonifera*, *Valeriana collina*, анатомічна будова листя, мікроскопічний аналіз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 207-214

Species of the *Valerianaceae* family are widely spread worldwide, including Ukraine. In Ukraine, the collective species *V. officinalis* L. encompasses 13 species: *V. stolonifera* Czern, *V. collina* Wallr., *V. dioica* L., *V. rossica* P. Smirn., *V. tuberosa* L., *V. exaltata* Mikan, *V. tripteris* L., *V. transsilvanika* Schur, *V. sambucifolia* Mikan, *V. tanaitica* Worosch, *V. nitida* Kreyer, *V. simplicifolia* (Reichenb.) Kabath, *V. grossheimii* Worosch [1].

Most studies on *V. officinalis* focus on the official medicinal raw material – roots and rhizomes. However, in recent years, the number of studies on aerial parts, such as leaves, inflorescence and seeds, has increased [2,3,4,5].

The phytochemical composition of the underground organs of *Valerian* species has been extensively studied, with more than 800 compounds being isolated, or identified, including essential oils [6], flavonoids [7,8], iridoids [9], lignanoids [6], alkaloids [7] and other classes of biologically active compounds. Due to these compounds, *V. officinalis* exhibits sedative [10], antidepressant [9], anxiolytic [11], anticonvulsant [12], antiepileptic [12], antiarrhythmic [9], antioxidant [13], insecticidal [13], antibacterial [13], anti-inflammatory [14] and antiviral [15] effects.

Traditionally, *V. officinalis* phytomedicines were used to treat insomnia, epilepsy, neurasthenia, manic and depressive states, tachycardia, arrhythmia, high blood pressure, anaemia, various types of pain, digestive disorders (diarrhoea, vomiting) [16,17,18].

Two species of *V. officinalis*, namely *V. stolonifera* and *V. collina*, are widespread in the Zaporizhzhia region (Ukraine). *V. stolonifera* predominantly grows in oak and hornbeam forests, pine forests, forest glades, shrublands and meadow steppes. *V. collina* grows on dry hillsides, in oak forests and shrubs.

Creeping *Valerian* (*V. stolonifera*) is a perennial herbaceous plant with a short, cylindrical rhizome with long underground shoots, or stolons. Its roots are of medium thickness (1.5–2.0 mm). The stems are 40–130 cm tall, ribbed, smooth, and slightly rough at the base. The leaves are pinnate with 6–15 pairs of leaflets, measuring 2–8 cm in length and 0.5–2.0 cm in width. The leaflets are sessile, lanceolate or linear and lanceolate, entire, or sometimes toothed and smooth. The inflorescence is 11–35 cm long, 4–22 cm wide with white, pale pink, and pink flowers, blooming from May to June.

Hill *Valerian* (*V. collina*) has a short rhizome with short underground shoots and roots of medium thickness. The stems are 30–120 cm tall, ribbed, smooth. The leaves are pinnate with 5–14 pairs of leaflets, measuring 2–8 cm in length and 0.4–1.5 cm in width. The leaflets are sessile, lanceolate, or linear and lanceolate, entire, or sometimes toothed and smooth. The inflorescence is 10–30 cm long, 5–18 cm

wide with white, pale pink, and pink flowers, blooming from May to June.

The main morphological difference between these species is that *V. stolonifera* is characterized by a creeping growth form with stolons, i. e., horizontal connections between plants that enable vegetative reproduction. Its leaves are generally narrow with fewer teeth along the edges; the stems are often smooth and may have a reddish tint; *V. collina*, on the other hand, does not produce stolons. It has a more vertical growth form with several stems emerging from a single rhizome. The leaves have more distinct teeth and are wider compared to *V. stolonifera*.

Microscopic analysis of the leaves of the studied species provides critical insights into the taxonomy, morphology and potential pharmacological properties of medicinal plants. This type of pharmacognostic research aids in the precise identification and classification of different species, contributing to the broader fields of plant taxonomy and botany.

The review of the specialized references shows a lack of systemic data concerning the anatomical structure of aerial parts of *V. stolonifera* and *V. collina*. Meanwhile, morphological and anatomical data can be used in the phylogenetics of species and genera to find out diagnostic and age-related characteristics of plants. This led us to microscopic studies of aerial organs of the above-mentioned *Valeriana* species.

Aim

The aim of the work is to conduct a comparative study of the diagnostic features within the morphological and anatomical structure of *V. stolonifera* and *V. collina* leaves.

Materials and methods

Both raw and dried plant material of *V. stolonifera* and *V. collina* was used for microscopic studies. The raw material was collected in July 2023 (Kantserivska balka in the Zaporizhzhia region and the right bank of the Dnipro River in Zaporizhzhia).

The microscopic study was carried out in the Phytochemical Laboratory of the Educational and Scientific Medical and Laboratory Center with a vivarium at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Illumination of microscopic preparations was achieved by heating the samples in an aqueous solution of 3 % sodium hydroxide (Ukrchemgroup, Spain, series number CAS 1310-73-2) [19]. To obtain transverse sections, fixation was carried out using freshly prepared cool Carnois fixative (consisting of alcohol 96 % [20,21], PR JSC BIOLIK, Ukraine), chloroform (Chloroform Pharm, France, series number TAP 1705155), and acetic acid (LLC “VVV” PCC,

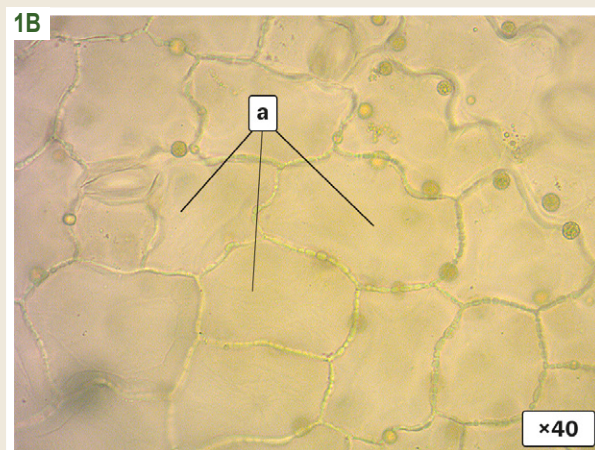
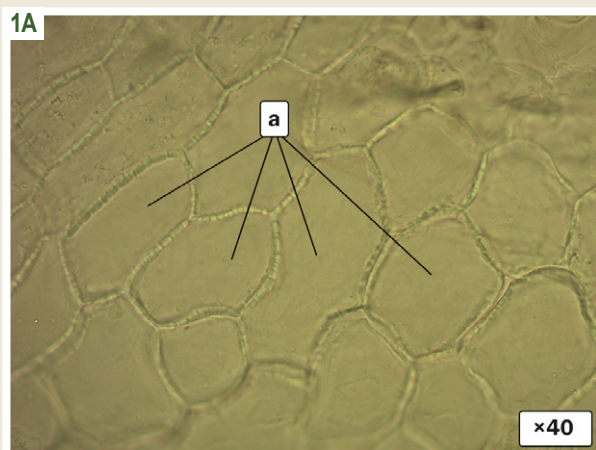


Fig. 1. The adaxial surface of the leaf plate of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: large wavy cells of the epidermis.

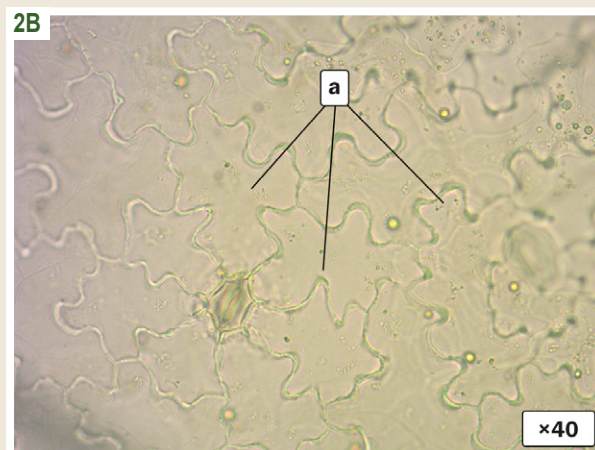
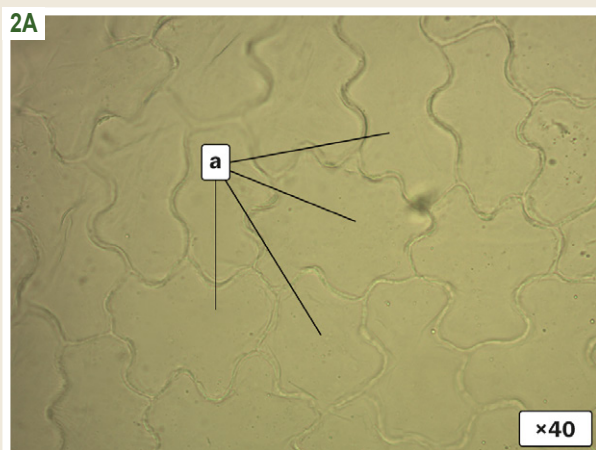


Fig. 2. The abaxial surface of the leaf plate of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: convoluted cells of the epidermis.

Ukraine) in a ratio of 6:3:1), which exceeded the volume of the studied objects by 15 times (for 20 objects, 80 ml fixative), and left for approximately two hours, followed by washing with three portions of 70 % ethanol. The fixed material underwent dehydration using graded ethanol (10–100 %) and chloroform. Then it was infiltrated and embedded in paraffin (Thermo Scientific Inc., UK) in a thermostat at a constant temperature of 56 °C.

Transverse sections were cut using a mechanical rotary microtome Microm HM 325 (Germany) at 5 µm and placed on microscope slides. Subsequently, deparaffinization was performed in two portions of xylene (Shanghai Synnad, China), each for 5 minutes, followed by washing in distilled water and soaking for 10 minutes in 96 %, 80 %, and 70 % ethyl alcohol.

The anatomical features of the raw material were examined using Carl ZEISS “AxioStar Plus” and “Primo Star” microscopes both under direct and reflected light (lenses ×4, ×10, ×20, ×40, ×100) with a digital camera AxioCam ERc 5s. The results were recorded using ZEISS ZEN (blue edition) software. Anatomical studies were carried out in statistically reliable quantities (at least 10 for each sample).

Results

During the study of the anatomical structure of the leaves, we analyzed the following features: the structure of the lower and upper epidermis, the type of stomatal apparatus, characteristics of trichomes, presence of exogenous and endogenous structures and inclusions.

The following structure was common to all studied samples: the leaf had a dorsoventral type of structure, and the epidermis of the upper side of the plate consisted of large, elongated cells with sinuous walls, without stomata (Fig. 1, a). The epidermal cells on the lower leaf surface were smaller and had a more sinuous contour (Fig. 2, a).

Stomata of the anomocytic type (Fig. 3, a, b) were located on the lower surface (hypostomatic), with typical four epidermal cells surrounding the stomata (Fig. 3, c).

On both sides of the leaf two types of trichomes were systematically observed: simple unicellular – long (Fig. 4, a), short (Fig. 4, b) and glandular trichomes (Fig. 5). Long (70–100 µm) unicellular trichomes were in a greater number of the veins, while short (35–50 µm) warty trichomes were found across the entire surface and along the edge of the leaf plate. The trichomes had a sharply conical shape and were

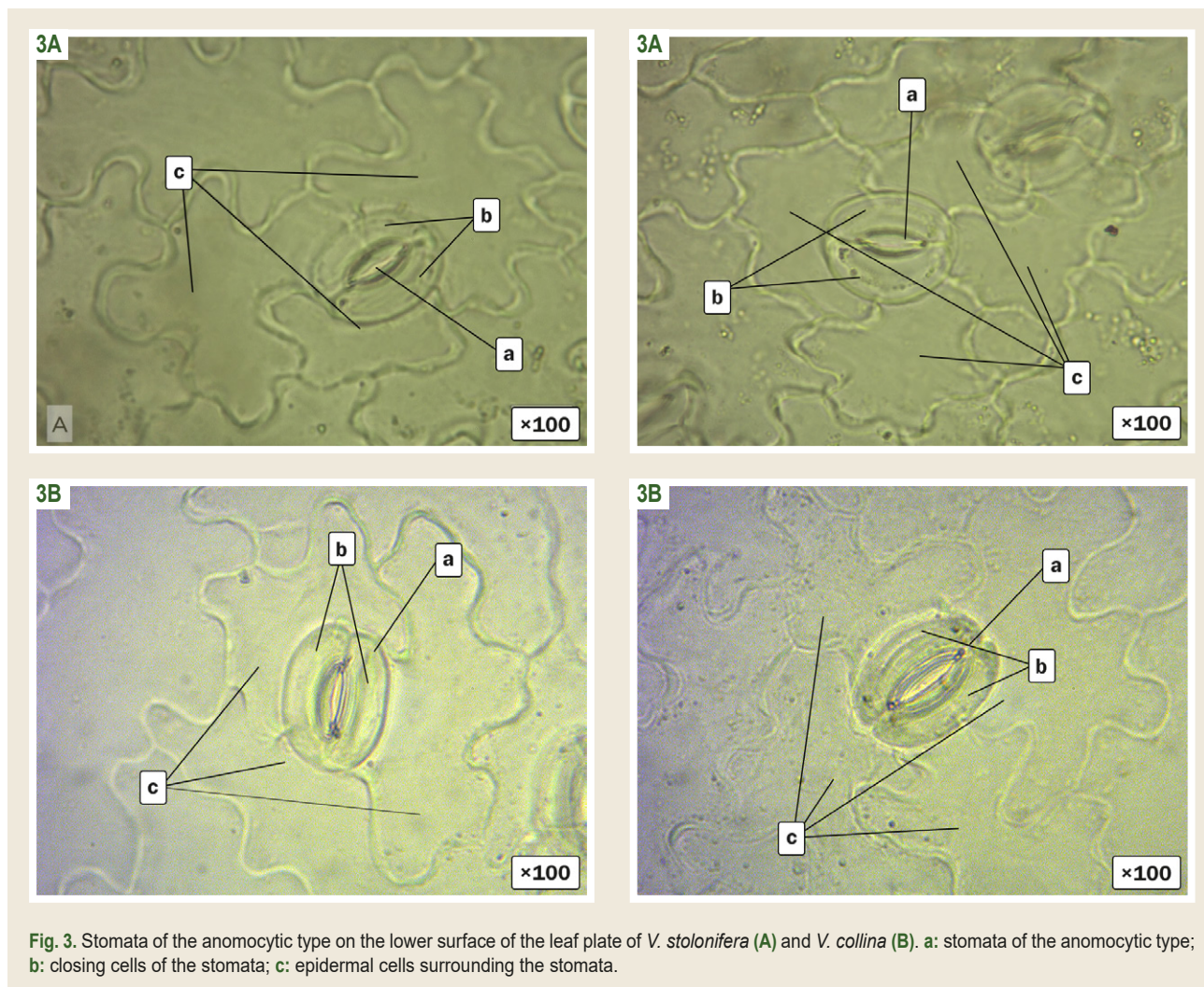


Fig. 3. Stomata of the anomocytic type on the lower surface of the leaf plate of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: stomata of the anomocytic type; b: closing cells of the stomata; c: epidermal cells surrounding the stomata.

oriented towards the tips of the lobes and segments of the plate. At the base, the trichomes were surrounded by several rectangular cells (Fig. 4, c), forming a rosette-like structure. The cavity of the trichomes was filled with a greyish granular content. The glandular trichomes consisted of a multicellular (4–6 cells) head (Fig. 5, a) with a brownish content and a unicellular stalk (Fig. 5, b).

The petiole of the leaf in the transverse section (Fig. 6) had a structure from U-shaped to V-shaped with collateral open vascular bundles (Fig. 6, a), arranged in a single row. The vascular bundles were surrounded by a 1–3-layered endodermis, whose fibres in the transverse section were angular, with thickened porous partially lignified cell membranes. The endodermis is underlain by a 2–3-layered boundary parenchyma. The cells are elongated along the bundle, rounded in the transverse section, lacking chloroplasts and crystals, with thin cell walls. The phloem (Fig. 6, b) is ring-shaped, composed of small cells, adjacent to narrow spiral vessels of the procambial xylem. The second vessels (Fig. 6, c) have larger openings and are porous. Besides, they form dense core rays, separated from each other by the parenchyma.

Epidermal cells on the lower side of the petiole (Fig. 7, a) are narrow, elongated, homogeneous, and without stomata.

Occasionally, multicellular subepidermal emergences are found on the upper side of the petiole, protruding above the surface in a spherical shape. The outer cells of the sphere are dense, and flattened, with slightly thickened, suberized walls. The cells embedded in the parenchyma are larger, and rounded, with more thickened walls.

Discussion

A comprehensive morphological and anatomical study of various *Valerian* species was carried out. It carefully describes the structural characteristics of the leaves, providing an idea of the epidermis structure, stomatal apparatus, types of trichomes and petiole anatomy.

The study highlights several key findings. The epidermal structure: the leaves show a dorsiventral structure with significant differences between the upper and lower epidermis.

The upper epidermis consists of large, elongated cells with wavy walls and without stomata. In contrast, the lower epidermis consists of smaller cells with more sinuous contours and has anomocytic stomata, usually surrounded by four epidermal cells.

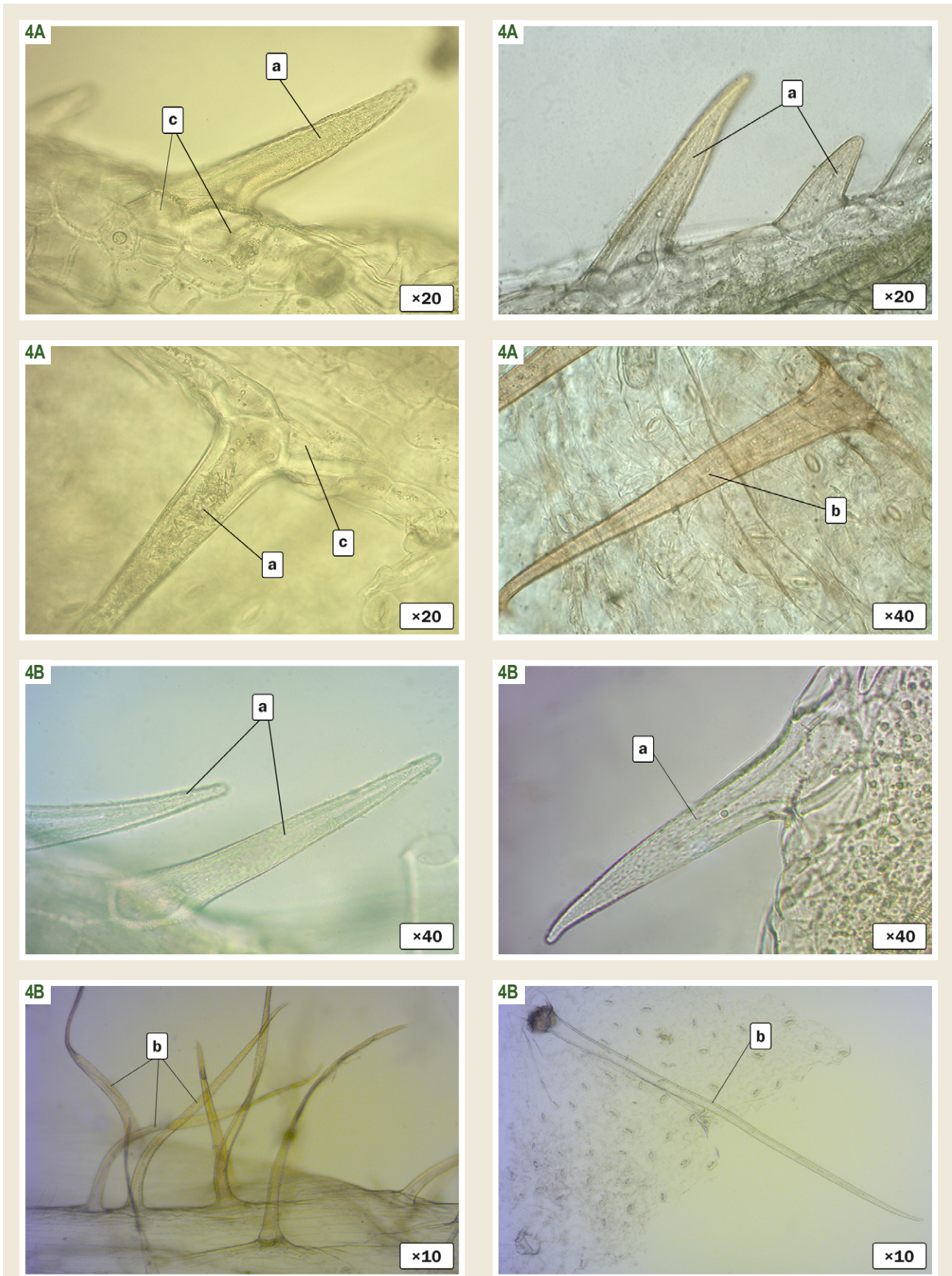


Fig. 4. Simple trichomes of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: simple unicellular trichomes; b: long simple trichomes; c: rectangular cells; at the base of the simple trichomes.

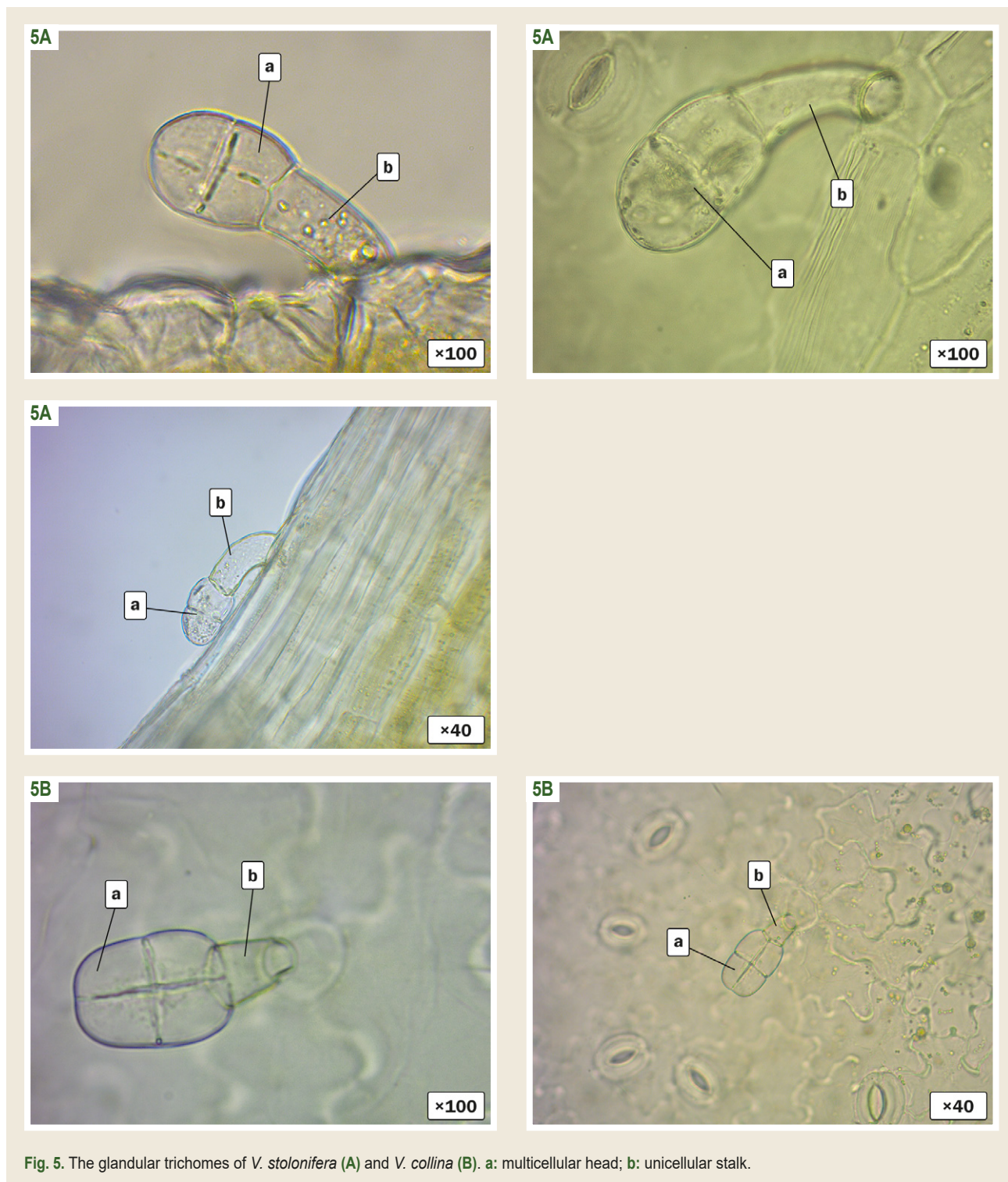


Fig. 5. The glandular trichomes of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: multicellular head; b: unicellular stalk.

The stomatal apparatus: stomata are located only on the lower surface of the leaves, indicating a hypostomatic leaf type. This arrangement is typical for many plant species adapted to reduce water loss while optimizing gas exchange.

Types of trichomes: the study identifies two types of trichomes on the leaves: simple unicellular trichomes and glandular ones. The unicellular trichomes vary in length, with longer trichomes primarily found on the veins and shorter warty trichomes on the leaf surface and edges. The glandular

trichomes have a multicellular head with a unicellular stalk containing a brown substance.

The petiole structure: the anatomy of the petiole transverse section reveals a structure from a U-shaped to a V-shaped form with collateral open vascular bundles, arranged in a single row. These bundles are covered by a multi-layered endoderm and are surrounded by a layer of parenchyma, highlighting the complex organization for the efficient transport of nutrients and water.

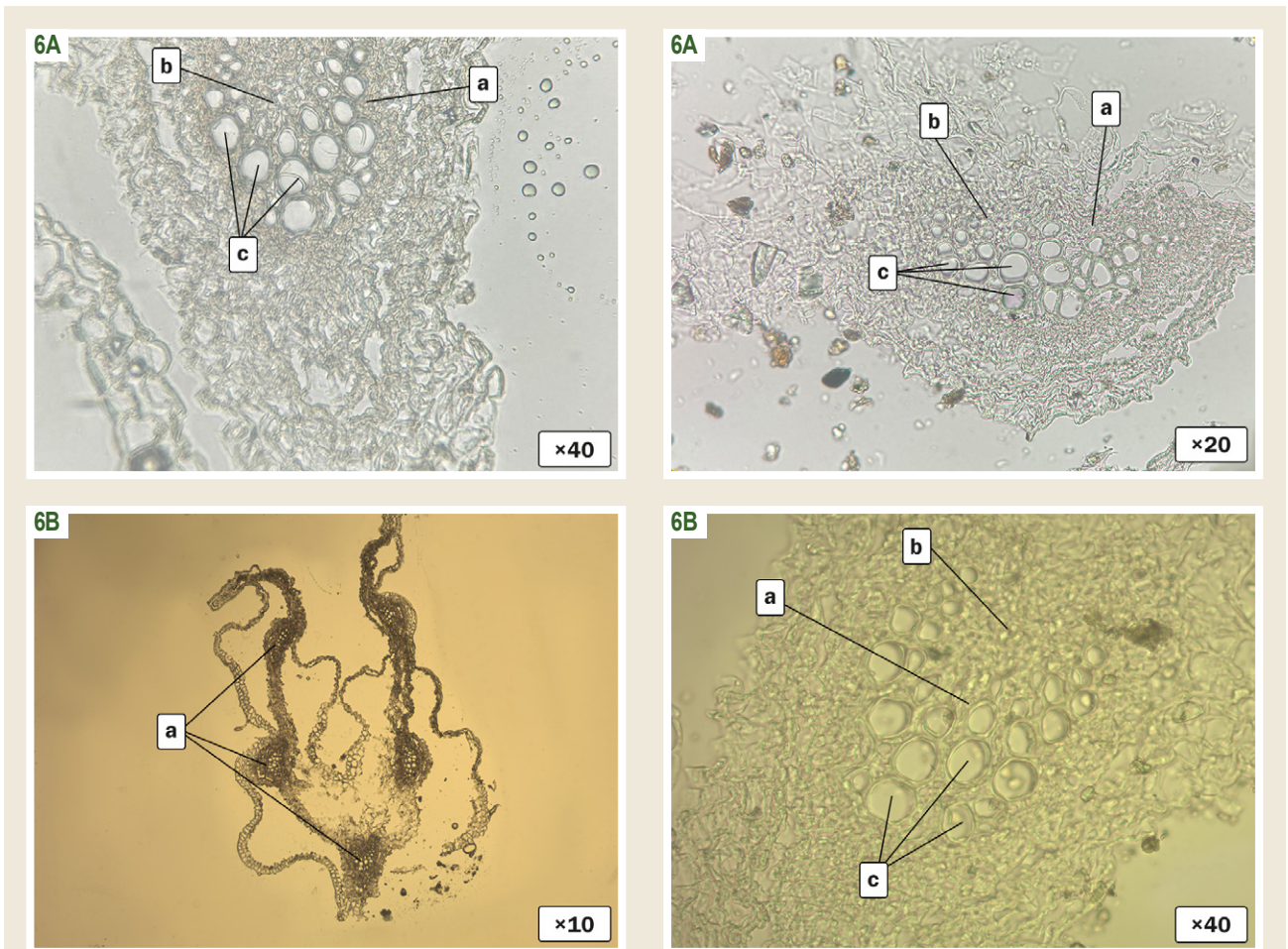


Fig. 6. Fragments of transverse sections of the petiole of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: collateral open vascular bundles; b: phloem; c: xylem.

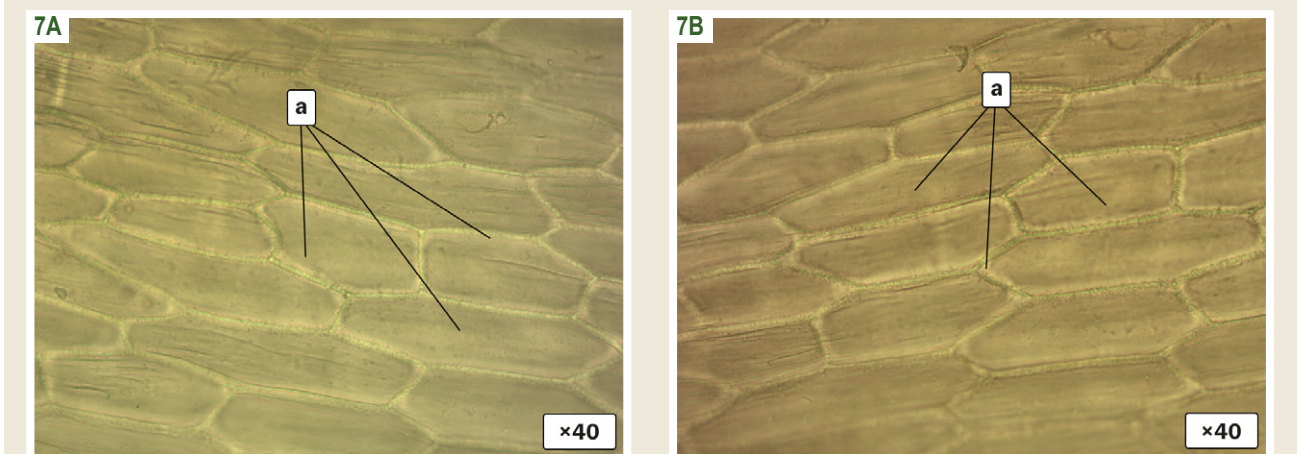


Fig. 7. Epidermis of the petiole of *V. stolonifera* (A) and *V. collina* (B). a: epidermal cells on the lower side of the petiole.

Conclusions

1. A microscopic analysis of *V. stolonifera* and *V. collina* leaves was conducted, revealing their potential as promising sources of various classes of biologically active substances. This indicates the rationale for continued pharmacognostic research on this plant material to develop new phytomedicines.

2. The primary morphological differences between the studied species are stolons in *V. stolonifera*, which are completely absent in *V. collina*. *V. stolonifera* leaves are often narrower with fewer teeth along the edges, whereas *V. collina* has more distinct teeth and broader leaves compared to *V. stolonifera*.

3. The key microscopic differences in the leaves of the studied species lie in the structure of the adaxial and abaxial

surfaces of the leaf blade. The upper epidermis consists of large elongate cells with wavy walls. The cells of the lower epidermis are smaller and have more sinuous walls compared to the upper epidermis cells. The degree of wall sinuosity varies between species, such *V. collina* is characterized by more sinuous cells in both the upper and lower epidermis compared to *V. stolonifera*. The absence of stomata on the upper epidermis is a common feature for both species.

4. Based on the research results, the main morphological and anatomical features of the species were identified. These data are recommended for consideration during the identification and standardization of promising medicinal plant materials and within the development of methods of analytical and regulatory documentation.

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

Information about the authors:

Kokitko V. I., Graduate Student of the of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9231-7627

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

ORCID ID: 0000-0002-7883-8917

Відомості про авторів:

Кокітко В. І., аспірантка каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Одинцова В. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Sarikurkcü C, Jeszka-Skowron M, Ozer MS. Valeriana dioscoridis aerial parts' extracts – A new source of phytochemicals with antioxidant and enzyme inhibitory activities. *Ind Crops Prod.* 2020;148:112273. doi: [10.1016/j.indcrop.2020.112273](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112273)
- Sen-Utsukarçi B, Taskin T, Goger F, Tabanca N, Estep AS, Kessler SM, et al. Chemical composition and antioxidant, cytotoxic, and insecticidal potential of Valeriana alliarifolia in Turkey. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2019;70(3):207-18. doi: [10.2478/aiht-2019-70-3273](https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3273)
- Ming W, Zhang Z, Li Y, Yi P, Wang M, An Z, et al. Chemical Constituents of the Aerial Part of Valeriana officinalis var. latifolia Miq. With COX-2 Inhibitory Activity. *Nat Prod Commun.* 2022;17(2):1934578X2210786. doi: [10.1177/1934578X221078628](https://doi.org/10.1177/1934578X221078628)
- Ghasemi Pirbalouti A, Ghahfarokhi BB, Ghahfarokhi SA, Malekpour F. Chemical composition of essential oils from the aerial parts and underground parts of Iranian valerian collected from different natural habitats. *Ind Crops Prod.* 2015;63:147-51. doi: [10.1016/j.indcrop.2014.10.017](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.10.017)
- Şen Utsukarçi B, Cimsit M, Taşkin T, Gurdal B, Baci O, Bilgin S. A Pharmacognostical Comparative Investigation on Valeriana alliarifolia Adams. *Int J Second Metab.* 2020;7(3):160-73. doi: [10.21448/ijsm.690926](https://doi.org/10.21448/ijsm.690926)
- Wang W, Wang Y, Guo Q, Li H, Wang Z, Li J, et al. Valerian essential oil for treating insomnia via the serotonergic synapse pathway. *Front Nutr.* 2022;9:927434. doi: [10.3389/fnut.2022.927434](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.927434)
- Shukla V, Singh P, Kumar D, Konwar R, Singh B, Kumar B. Phytochemical analysis of high value medicinal plant Valeriana jatamansi using LC-MS and its in-vitro anti-proliferative screening. *Phytomed Plus.* 2021;1(2):100025. doi: [10.1016/j.phyplu.2021.100025](https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100025)
- Karalija E, Dahija S, Demir A, Bešta-Gajević R, Zeljković SĆ, Tarkowski P. Exploring New Sources of Bioactive Phenolic Compounds from Western Balkan Mountains. *Plants (Basel).* 2022;11(7):1002. doi: [10.3390/plants11071002](https://doi.org/10.3390/plants11071002)
- Zhang L, Wang L, Huang L, Zhao Y, Ding H, Li B, et al. Antidepressant effects of total iridoids of Valeriana jatamansi via the intestinal flora-blood-brain barrier pathway. *Pharm Biol.* 2021;59(1):912-21. doi: [10.1080/13880209.2021.1944222](https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1944222)
- Wang C, Xu WL, Li GW, Fu C, Li JJ, Wang J, et al. Impact of Acupuncture on Sleep and Comorbid Symptoms for Chronic Insomnia: A Randomized Clinical Trial. *Nat Sci Sleep.* 2021;13:1807-22. doi: [10.2147/NSS.S326762](https://doi.org/10.2147/NSS.S326762)
- Tyagi T, Sharma S, Sharma R. Pharmacological actions of Valeriana wallichii (Tagara): A fundamental analysis supporting traditional benefits. *Int J Ayurveda Pharma Res.* 2022;1-7. doi: [10.47070/ijapr.v10iSuppl1.2468](https://doi.org/10.47070/ijapr.v10iSuppl1.2468)
- González-Trujano ME, Contreras-Murillo G, López-Najera CA, Hidalgo-Flores FJ, Navarrete-Castro A, Sánchez CG, et al. Anticonvulsant activity of Valeriana edulis roots and valepotriates on the pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *J Ethnopharmacol.* 2021;265:113299. doi: [10.1016/j.jep.2020.113299](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113299)
- Średnicka-Tober D, Hallmann E, Koczyńska K, Góralska-Walczak R, Barański M, Grycz A, et al. Profile of Selected Secondary Metabolites and Antioxidant Activity of Valerian and Lovage Grown in Organic and Low-Input Conventional System. *Metabolites.* 2022;12(9):835. doi: [10.3390/metabo12090835](https://doi.org/10.3390/metabo12090835)
- Wang H, Song Z, Xing H, Shi Z, Wu P, Zhang J, et al. Nitric oxide inhibitory iridoids as potential anti-inflammatory agents from Valeriana jatamansi. *Bioorg Chem.* 2020;101:103974. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.103974](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103974)
- Sen-Utsukarçi B, Kessler SM, Akbal-Dagistan O, Estep AS, Tabanca N, Kurkcuoglu M, et al. Chemical composition and biological activities of Valeriana dioscoridis SM. roots. *S Afr J Bot.* 2021;141:306-12. doi: [10.1016/j.sajb.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.007)
- Li J, Li X, Wang C, Zhang M, Ye M, Wang Q. The potential of Valeriana as a traditional Chinese medicine: traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Front Pharmacol.* 2022;13:973138. doi: [10.3389/fphar.2022.973138](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.973138)
- Charmakar S, Kunwar RM, Sharma HP, Rimal B, Baral S, Joshi N, et al. Production, distribution, use and trade of Valeriana jatamansi Jones in Nepal. *Glob Ecol Conserv.* 2021;30(e01792):e01792. doi: [10.1016/j.gecco.2021.e01792](https://doi.org/10.1016/j.gecco.2021.e01792)
- Husain SA, Jamal G, Parveen R, Khan MA, Srivastava V, Mustafa S, et al. A Review on Valeriana wallichii: Chemical Composition and Pharmacological Research. *Curr Tradit Med.* 2023;9(4):55-71. doi: [10.2174/2215083808666220914123526](https://doi.org/10.2174/2215083808666220914123526)
- Kovalov, VM, Marchyshyn SM, Khvorost OP, Isakova TI, Kovalova AM, Popova NV, et al. Praktykum z identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovynny [Workshop on identification of medicinal plants]. Ternopil. TDMU. 2014. Ukrainian.
- Lisovska TP, Kuzmishyna II, Kotsun LO. Tsytohenetychni osnovy rozvytku orhanizmiv. Cytogenetic bases of the development of organisms. Lutsk, UA: Druk PP Ivaniuk VP. 2015. Ukrainian.
- Odyntsova A. [Method for drafting a morpho-anatomical description of the fruit using light microscopy]. *Visnyk of the Lviv University. Series Biology.* 2023;89:3-19. Ukrainian. doi: [10.30970/vlubs.2023.89.01](https://doi.org/10.30970/vlubs.2023.89.01)



Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives in the initiation of free radical processes

I. M. Bilai^{ID}*A,C,E,D, V. I. Daryi^{ID}B,E,F, A. V. Khilkovets^{ID}B,C,D, A. I. Bilai^{ID}B,E,F, I. F. Duiun^{ID}B,E,F

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical 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 activation of lipid free radical oxidation is a key stage in the development of many diseases and can lead to the emergence of related complications. To identify new synthetic compounds with antioxidant properties, it is necessary to conduct studies on various models of experimental free radical oxidation of biomolecules. Literature sources indicate that among the derivatives of 1,2,4-triazole, there is a significant number that possess high antioxidant activity.

The aim of the study to assess the antioxidant properties of newly synthesized S-derivatives of 1,2,4-triazole through the inhibition of reactive oxygen species accumulation in the superoxide dismutase system.

Materials and methods. To achieve this goal, we used one of the methods for assessing antioxidant activity by initiating free radical processes *in vitro*, specifically by inhibiting the accumulation of reactive oxygen species.

Results. Twenty-three S-derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols were investigated. The most effective compound was sodium 2-((4-phenyl-5-thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thioacetate, which exceeded the activity of both reference drugs. Following in activity was compound 22, 1-phenyl-2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanol, which demonstrated an effect similar to that of emoxipine, while compound 7, 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-thiophene-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanone, was slightly less active.

Conclusions. It was established that among the new S-derivatives of 1,2,4-triazole, some exhibit significant antioxidant effects that are comparable to or exceed the efficacy of reference drugs.

Keywords: 1,2,4-triazole, antioxidant activity, superoxide dismutase.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):215-218

Оцінювання антиоксидантної активності похідних 1,2,4-тріазолу при ініціюванні вільнорадикальних процесів

I. M. Білай, В. І. Дарій, А. В. Хільковець, А. І. Білай, І. Ф. Дуюн

Активізація вільнорадикального окиснення ліпідів є ключовим етапом у розвитку багатьох захворювань та може буди причиною виникнення супутніх ускладнень. Для виявлення нових синтетичних сполук з антиоксидантними властивостями необхідно їх досліджувати на різних моделях експериментального вільнорадикального окиснення біомолекул. Відомості наукової літератури свідчать, що чимало похідних 1,2,4-тріазолу мають високу антиоксидантну активність.

Мета роботи – оцінити антиоксидантні властивості нових синтезованих S-похідних 1,2,4-тріазолу через пригнічення накопичення активних форм кисню в системі супероксиддисмутази.

Матеріали і методи. Для досягнення мети застосували один із методів оцінювання антиоксидантної активності при ініціюванні вільнорадикальних процесів *in vitro*, а саме за інгібуванням накопичення активних форм кисню.

Результати. Дослідили двадцять три S-похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів. На першому місці за силою ефекту – сполука 13 натрію 2-((4-феніл-5-тіофен-3-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етаноат що перевищує активність обох препаратів порівняння. Наступна за ступенем активності – сполука 22 1-феніл-2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол, що має наближений ефект до емоксипіну; дещо поступається йому сполука 7 1-(3-фторфеніл)-2-((5-тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-он.

Висновки. Окремі з нових S-похідних 1,2,4-тріазолу характеризуються значним антиоксидантним ефектом, що є наближеним чи перевершує ефективність референс-препаратів.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 215-218

ARTICLE INFO



UDC 615.272.4.014.425:547.792].015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.311943

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):215-218

Keywords: 1,2,4-triazole, antioxidant activity, superoxide dismutase.

*E-mail: belay250455@gmail.com

Received: 09.09.2024 // Revised: 23.09.2024 // Accepted: 04.10.2024

Modern science has demonstrated that the activation of lipid peroxidation processes significantly influences the development of various pathological conditions in the body, such as stress, atherosclerosis, myocardial infarction, hyperglycemia, and the formation of malignant tumors [1]. Lipid peroxidation leads to the formation and accumulation of highly toxic substances, which in turn potentiate the destabilization of cellular membranes and subcellular structures. Consequently, antioxidant drugs are increasingly included as a constant component in the complex pathogenetic therapy of various diseases.

For this reason, research of substances with antioxidant properties has gained great importance in the development of modern medicine and pharmacy.

Heterocyclic compounds attract more attention compared to monocyclic ones due to their wide range of pharmacological properties [2,3,4]. One of the promising heterocycles is the five-membered ring, namely 1,2,4-triazole. Among the derivatives of 1,2,4-triazole, several have been identified with high antioxidant properties. Therefore, we synthesized and studied a series of new thiophene derivatives of 1,2,4-triazole. Previously, we conducted preliminary pharmacological screening of the antioxidant activity of various classes of the derivatives that we have obtained. Namely, molecular docking, molecular dynamics simulations, and MM-PBSA calculations. Based on the screening results, we selected compounds for further *in vitro* studies [5].

Aim

To assess the antioxidant properties of newly synthesized S-derivatives of 1,2,4-triazole through the inhibition of reactive oxygen species accumulation in the superoxide dismutase system.

Materials and methods

All studies were conducted at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

According to standard methodology, the non-enzymatic oxidation reaction occurs in an alkaline medium [6,7,8]. In a spectrophotometric cuvette, we added 2 ml of 0.15 M sodium carbonate buffer with the addition of EDTA- Na_2 solution, followed by the solutions of the compounds under investigation. The reaction was initiated by introducing an aqueous solution of adrenaline, prepared in doubly distilled water using only pure crystalline adrenaline. The prepared adrenaline solution was adjusted to pH 2.25 with hydrochloric acid. The reaction was conducted with an exposure time of 3 minutes, at a temperature of 35–36 °C, and a wavelength of 480 nm. Calculations were performed using the following formula:

$$\text{AOA} = (D_x - D_0) / D_x \times 100 (\%),$$

where, D_x – is the optical density reflecting the rate of uninhibited auto-oxidation of adrenaline;

D_0 – is the optical density reflecting the rate of auto-oxidation of adrenaline in the presence of the studied compounds.

As reference drugs, we selected the classical potent antioxidants thiotriazoline and emoxipine.

Results

To achieve the stated objectives, we conducted preliminary pharmacological screening of antioxidant activity *in vitro* for twenty-three newly synthesized compounds. Among the studied compounds, there are S-derivatives belonging to various classes: alkyls, ketones, ethanoic acids and their salts, isopropyl esters of ethanoic acids, alcohols, and acetamides (Table 1, Fig. 1).

Among the studied compounds, different classes of S-derivatives exhibited varying effects on the level of superoxide radical inhibition *in vitro*: alkyl derivative (compound 1), ketone derivatives (compounds 5 and 7), salts (compounds 13 and 15), acetamide (compound 20), and alcohol (compound 22) (Tables 2, 3). Notably, compound 13, sodium 2-((4-phenyl-5-thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thioacetate, demonstrated the highest antioxidant activity with a reduction of 72.0 %, surpassing the activity of both reference drugs.

Additionally, compound 22, 1-phenyl-2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanol, exhibited a reduction of 60 %, showing activity similar to that of emoxipine.

The least pronounced effect, which did not exceed that of the reference drugs, was observed for the following compounds. Compound 7, 1-(3-fluorophenyl)-2-((5-thiophene-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanone, showed a reduction of 56.0 %. Similarly, the level of superoxide radical inhibition *in vitro* was decreased by 3-(pentylthio)-4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole (compound 1) by 40.0 % and N-methyl-2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetamide (compound 20) by 40 %. The smallest effect was recorded for compounds 5, 1-(4-methoxyphenyl)-2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanone, and 15, calcium 2-((5-thiophene-3-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate, with reductions of 32.0 %.

The antioxidant activity of the reference drugs thiotriazoline and emoxipine was significant, with reductions in superoxide radical inhibition of 71.66 % and 62.5 %, respectively. Thus, among the compounds studied, only compound 13 exceeded the effects of thiotriazoline and emoxipine.

The results of the studies of the aforementioned compounds were statistically significant compared to the control group ($p < 0.05$).

Based on the research findings, certain patterns regarding the “structure-activity” relationship can be established. It is noteworthy, that the introduction of a phenyl radical at the fourth position of the triazole fragment increased the antioxidant activity. Additionally, the reduction of the ketone group to an alcohol significantly enhanced the antioxidant properties.

Among the other ketone derivatives, compound 7 exhibited the greatest impact on the process of inhibiting the oxidation of adrenochrome. This is likely associated with the positional change of the fluorine atom in the aromatic substituent.

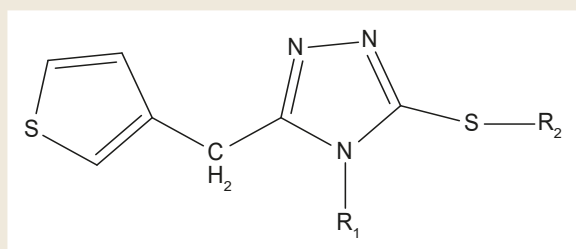


Fig. 1. General formula of S-derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols.

Table 1. Structure of some S-derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols

Compound	R ₁	R ₂
Compound 1	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁
Compound 2	H	CH ₃
Compound 3	H	C ₅ H ₁₁
Compound 4	H	C ₁₀ H ₂₁
Compound 5	C ₆ H ₅	CH ₂ (CHO)-4-OMeC ₆ H ₄
Compound 6	C ₆ H ₅	CH ₂ (CHO)-3-FC ₆ H ₄
Compound 7	H	CH ₂ (CHO)-3-FC ₆ H ₄
Compound 8	H	CH ₂ (CHO)-2-FC ₆ H ₄
Compound 9	C ₆ H ₅	C ₄ H ₄ S
Compound 10	C ₆ H ₅	-CH ₂ -COOH
Compound 11	H	-CH ₂ -COOH
Compound 12	C ₆ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻ K ⁺
Compound 13	C ₆ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻ Na ⁺
Compound 14	C ₆ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻ Ca ²⁺
Compound 15	H	-CH ₂ -COO ⁻ Ca ²⁺
Compound 16	H	-CH ₂ -COO ⁻ Na ⁺
Compound 17	H	-CH ₂ -COO-CH(CH ₃) ₂
Compound 18	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CO-NH ₂
Compound 19	H	-CH ₂ -CO-NH ₂
Compound 20	C ₆ H ₅	NHCH ₃
Compound 21	C ₆ H ₅	NHC ₂ H ₅
Compound 22	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH(OH)-C ₆ H ₅
Compound 23	H	-CH ₂ -CH(OH)-C ₆ H ₅

Discussion

The targeted search for new synthetic compounds with antioxidant properties necessitates their investigation in various experimental models of lipid peroxidation initiation [9,10]. This is primarily due to the activation of free radical oxidation of lipids, which is a key mechanism in the pathogenesis of most diseases [11].

We studied the antioxidant activity of novel thiophene-3-ylmethyl-substituted 1,2,4-triazoles through the inhibition of

Table 2. Effect of 1,2,4-triazole derivatives (10⁻⁶ M) on superoxide radical inhibition *in vitro* (n = 9)

Compound	The optical density of the superoxide-radical, Δ	Antioxidant activity, %
Control series	0.250 ± 0.001	–
Compound 1	0.150 ± 0.001*	40.0
Compound 2	0.250 ± 0.001	0
Compound 3	0.250 ± 0.001	0
Compound 4	0.250 ± 0.001	0
Compound 5	0.330 ± 0.001	+32.0
Compound 6	0.250 ± 0.001	0
Compound 7	0.110 ± 0.001*	56.0
Compound 8	0.250 ± 0.001	0
Compound 9	0.250 ± 0.001	0
Compound 10	0.270 ± 0.001	+8.0
Compound 11	0.250 ± 0.001	0
Compound 12	0.270 ± 0.001	+8.0
Thiotriazoline	0.068 ± 0.001*	71.66
Emoxipine	0.090 ± 0.001*	62.5

*: significance between the control series and the experimental group, p < 0.05.

Table 3. Effect of 1,2,4-triazole derivatives (10⁻⁶ M) on superoxide radical inhibition *in vitro* (n = 9)

Compound	The optical density of the superoxide-radical, Δ	Antioxidant activity, %
Control series	0.250 ± 0.001	–
Compound 13	0.070 ± 0.001*	72.0
Compound 14	0.250 ± 0.001	0
Compound 15	0.170 ± 0.001*	32.0
Compound 16	0.250 ± 0.001	0
Compound 17	0.280 ± 0.001	+12.0
Compound 18	0.250 ± 0.001	0
Compound 19	0.250 ± 0.001	0
Compound 20	0.350 ± 0.001*	+40.0
Compound 21	0.280 ± 0.001	+12.0
Compound 22	0.400 ± 0.001*	+60.0
Compound 23	0.250 ± 0.001	0
Control series	0.240 ± 0.001	–
Thiotriazoline	0.068 ± 0.001*	71.66
Emoxipine	0.090 ± 0.001*	62.5

*: significance between the control series and the experimental group, p < 0.05.

reactive oxygen species accumulation. This method is widely used in scientific research for screening antioxidant activity *in vitro*. It is based on the ability of physiologically active compounds to inhibit reactive oxygen species. In particular, we investigated how the tested compounds affect the rate of adrenaline auto-oxidation to adrenochrome (a colored product), which is accompanied by the accumulation of the free anion radical $O_2^{\cdot-}$.

Our findings highlight the importance of structural modifications in enhancing antioxidant activity, providing valuable insights for future research and development of effective antioxidant agents.

Conclusions

1. For the first time, the antioxidant activity of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-thiol has been studied. Several compounds were identified, that exhibit activity comparable to or exceeding that of the reference drugs emoxipine and thiotriazoline.

2. The most significant antioxidant activity was demonstrated by compound **13** (sodium 2-((4-phenyl-5-thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate).

3. In some cases, patterns were established regarding the influence of different substituents on the antioxidant activity of the obtained compounds.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

Bilal I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7574-4093](https://orcid.org/0000-0002-7574-4093)

Dariy V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9074-6911](https://orcid.org/0000-0001-9074-6911)

Khilkovets A. V., PhD, Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

Bilal A. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7510-6684](https://orcid.org/0000-0001-7510-6684)

Duiun I. F., PhD, Senior Lecturer of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1134-2543](https://orcid.org/0000-0003-1134-2543)

Відомості про авторів:

Білай І. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Дарій В. І., д-р мед. наук, професор каф. неврології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Хільковець А. В., PhD, асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Білай А. І., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Дуюн І. Ф., PhD, старший викладач каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

1. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci.* 2014 Dec 24;16(1):193-217. doi: [10.3390/ijms16010193](https://doi.org/10.3390/ijms16010193)
2. Nazarov V, Miroshnichenko D, Oleksandra Ivakh, Serhiy Pyshyev, Korchak B. State of the Art in Industrial Application of Amino-1,2,4-Triazoles. *Mini-Reviews in Organic Chemistry.* 2022;20(4):394-402. doi: [10.2174/1570193X19666220331155015](https://doi.org/10.2174/1570193X19666220331155015)
3. Ihnatova T, Kaplaushenko A, Frolova Yu, Pryhlo E. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio1,2,4-triazoles. *Pharmacia.* 2020;68(1):129-33. doi: [10.3897/pharmacia.68.e53320](https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320)
4. Pachuta-Stec A. Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole and its Derivatives: A Mini-Review. *Mini Rev Med Chem.* 2022;22(7):1081-94. doi: [10.2174/1389557521666210401091802](https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802)
5. Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, et al. An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia.* 2023;70(1):139-53. doi: [10.3897/pharmacia.70.e90783](https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783)
6. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine.* 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
7. Chekman IS, Bielenichev IF, Nahorna OO, Horchakova NO, Lukianchuk VD, Bukhtiarova NV, Horbachova SV, Syrova HO, compilers. *Doklinichne vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti potentsiinykh likarskykh zasobiv pervynnoi ta vtorynnoi neiroproteksii.* Kyiv; 2016 [cited 2024 Oct 1]. Ukrainian. Available from: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15026>
8. Morhuntsova SA, Bielenichev IF. Antyoksydantna aktyvnist S-zamishchenykh khinazolinu v umovakh inhibuvannya superoksydradykala *in vitro* [Antioxidant activity of S-substituted quinazolines under conditions of superoxide radical inhibition *in vitro*]. *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu.* 2009;(1):161-5. Ukrainian.
9. Primo MG, da Silva LA, de Carvalho VB, de Azevedo MA, Monteiro NV, Mendes VR, et al. Relationship among Dietary Intake of Vitamin E, Lipid Peroxidation Markers, and C-Reactive Protein in Flu-Like Patients Diagnosed with COVID-19. *Oxid Med Cell Longev.* 2023;2023:8889213. doi: [10.1155/2023/8889213](https://doi.org/10.1155/2023/8889213)
10. Tijerina A, Fonseca D, Aguilera-González CJ, Heya MS, Martínez N, Sánchez N, et al. Plasma Antioxidant Capacity Is Related to Dietary Intake, Body Composition, and Stage of Reproductive Aging in Women. *Antioxidants.* 2024;13(8):940. doi: [10.3390/antiox13080940](https://doi.org/10.3390/antiox13080940)
11. Korczowska-Łącka I, Słowikowski B, Piekut T, Hurła M, Banaszek N, Szymanowicz O, et al. Disorders of Endogenous and Exogenous Antioxidants in Neurological Diseases. *Antioxidants.* 2023;12:1811. doi: [10.3390/antiox12101811](https://doi.org/10.3390/antiox12101811)



Дослідження фармакологічного потенціалу 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду

О. І. Панасенко^{ID A,C,E,F}, Т. С. Британова^{ID B,C,D,E}, А. С. Гоцуля^{ID *E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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

Гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу та його похідних є одним із лідерів на шляху до створення перспективних біологічно активних сполук. Особливості хімічної будови похідних цього гетероциклу зумовлюють широкий спектр можливостей для хімічних перетворень, що дають змогу одержати насправді дієві лікарські засоби. Залучення до хімічних перетворень одночасно кількох замісників, що мають властивості високореакційних центрів, також сприяє формуванню раціональних шляхів створення біологічно активної сполуки. Роль таких груп у хімії часто виконують аміно-, меркапто- або гідроксогрупи. Залучення цих груп як замісників 1,2,4-тріазолового синтону дає змогу здійснити спрямовану хімічну трансформацію. Здатність подібних структурних фрагментів до формування хімічних взаємодій і зв'язків із біологічними мішенями має додатковий позитивний ефект – залучення до хімічних перетворень на шляху до спрямованого одержання біологічно активної субстанції.

Отже, поєднання гетероциклічної структури з високореакційним хімічним центром має теоретично обґрунтований і практично значущий зміст.

Мета роботи – предиктивне визначення потенціалу створення біологічно активної субстанції з протигрибковою дією на основі 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду.

Матеріали і методи. Прогнозування токсичності ряду сполук здійснили, використавши програму TEST (Toxicity Estimation Software Tool), за допомогою якої визначили предиктивний рівень гострої токсичності, екотоксичності та мутагенності. Прогнозування фізико-хімічних, фармакокінетичних параметрів, а також оцінювання лікоподібності та доступності речовин здійснили, застосувавши онлайн ресурс SwissADME. Найсприятливішу просторову конфігурацію ліганду щодо активної ділянки білка визначили, використавши метод обчислювальний метод молекулярного докінгу, крім того, оцінили силу їхньої взаємодії. Підготовка лігандів відбувалась із застосуванням програмного функціоналу MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 та AutoDock Tools-1.5.6. Підготовка модельного ензиму передбачала використання програмних продуктів Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools-1.5.6. Практичну реалізацію гнучкого молекулярного докінгу здійснили, залучивши програмні інструменти платформи AutoDock/Vina.

Результати. У процесі поетапного прескринінгу сформованих структур ряду 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду отримали низку якісних і кількісних показників, що пов'язані з фізико-хімічними характеристиками та фармакокінетичними параметрами речовин, які дослідили. Згідно з результатами першого етапу досліджень, аналізовану групу речовин можна можна предиктивно вважати малотоксичною, але з високим ризиком проявлення мутагенних властивостей. На наступному етапі роботи, який передбачав аналіз фізико-хімічних показників, фармакокінетичних параметрів, загальної лікоподібності та біодоступності, 1-алкілпохідні 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду визначені як речовини з досить позитивним фармакологічним профілем.

Завершальний етап – молекулярний докінг структури сполук, що дослідили, до активного сайту ланостерол 14 α -деметилази – дав змогу визначити природу хімічної взаємодії та тип амінокислотних залишків, які можуть бути задіяні під час виявлення протигрибкових властивостей ключових лігандів. Аналіз результатів докінгу дав підстави визначити привілейований характер нонільного замісника при першому атомі Нітрогену 1,2,4-тріазолового синтону в структурі представленого ряду сполук для формування протигрибкових властивостей.

Висновки. Загальні перспективи щодо створення біологічно активної субстанції з протигрибковими властивостями з залученням 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду вважаємо доволі реалістичними. Особливий науковий інтерес викликає 3,5-диметил-1-ноніл-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід як речовина зі значним потенціалом протигрибкових властивостей. Отже, є підстави рекомендувати цю сполуку для наступних більш конструктивних і масштабних досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Ключові слова: 4-аміно-1,2,4-тріазол, дизайн, токсичність, ADME-аналіз, молекулярне моделювання.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 219-225

ARTICLE INFO



UDC 615.015.11:547.792
DOI: [10.14739/2409-2932.2024.3.311769](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.311769)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):219-225

Keywords: 4-amino-1,2,4-triazole, design, toxicity, ADME analysis, molecular modeling.

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

Received: 02.09.2024 // Revised: 20.09.2024 // Accepted: 08.10.2024

Research on the pharmacological potential of 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazolium bromide

O. I. Panasenko, T. S. Brytanova, A. S. Hotsulia

The heterocyclic system of 1,2,4-triazole and its derivatives is one of the leaders in the development of highly promising biologically active compounds. The peculiarities of the chemical structure of the derivatives of this heterocycle provide a wide range of possibilities for chemical transformations that allow to obtain really effective drugs. The involvement of several substituents in chemical transformations simultaneously, which have the properties of highly reactive centers, additionally creates favorable conditions for the formation of rational ways to create a biologically active compound. Amino-, mercapto- or hydroxogroups often play the role of such groups in chemistry. The use of these groups as substituents of 1,2,4-triazole synthon provides multifaceted opportunities for directed chemical transformation. The ability of such structural fragments to form chemical interactions and bonds with biological targets has an additional positive effect in the sense of their involvement in chemical transformations on the way to the targeted production of a biologically active substance. Thus, the combination of a heterocyclic structure with a highly reactive chemical center is endowed with theoretically sound and practically significant meaning.

The aim of the work is to preliminarily determine the potential for creating a biologically active substance with antifungal action based on 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazolium bromide.

Materials and methods. The toxicity of the studied compounds has been predicted using the TEST program (Toxicity Estimation Software Tool), which allowed to determine the predictive level of acute toxicity, ecotoxicity and mutagenicity. The physicochemical and pharmacokinetic parameters have been predicted, and the drug-like properties and availability of the investigated substances have been assessed using the online resource SwissADME. The determination of the most favorable spatial configuration of the ligand relative to the active site of the protein and the assessment of the strength of their interaction have been realized using the computational method of molecular docking. The ligands have been prepared using MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 and AutoDock Tools-1.5.6 software. The preparation of the model enzyme has been based on the use of Discovery Studio 4.0 and AutoDock Tools-1.5.6. The practical implementation of flexible molecular docking has been carried out using the software tools of the AutoDock/Vina platform.

Results. In the process of step-by-step prescreening of the formed structures of a number of 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazolium bromide, a number of qualitative and quantitative indicators related to the physicochemical characteristics and pharmacokinetic parameters of the studied substances have been obtained. According to the results of the first stage of research, the group of substances under consideration can be predictively considered low-toxic, but with a high risk of mutagenic properties. The next stage of the work, which involved the analysis of physicochemical parameters, pharmacokinetic parameters, general drug-like properties and bioavailability, allowed us to identify 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazolium bromide as substances with a rather positive pharmacological profile. The final stage in the form of molecular docking of the structure of the studied compounds to the active site of lanosterol 14 α -demethylase allowed us to determine the nature of the chemical interaction and the type of amino acid residues that may be involved in the antifungal properties of the key ligands. The analysis of the docking results allows us to determine the privileged nature of the nonyl substituent at the first Nitrogen atom of the 1,2,4-triazole synthon in the structure of the presented series of compounds for the formation of antifungal properties.

Conclusions. The general prospects for the creation of a biologically active substance with antifungal properties using 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazolium bromide look quite realistic. Particular attention should be paid to 3,5-dimethyl-1-nonyl-4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazolium bromide as a substance with significant potential for antifungal properties, which allows us to recommend this compound for further more constructive and extended *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: 4-amino-1,2,4-triazole, design, toxicity, ADME analysis, molecular modeling.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):219-225

Відомо, що гетероциклічні сполуки є зручною основою для створення біологічно активних сполук із широким спектром корисних властивостей [1,2,3,4,5]. Серед чималої кількості представників у цьому ряді сполук особливо вирізняються похідні 1,2,4-тріазолу, які успішно використовують як дієві лікарські засоби. Передусім слід наголосити на їхній протигрибковій активності, оскільки вориконазол, флуконазол, ітраконазол та інші споріднені ліки є ефективними засобами під час лікування навіть тяжких форм мікозів. Відомі також такі ліки, як анастразол, летрозол і ворозол – протиракові засоби; ризатриптан – протимігренозний лікарський препарат; алпразолам і триазолам відомі за транквілізуючою активністю, а рибавірин – противірусною. Зауважимо, що наведений перелік не вичерпний. Останніми роками у науковій літературі публікують результати численних наукових досліджень і вітчизняних, і іноземних науковців, що підтверджують високий потенціал для нових відкриттів у сфері хімії та фармакології похідних

цієї гетероциклічної системи [6,7,8,9,10,11,12,13,14]. Отже, вибір вектора наукової діяльності, що пов'язана із цим класом гетероциклічних сполук, обґрунтований і підтверджений десятиліттями їхнього успішного практичного застосування.

4-Аміно-1,2,4-тріазол-3-тіоні вирізняються серед інших похідних цього гетероциклу завдяки наявності високореакційних центрів, що дають змогу швидко й ефективно трансформувати вихідну молекулу у бажаний продукт із попередньо спланованим спектром фармакологічних властивостей. Безпосереднє введення до структури 1,2,4-тріазолу аміно- та меркаптогруп характеризується відносною хімічною доступністю та дає змогу істотно підвищити біологічний потенціал цільового продукту хімічного перетворення.

Наведені факти обґрунтовують актуальність і практичне значення наукової роботи, що спрямована на створення і дослідження властивостей нових похідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону [15].

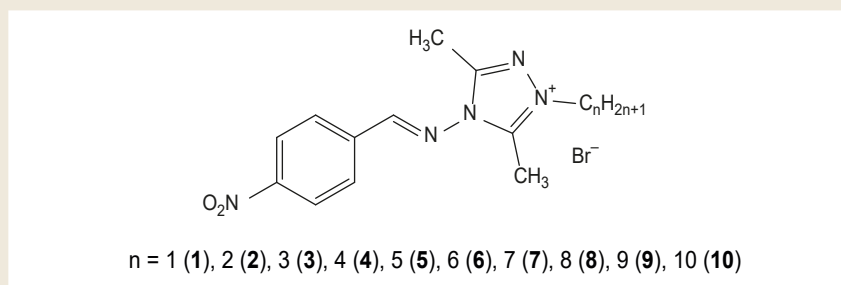


Рис. 1. Загальна будова сконструйованих для досліджень речовин.

Мета роботи

Предиктивне визначення потенціалу створення біологічно активної субстанції з протигрибковою дією на основі 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду.

Матеріали і методи дослідження

Детально вивчили результати наукової роботи багатьох вітчизняних та іноземних колективів, визначили перспективний ряд речовин, що характеризуються високим рівнем практичної значущості. Ухвалили рішення про дослідження 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду (рис. 1).

Комп'ютерне моделювання, що дає змогу визначити попередній рівень токсичності сполук, стало важливим інструментом наукових досліджень. Завдяки такому підходу оптимізують процес вибору сполук для наступних детальніших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Для практичного втілення комп'ютерного моделювання застосували комп'ютерну програму Агентства з охорони навколишнього середовища США TEST (Toxicity Estimation Software Tool), що ґрунтується на використанні кількісних зв'язків структура – активність. Серед доступних методів, що передбачені TEST, обрано консенсусний. З-поміж параметрів обрали гостру токсичність, мутагенність та екотоксичність.

Фармакінетичні показники, пов'язані з процесами адсорбції, транспорту та перерозподілу, а також параметри метаболічних процесів та елімінації розраховані за допомогою онлайн інструменту SwissADME. Ця платформа дає змогу також зробити висновки щодо відповідності загальноприйнятим критеріям лікоподібності.

Фармакодинамічний профіль, що пов'язаний із протигрибковими властивостями дослідженого ряду сполук, визначений методом гнучкого молекулярного докінгу до активного сайту ланостерол 14 α -деметилази (3LD6). Для реалізації методу використали інструменти програмного комплексу AutoDock Tools/Vina. Як джерело структури ланостерол 14 α -деметилази застосували Protein Data Bank (PDB) [16,17,18,19].

Молекулярний докінг передбачав такі кроки:

1. робота з лігандом: а) конструювання досліджуваних структур у mol-форматі (MarvinSketch 6.3.0); б)

формування 3D-моделей сполук із залученням двох методів, зокрема молекулярної механіки MM+ і напівемпіричного квантово-механічного PM3 у взаємодії з Polak-Ribiere-алгоритмом (HyperChem 8); в) PDB-формування структур; г) векторне перетворення файлів форматного спрямування PDB \rightarrow PDBQT (AutoDock Tools-1.5.6);

2. превентивні дії для раціональної роботи з ензимом: а) екстракція води та лігандів як складових модельного комплексу (Discovery Studio 4.0); б) PDB-форматне збереження конфігурації ензиму; в) векторне перетворення файлу ферменту спрямуванням PDB \rightarrow PDBQT (AutoDock Tools-1.5.6);

3. гнучкий докінг: а) практичне втілення процесу («Vina»); б) візуалістично-графічний аналіз та інтерпретація даних (Discovery Studio 4.0).

Результати

Запропонований для досліджень ряд 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду можна охарактеризувати як достатньо прийнятний з погляду доступності реагентів і використання відомих методів синтезу. Втім, звісно, необхідним є обґрунтування доцільності цього процесу. Для цього здійснили *in silico* дослідження параметрів токсичності, а також фармакокінетичного та фармакодинамічного профілів в аспекті протигрибкової активності.

Перший блок результатів дав змогу сформулювати загальне уявлення щодо предиктивного рівня токсичності. Так, з огляду на сформований інтервал значень LD₅₀, який становив 1271,38–1831,65 мг/кг, обрані для досліджень сполуки можна попередньо визначити як речовини, що не мають значного потенціалу до розвитку стану отруєння організму людини (табл. 1). Разом із тим, сполуки 1–8 характеризуються певним потенціалом до ініціації мутагенних властивостей; це викликає особливий науковий інтерес. У разі практичної реалізації масштабування процесів виробництва субстанцій із залученням сполук цього ряду необхідно сконцентрувати увагу на предиктивних значеннях LC₅₀ для *Daphnia magna* та, за необхідності, підтвердити чи спростувати їх за результатами *in vivo* досліджень (табл. 1).

На наступному етапі дослідження одержали вичерпні результати ADME-аналізу. Частка Csp³-гібридних атомів для формування оптимального рівня насиченості має

Таблиця 1. Кількісні показники *in silico* оцінювання токсичності 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду

№	LD ₅₀ (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг	Мутагенність	LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>), 48 год, -log ₁₀ моль/л / мг/л
1	1489,88 / 2,36	0,96 / +	5,20 / 1,65
2	1530,96 / 2,34	0,98 / +	5,34 / 1,27
3	1831,65 / 2,20	0,96 / +	5,49 / 0,93
4	1716,08 / 2,25	0,96 / +	5,63 / 0,71
5	1649,74 / 2,28	0,96 / +	5,71 / 0,62
6	1649,11 / 2,30	0,86 / +	5,85 / 0,46
7	1318,69 / 2,42	0,62 / +	5,96 / 0,37
8	1281,80 / 2,45	0,60 / +	6,06 / 0,32
9	1271,38 / 2,47	0,46 / -	6,17 / 0,25
10	1700,08 / 2,36	0,46 / -	6,27 / 0,21

Таблиця 2. Результати ADME-аналізу 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду

Показник	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Csp ³	0,25	0,31	0,36	0,40	0,44	0,47	0,50	0,53	0,55	0,57
ЧОЗ	4	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MP	87,74	87,74	92,55	97,35	102,16	106,97	111,77	116,58	121,39	126,20
ТППП, Å ²	79,88	79,88	79,88	79,88	79,88	79,88	79,88	79,88	79,88	79,88
iLogP	-2,79	-2,79	-3,10	-3,01	-3,06	-3,51	-2,49	-2,35	-2,35	-1,34
XLogP3	3,77	3,77	4,30	4,65	5,19	5,74	6,28	6,82	7,36	7,90
WLogP	-1,40	-1,40	-1,01	-0,62	-0,23	0,16	0,55	0,94	1,33	1,72
MLogP	2,12	2,12	2,37	2,62	2,86	3,09	3,32	3,55	3,77	3,98
SILICOS-IT	0,10	0,10	0,48	0,86	1,25	1,65	2,04	2,45	2,85	3,26
Log P _{ов}	0,36	0,36	0,60	0,90	1,20	1,62	1,94	2,28	2,59	3,11
Lipinski	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghose	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Veber	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Egan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muegge	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
ШКА	Прогнозовано висока									
ГЕБ	Прогнозовано малоімовірне подолання									
P-gr	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Log Kp, cm/c	-5,78	-5,78	-5,49	-5,33	-5,03	-4,73	-4,43	-4,13	-3,83	-3,5
PAINS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ШКА: шлунково-кишкова адсорбція; ГЕБ: гематоенцефалічний бар'єр.

бути не менше ніж 0,25. Усі досліджені сполуки відповідають цьому рівню. Число хімічних зв'язків, навколо яких можливе вільне обертання (ЧОЗ), є оптимальним для сполук 1–8; це важливий чинник пероральної біодоступності (табл. 2). Значення молярної рефрактерності (MP) менше за 40 можуть свідчити про певні обмеження під час взаємодії з біомішенню, а значення понад 130 можуть вказувати на певні обмеження під час подолання біомембрани (табл. 2).

Сполуки, що дослідили, мають сприятливий профіль за цим показником. Позитивний характер значень зафіксовано і під час аналізу параметрів топологічної площини полярної поверхні (ТППП). Ці дані підтверджують доволі сприятливий прогноз щодо пероральної біодоступності.

Ліпофільність розраховали у координації з коефіцієнтом log P_{ов}. Достатній рівень достовірності оцінювання за цим параметром забезпечується використанням кількох

Таблиця 3. Результати молекулярного докінгу 1-алкіл-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів до активного сайту ланостерол 14 α -деметилази

№	Природа та тип взаємодій лігандів з ензимом
1	Leu A: 321 (п- σ), Met A: 79 (п-алкіл), Met A: 433 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Tyr A: 76 (п-п-Т-стекінг)
2	Leu A: 321 (п- σ), Met A: 79 (п-алкіл), Met A: 433 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Tyr A: 76 (п-п-Т-стекінг)
3	Leu A: 321 (алкіл, п-алкіл), Met A: 79 (п-алкіл), Met A: 433 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Phe A: 78 (п-п-Т-стекінг), Tyr A: 76 (п-п-Т-стекінг)
4	Ala A: 256 (алкіл), Cys A: 394 (п-алкіл), Leu A: 321 (алкіл, п- σ), Thr A: 260 (C-H), Tyr A: 76 (алкіл)
5	Ala A: 256 (алкіл), Cys A: 394 (алкіл, п-алкіл), Leu A: 321 (п- σ), Leu A: 324 (алкіл), Pro A: 386 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Thr A: 260 (C-H), Tyr A: 76 (алкіл)
6	Ala A: 256 (алкіл), Cys A: 394 (алкіл, п-алкіл), Leu A: 321 (п- σ), Leu A: 324 (алкіл), Pro A: 386 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Thr A: 260 (C-H), Tyr A: 76 (алкіл)
7	Ala A: 256 (алкіл), Arg A: 96 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Cys A: 394 (п-алкіл), Leu A: 321 (алкіл, п-алкіл), Leu A: 324 (алкіл), Phe A: 63 (п-алкіл), Phe A: 387 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Tyr A: 76 (алкіл)
8	Ile A: 323 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Leu A: 321 (п-алкіл), Leu A: 324 (алкіл), Met A: 79 (п-алкіл), Phe A: 78 (п-п-Т-стекінг), Tyr A: 76 (п-п-Т-стекінг)
9	Ala A: 256 (п-алкіл), Ala A: 400 (алкіл), Cys A: 394 (алкіл), His A: 392 (алкіл), Leu A: 321 (алкіл), Phe A: 387 (п-алкіл), Pro A: 320 (алкіл), Thr A: 260 (міжмолекулярний водневий зв'язок)
10	Ala A: 256 (алкіл), Ala A: 400 (алкіл), Cys A: 394 (алкіл), Leu A: 315 (алкіл), Leu A: 321 (алкіл, п-алкіл), Met A: 79 (п-алкіл), Met A: 433 (міжмолекулярний водневий зв'язок), Tyr A: 76 (п-п-Т-стекінг), Val A: 434 (C-H)

Таблиця 4. Показники мінімальної енергії взаємодії 1-алкіл-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів з активним центром ланостерол 14 α -деметилази

№	E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}
1	-8,5	3	-7,1	6	-7,7	9	-9,6
2	-8,3	4	-8,8	7	-8,6	10	-8,1
Флуконазол	-10,1	5	-8,5	8	-7,6	–	–

E_{min} : мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

показників. Так, модель XlogP3 дала підстави визначити сполуки 1–4 як речовини зі сприятливим співвідношенням ліпофільності та гідрофільності; це зумовлює хорошу адсорбцію (табл. 1). Натомість сполуки 5–10 мають досить високий рівень прогнозованої ліпофільності; теоретично це демонструє певні обмеження за біодоступністю. Особливо виразно це виявили під час аналізу сполук 9 і 10. Сполуки, які мають найбільш наближене до 0 значення WLogP, характеризуються найсприятливішим співвідношенням гідрофільно-ліпофільних властивостей для оптимальної реалізації біодоступності. Як такі сполуки визначили речовини 5 і 6 зі значенням WLogP -0,23 і 0,16 відповідно (табл. 1). Аналіз показників, що одержані з використанням моделі iLogP, предиктивно констатує переважання гідрофільних властивостей у досліджуваних сполук. Про це свідчить негативний інтервал значень (табл. 1). Значення MLogP вказують на сприятливий ліпофільно-гідрофільний баланс у сполук із коротшим алкілним замісником. Незважаючи на більш виражені ліпофільні властивості у ноніл- і децилпохідних, вони не повинні мати значних обмежень біодоступності (табл. 1).

Консенсусне значення показника, який характеризує ліпофільність, можна вважати таким, що демонструє доволі сприятливий імовірний характер біодоступності та здатності долати клітинні мембрани (табл. 1). Окремо зауважимо,

що досить виражена прогнозована ліпофільність сполук 9 і 10 свідчить про доволі високі ризики накопичення в жирових тканинах, а отже потенційної токсичності.

Наступний етап *in silico* досліджень дав підстави зробити висновок про відсутність PAINS-попереджень (табл. 1).

У результаті досліджень встановили рівні показника Log K_p, який описує імовірну швидкість подолання шкірного бар'єра: від -3,54 см/с до -5,78 см/с (табл. 1).

Практично значущими є результати предиктивного оцінювання імовірної участі досліджених сполук у роботі P-глікопротеїнового транспортера (P-gp) (табл. 1).

Враховуючи наявність 1,2,4-тріазолового синтону в структурі представлених сполук, який відомий за потенціалом протигрибкової активності, вирішили залучити для заключного етапу досліджень докінговий процес на моделі ланостерол 14 α -деметилази. Гнучкий докінг до активного центру цього ензиму дав змогу визначити природу та кількість амінокислотних залишків, що можуть бути задіяні в процесі контакту з ним (табл. 3).

Кількісні показники, зокрема мінімальна енергія взаємодії досліджених сполук з ланостерол 14 α -деметилазою, дали змогу додатково оцінити можливість виявлення протигрибкової активності 1-алкіл-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій галогенідами (табл. 4).

Обговорення

Серед аналізованого ряду сполук саме 1-пропіл-3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід виявився потенційно найменш токсичним зі значенням LD₅₀ на рівні 1831,65 мг/кг. Найімовірніше, ризик токсичного ураження органів і систем організму людини має 1-ноніл-3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід, для якого значення LD₅₀ становить 1271,38 мг/кг.

Встановлено, що для більшості сполук є висока імовірність виявлення мутагенних властивостей. Тільки 1-ноніл- і 1-децилпохідні дослідженого ряду сполук мають більш позитивний профіль і не повинні мати потенціал до виявлення мутагенності. Загальна закономірність щодо виявлення мутагенних властивостей серед досліджених 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду дає підстави стверджувати, що подовження алкільного ланцюга при першому атомі 1,2,4-тріазолового синтону супроводжується зменшенням ризиків ініціації мутагенних процесів. Додатково треба звернути увагу на доволі високі ризики екотоксичності, що продемонстровано на прикладі гідробіонта *Daphnia magna*.

Низка фізико-хімічних параметрів, визначена за допомогою SwissADME аналізу, дає підстави зробити висновок про доволі позитивні перспективи щодо загальної біодоступності. Додатково про це свідчать предиктивно сформовані показники ліпофільно-гідрофільних властивостей. Разом із тим, варто звернути увагу на підвищену імовірність виявлення кумулятивних властивостей щодо тканин, які багаті на ліпіди, у 1-ноніл- та 1-децил-3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій бромідів. Дещо обмеженим є прогноз біодоступності, як врахувати консенсусний показник коефіцієнта log P_{ов}: кількісні критерії моделі XlogP3 свідать про певні обмеження біодоступності у разі наявності при першому атомі 1,2,4-тріазолового синтону замісників від пентилового до децилового.

Незважаючи на різнорівневий характер прогнозу загального адсорбтивного потенціалу, який так само пов'язаний із ліпофільно-гідрофільними властивостями, саме пасивна шлунково-кишкова адсорбція в прогнозі позиціонується як високорівнева для всіх досліджених сполук. Протилежні висновки зроблені під час оцінювання імовірності подолання гематоенцефалічного бар'єра – вона не притаманна дослідженим речовинам.

В аналізованого ряду сполук визначено негативний профіль PAINS-попереджень, що дає змогу уникнути хибнопозитивних результатів у процесі досліджень.

Значення Log K_p дають підстави зробити висновок про незначні перспективи щодо подолання мембранних бар'єрів. Зауважимо, що перехід від метильного до децильного замісника супроводжується загальним поліпшенням імовірної шкірної проникності та обґрунтовує певну доцільність введення сполук **9** і **10** до складу мазей, лініментів, кремів або трансдермальних пластирів.

Проаналізувавши скалькульовані значення транспортера глікопротеїну-P, зазначимо: лише речовини **3**, **4** і **5** можуть бути залученими до цього процесу. Всі інші сполуки (**1**, **2**, **6–10**) характеризуються можливістю формувати необхідний рівень концентрації в цільових тканинах та органах.

Аналіз результатів здатності подолати фільтр Бренка сполуками дослідженого ряду дав підстави зафіксувати обмеження, пов'язані з наявністю нітро- та азотинової груп; це підвищує імовірність утворення токсичних або високореакційноздатних метаболітів.

Результати, встановлені під час молекулярного докінгу, дали змогу констатувати, що найчастішим типом взаємодії сполук із зазначеним ферментом є π-алкіл, участь у якій притаманна всім без винятку алкілпохідним. Наголосимо, що цей тип взаємодій забезпечується залишками метіоніну (Met A: 79), цистеїну (Cys A: 394), лейцину (Leu A: 321), фенілаланіну (Phe A: 63). Важливу роль відіграють і класичні алкільні взаємодії, що є важливою складовою у контактах з активним сайтом ланостерол 14α-деметилази для сполук із тіоалкановим фрагментом з кількістю атомів Карбону від 3 до 10. Зауважимо і на π-π-Т-стекинговій взаємодії, що реалізується завдяки наявності *para*-нітрофенільного замісника в сполук **1–3**, **8**, **10** та за активної участі залишків тирозину (Tyr A: 76).

Ще один важливий механізм, який дає змогу додатково вплинути на ланостерол 14α-деметилазу, – π-σ-взаємодія. До взаємодії цього типу залучаються залишки лейцину (Leu A: 321) та речовини з кількістю атомів Карбону в тіоалкільному фрагменті до 6. Враховуючи аліфатичну природу лейцину, встановлено, що саме ароматичний фрагмент аналізованих сполук має значення під час формування контактів такого типу із модельним ферментом. Важливий внесок у посилення взаємодії досліджуваних сполук з активним сайтом ланостерол 14α-деметилази робить міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок, що може виникнути між залишками аргініну (Arg A: 96), ізолейцину (Ile A: 323), метіоніну (Met A: 433), проліну (Pro A: 386), фенілаланіну (Phe A: 387) або треоніну (Thr A: 260) та атомом Оксигену у складі нітрогрупи *para*-нітрофенільного фрагмента молекул, що вивчали. Сполуки **4–6** і **10** додатково можуть утворювати C-H взаємодію, що виникає з залишками валіну (Val A: 434) та треоніну (Thr A: 260).

Аналіз кількісних показників мінімальної енергії взаємодії з активним сайтом модельного ензиму дав підстави виокремити сполуку **9**, яка за цим параметром подібна до флуконазолу.

Висновки

1. Враховуючи предиктивно визначені параметри токсичності, фармакокінетичні та фармакодинамічні показники, констатовано практично значущий фармакологічний потенціал ряду 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду.

2. Доцільним є продовження дослідження протигрибкових властивостей 3,5-диметил-1-ноніл-4-((4-нітробензиліден)аміно)-1,2,4-тріазолій броміду.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6102-3455

Британова Т. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Information about authors:

Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Brytanova T. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Abdelli A, Azzouni S, Plais R, Gaucher A, Efrim ML, Prim D. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Letters*. 2021;86:153518. doi: [10.1016/j.tetlet.2021.153518](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518)
2. Dai J, Tian S, Yang X, Liu Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front Chem*. 2022;10:891484. doi: [10.3389/fchem.2022.891484](https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484)
3. Zarenezhad E, Farjam M, Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: focusing on pharmacological application. *J Mol Struct*. 2021;1230. doi: [10.1016/j.molstruc.2020.129833](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129833)
4. Slivka MV, Korol NI, Fizer MM. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *J Heterocyclic Chem*. 2020;1-19. doi: [10.1002/jhet.4044](https://doi.org/10.1002/jhet.4044)
5. Shcherbyna R, Panasenko O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R1-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
6. Samelyuk YG, Kaplaushenko AG. 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*. 2014;6(5):1117-21.
7. Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)
8. Malani AH, Makwana AH, Makwana HR. A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1,2,4-triazole and its derivatives. *Mor. J. Chem*. 2017;5(1):41-58.
9. Ogloblina MV, Bushueva IV, Martynshyn VP, Parchenko VV, Soloviov SO, Gladisheva SA. [Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine "Vetmikoder" for veterinary]. *Farmatsevtichniy zhurnal*. 2023;(6):83-93. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.6.23.06](https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.06)
10. Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosiene I, Petrikaitė V. The effect of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives bearing hydrazone moiety on cancer cell migration and growth of melanoma, breast, and pancreatic cancer spheroids. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):1026. doi: [10.3390/ph15081026](https://doi.org/10.3390/ph15081026)
11. Grytsai O, Valiashko O, Penco-Campillo M, Dufies M, Hagege A, Demange L, et al. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorg Chem*. 2020;104:104271. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104271](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271)
12. Safonov AA. Method of synthesis novel N'-substituted-2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020;44(2):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
13. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutij B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022;2(36):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)
14. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020;44(2):211-219. doi: [10.33483/jfpau.616116](https://doi.org/10.33483/jfpau.616116)
15. Fedotov SO, Hotsulia AS. 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. 2021;14(3):268-274. doi: [10.14739/2409-2932.2021.3.243176](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176)
16. Chekman IS, Nebesna TIu, Symonov PV. In silico: novyi napriam v rozrobttsi farmakolohichnykh ta farmatsevtichnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicinal products]. *Klinichna farmatsiia*. 2012;16(2):4-14. Ukrainian.
17. Biovia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>
18. ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software]. 2015. Available from: <http://www.chemaxon.com>
19. Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). Protein Data Bank (PDB) [Database]. Available from: <http://www.pdb.org>



QSAR prediction of toxicity for a new 1,2,4-triazole derivatives with 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment

M. P. Skoryi^{id}B,C,D, R. O. Shcherbyna^{id}*A,E,F

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical 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

New derivatives of 1,2,4-triazole are promising research targets due to their unique biological properties, including antimicrobial, antifungal, antitumor, and antioxidant activities. The introduction of the 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment into the triazole structure potentially enhances these properties. However, the issue of toxicity for such compounds remains a critical factor for their further application. To reduce experimental costs and time, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) methods are widely applied, allowing to predict compounds toxicity based on their molecular structure.

The aim of this study was to evaluate the toxicity of new derivatives of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols, their acids, and esters using the QSAR method to predict parameters of acute toxicity (LD_{50}) and to assess the influence of various radicals on the toxicity of the compounds.

Materials and methods. The objects of this study were derivatives of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols, synthesized at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The nearest neighbor method was used for toxicity evaluation, applying the Toxicity Estimation Software Tool (TEST). The prediction of rats lethal dose (LD_{50}) was based on the structural similarity of the studied compounds with known substances that have experimental toxicity data.

Results. The QSAR analysis revealed that structural modifications in the derivatives of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols significantly influence their toxicity. Specifically, increasing the size of the radicals, especially through the introduction of aromatic fragments, contributed to the enhanced safety of the compounds, as evidenced by the increase in LD_{50} values. The highest LD_{50} values were observed for compounds containing phenyl radicals.

Conclusions. The results of this study indicate the feasibility of using QSAR models to predict the toxicity of 1,2,4-triazole derivatives containing a 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment. The observed trend of increasing safety with the introduction of larger aromatic radicals can be used for the rational design of new compounds with improved toxicological properties.

Keywords: 1,2,4-triazole, QSAR, toxicity, prediction.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):226-230

QSAR-прогнозування токсичності нових похідних 1,2,4-тріазолу, що містять 2-бromo-5-метоксифенільний фрагмент

М. П. Скорий, Р. О. Щербина

Нові похідні 1,2,4-тріазолу – перспективні об'єкти для досліджень, оскільки мають унікальні біологічні властивості, включаючи протимікробну, протигрибкову, протипухлинну й антиоксидантну активність. Введення 2-бromo-5-метоксифенільного фрагмента в структуру тріазолу потенційно може покращити ці властивості. Проте питання щодо токсичності таких сполук залишається важливим аспектом для їх застосування надалі. Для зменшення експериментальних витрат і часу на дослідження активно застосовують методи QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), що дають змогу прогнозувати токсичність сполук на основі їхньої молекулярної структури.

Мета роботи – оцінювання токсичності нових похідних 5-(2-бromo-5-метоксифеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів, їхніх кислот та естерів за допомогою методу QSAR для прогнозування параметрів гострої токсичності (LD_{50}) і визначення впливу різних радикалів на токсичність сполук.

Матеріали і методи. Об'єкти дослідження – похідні 5-(2-бromo-5-метоксифеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів, синтез яких здійснили на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Для оцінювання токсичності використано метод найближчих сусідів із застосуванням утиліти Toxicity Estimation Software Tool (TEST). Прогнозування летальної дози (LD_{50}) для щурів ґрунтувалося на структурній схожості досліджених сполук з уже відомими речовинами, що мають експериментальні дані щодо токсичності.

ARTICLE INFO

UDC 547.792'532.024:615.099

DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.312041

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):226-230

Keywords: 1,2,4-triazole, QSAR, toxicity, prediction.

*E-mail: rscherbyna@gmail.com

Received: 23.08.2024 // Revised: 20.09.2024 // Accepted: 27.09.2024

Результати. QSAR-аналіз показав, що структурні зміни в похідних 5-(2-бромо-5-метоксифеніл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолів суттєво впливають на їхню токсичність. Так, збільшення розміру радикалів, особливо введення ароматичних фрагментів, сприяє посиленню безпечності сполук. Це підтверджено збільшенням значень LD₅₀. Найвищі значення LD₅₀ встановлені для сполук із фенільними радикалами.

Висновки. Результати цього дослідження свідчать про можливість використання QSAR-моделей для прогнозування токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять 2-бромо-5-метоксифенільний фрагмент. Виявлена тенденція до підвищення безпечності при введенні більших ароматичних радикалів може бути використана для раціонального дизайну нових сполук із покращеними токсикологічними властивостями.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, QSAR, токсичність, прогнозування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 226-230

The relevance of the study of new 1,2,4-triazole derivatives is determined by their unique properties, in particular, a wide spectrum of biological activity [1,2]. Triazole derivatives demonstrate antimicrobial, antitumor, antifungal and anti-oxidant effects, which makes them promising candidates for use in pharmacology [3,4,5]. The introduction of a 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment into the 1,2,4-triazole structure can improve these properties, but the question of their toxicity remains relevant.

In order to reduce experimental costs and time for studying the toxicity of chemical compounds, QSAR methods (Quantitative Structure-Activity relationship) are widely used. They make it possible to predict the biological activity and toxicity of substances on the basis of the molecular structure, which is especially important at the initial stages of the development of new medicines. QSAR modeling allows not only to predict the toxicity of new 1,2,4-triazole derivatives, but also to determine potential ways of modifying molecules to reduce the negative impact on the body.

QSAR methods are an effective tool for predicting the toxicity of chemical compounds. In particular, studies in recent years have shown the successful use of QSAR models for the prediction of hepatotoxicity, including compounds with triazole derivatives. These models are used to assess the potential hazards of new chemicals, which significantly reduces the cost of experimental research [6]. The article by Dahmani and colleagues describes the structural characterization and QSAR modeling of 1,2,4-triazole derivatives as α -glucosidase inhibitors. The research is aimed at establishing a connection between the structural characteristics of these compounds and their biological activity. The QSAR model was developed based on chemical descriptors, which made it possible to predict the activity of triazole derivatives and their effect on the inhibition of the α -glucosidase enzyme, which is important in the treatment of diabetes [7]. A team of scientists [8] applied the QSAR method to predict the antitumor activity of triazole derivatives, focusing on their low toxicity. The study made it possible to identify the structural features of molecules that contribute to the reduction of toxicity, with a simultaneous increase in antitumor activity.

QSAR methods allow evaluation of various aspects of toxicity, including cardiotoxicity and neurotoxicity. Research of Elhadi and Yassen [9] showed that brominated triazole derivatives can significantly influence the new compounds level toxicity. The purpose of the study was to improve QSAR models for more accurate toxicity prognostication.

In addition, X. D. Chen and colleagues [10] considered mechanisms of interaction of brominated derivatives with biological macromolecules that have decisive value during the development of new medical drugs.

Thus, the relevance of this study lies in the further development of QSAR models for predicting the toxicity of new 1,2,4-triazole derivatives containing a 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment. These models can help to reduce the risks of toxic effects and ensure the creation of safer medicines.

Aim

Studying of acute toxicity parameters of a raw of new derivatives of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thiols, 2-((5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-*R*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids and ethers of 2-((5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids by using QSAR analysis.

Materials and methods

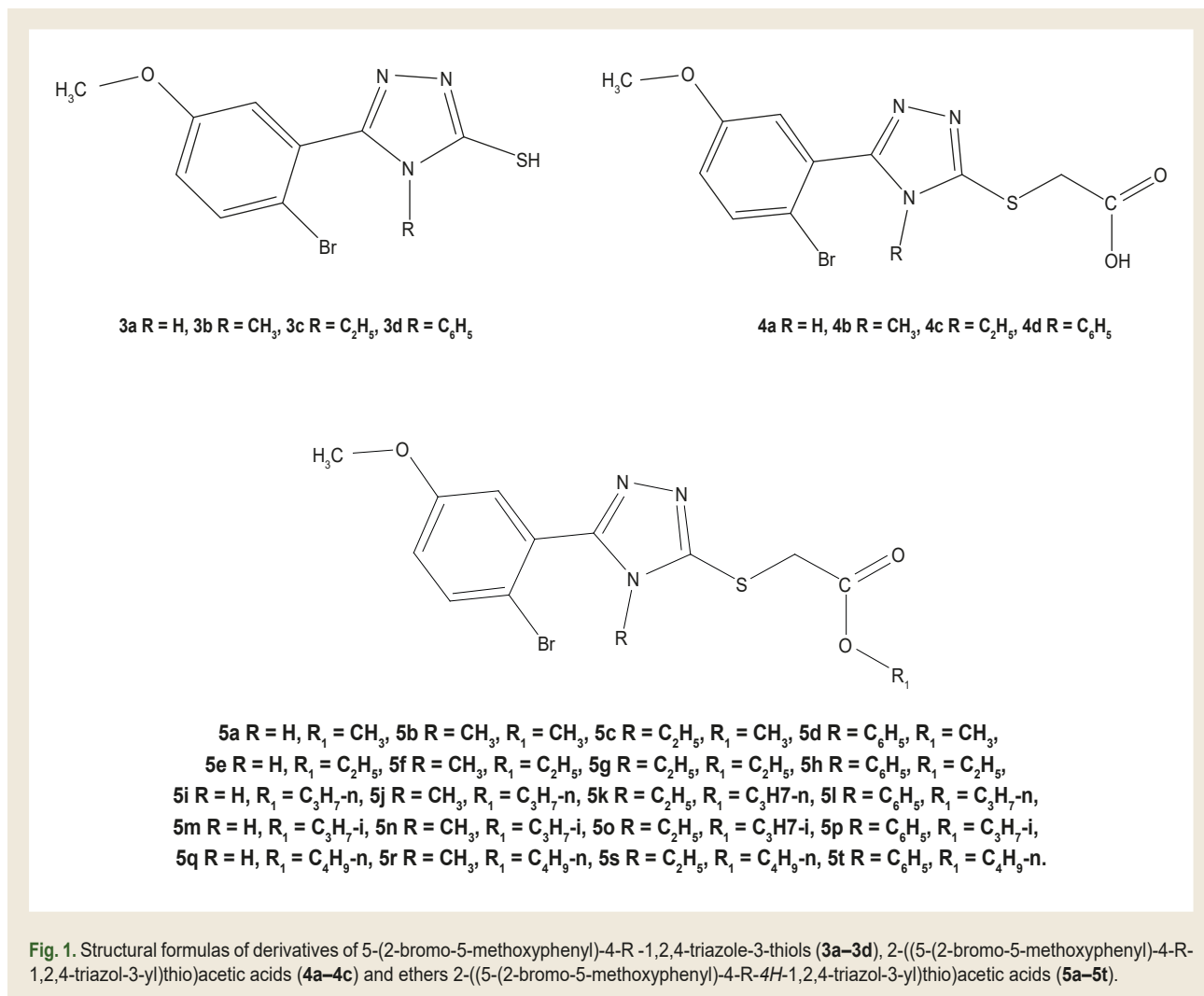
Compounds whose synthesis was carried out by us earlier at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University [11] (Fig. 1) were chosen as the object of research.

To assess the toxicity of the specified compounds, the nearest neighbor method was used, namely the Toxicity utility Estimate Software Tool (TEST). This method allows to predict the lethal dose (LD₅₀) for rats, based on the similarity between the chemical structures of the substance under study and known compounds that already have experimentally confirmed toxicity values.

The nearest neighbor method uses a database of known toxicological values for chemical compounds. TEST compares the structure of the tested substance with compounds from the database and determines the similarity coefficient (Similarity Coefficient, SC) for each of the found analogues. This coefficient varies from 0 (no similarity) to 1 (complete similarity).

LD₅₀ (lethal dose 50 %) is a toxicity indicator that determines the dose of a substance (measured in mg/kg or mol/kg) that causes the death of 50 % of experimental rats. To predict this indicator, TEST uses up to 5 closest analogues with SC ≥ 0.5 .

Identification of analogues: The TEST utility finds chemical compounds in the database, the structure of which is as



similar as possible to the structure of the substance under investigation.

Similarity Coefficient (SC): TEST calculates the SC value for each compound, showing how similar the test substance is to others for which experimental data are available.

Prediction of LD₅₀: Based on the LD₅₀ values of the nearest neighbors, the utility makes a prediction for the substance under study, considering the SC value [12,13,14].

Results

As a result of the conducted QSAR analysis, it was established that changes in the structure of derivatives of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols (**3a–3d**) have a significant impact on their predicted toxicity. The main factor determining the change in LD₅₀ values are various radicals at the 4th position of the 1,2,4-triazole ring (Table 1).

Discussion

Alkyl substituents at the N₄ position of the 1,2,4-triazole core demonstrate increased safety (higher LD₅₀ value) with increasing radical size. For example, the base compound (**3a**) has an LD₅₀ value 1090.50 mg/kg, while the introduction of a methyl

group (**3b**) slightly increases safety (LD₅₀ 1143.96 mg/kg). Further elongation of the radical to the ethyl group (**3c**) more increases the safety (LD₅₀ 1197.42 mg/kg). The lowest level of toxicity in this group is observed in compounds with phenyl group (**3d**), where the value of LD₅₀ reaches 1380.49 mg/kg.

The presence of thioacetate substituents in acids **4a–4d** shows a greater impact on safety. Thus, compound **4a**, which contains a thioacetate fragment without a substituent at the N₄ position of the 1,2,4-triazole nucleus, shows the highest LD₅₀ value of 1687.16 mg/kg, which indicates the highest safety among the compounds of this group. The introduction of a methyl group (**4b**) decreases the safety, with an LD₅₀ of 842.38 mg/kg, and an ethyl group in **4c** gives a slight increase in safety with an LD₅₀ of 858.73 mg/kg. The phenyl radical in compound **4d** increases toxicity to 656.50 mg/kg, which indicates the opposite trend in cases with thiol **3d**.

Esters of 2-((5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids (**5a–5t**) show even more pronounced dependence between the type of substitute and the level of safety. The predicted LD₅₀ value is 1457.16 mg/kg for compound **5a** with methyl substitute, which is high indicator safety. Replacing the methyl group with an ethyl group (**5g**) increases toxicity up to 941.35 mg/kg, while the

Table 1. The obtained data of QSAR analysis of LD₅₀ for derivatives of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols (**3a–3d**, **4a–4c**, **5a–5t**)

Compound	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	Oral rat LD ₅₀ -Log10 (mol/kg)	Coefficient similarities (SC)
3a	1090.50	2.42	0.86–0.83
3b	1143.96	2.42	0.89–0.82
3c	1197.42	2.42	0.89–0.80
3d	1380.49	2.42	0.89–0.74
4a	1687.16	2.31	0.59–0.58
4b	842.38	2.63	0.76–0.63
4s	858.73	2.64	0.77–0.75
4d	656.50	2.81	0.83–0.72
5a	1457.16	2.39	0.63–0.61
5b	875.37	2.63	0.79–0.66
5c	908.36	2.63	0.79–0.67
5d	1316.73	2.52	0.84–0.74
5e	1514.23	2.39	0.64–0.62
5f	908.36	2.63	0.79–0.67
5g	941.35	2.63	0.79–0.68
5h	1359.26	2.52	0.83–0.75
5i	1730.84	2.35	0.65–0.63
5j	941.35	2.63	0.79–0.68
5k	974.34	2.63	0.79–0.69
5l	1401.79	2.52	0.83–0.77
5m	1730.84	2.35	0.65–0.63
5n	941.35	2.63	0.79–0.68
5o	974.34	2.63	0.79–0.69
5p	1401.79	2.52	0.82–0.76
5q	1793.71	2.35	0.66–0.64
5r	974.34	2.63	0.79–0.68
5s	1007.33	2.63	0.79–0.69
5t	1444.33	2.52	0.82–0.78

introduction of the phenyl radical (**5d**) significantly increases level safety – LD₅₀ is 1316.73 mg/kg.

We observe a similar picture in the case bigger radicals, such as propyl (**5i**), where the LD₅₀ value reaches 1730.84 mg/kg, which is one of the highest safety indicators in this group. Introduction of aromatic fragments (**5p**, **5t**) continues upward trend safety, where predicted LD₅₀ value goes to 1401.79 mg/kg and 1444.33 mg/kg respectively.

Coefficient similarity (SC) was estimated for all compounds, evaluated using the nearest-neighbor method, which reflects the structural similarity degree of the studied compounds with analogues that already have experimental value toxicity, as mentioned above. For most of the studied derivatives, SC ranged from 0.59 to 0.89. Higher SC values indicate that the test compound has greater structural similarity to known analogues, which increases the reliability of the prediction. For example, esters with available radicals

of the phenyl group (**5d**, **5h**) had SC similarity coefficients of 0.84–0.74, which indicates a high correspondence to the structure of their closest ones (*Table 1*).

Conclusions

1. As a result of the research, it was established that changes in the structure of 5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols and their derivatives significantly affect their predicted toxicity. There is a clear trend toward increased safety (higher numerical LD₅₀ values) with larger substituent size, especially when bigger aromatic radicals are introduced.

2. The obtained results of the predicted activity of the specified compounds had high similarity coefficients, which indicates a high correspondence to the structure of their closest analogues and the validity of the obtained data.

3. The described results can be used for the rational design of new derivatives with optimal toxic properties, which will allow to improve their safety profile.

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

Information about the authors:

Skoryi M. P., PhD student of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0003-7626-1012](https://orcid.org/0009-0003-7626-1012)

Shcherbyna R. O., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9742-0284](https://orcid.org/0000-0002-9742-0284)

Відомості про авторів:

Скорий М. П., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Щербина Р. О., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Kalchenko VV, Shcherbyna RO. [Analysis of the biological potential of 1,2,4-triazole derivatives (literature review)]. Ukrainian Medical News. 2023;15(2):19-24. Ukrainian. Available from: <https://umv.com.ua/index.php/journal/article/view/333/318>
- Shcherbyna R, Pruhlo Y, Duchenko M, Kulagina M, Kudria V, Valentyna V. Evaluation of Antioxidant Activity of 1, 2, 4-Triazole Derivatives With Morpholine Moiety. Hacettepe Univ J Fac Pharm. 2022;42(2):73-82. doi: [10.52794/hujpharm.1033112](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112)
- Safonov AA, Panasenko OI. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2022;15(3):235-40. doi: [10.14739/2409-2932.2022.3.264691](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.264691)
- Sameliuk Y, Kaplaushenko A, Nedorezaniuk N, Ostretsova L, Diakova F, Gutyj B. Prospects for the search for new biologically active compounds among the derivatives of the heterocyclic system of 1,2,4-triazole. Hacettepe Univ J Fac Pharm. 2022;42(3):175-86. doi: [10.52794/hujpharm.1019625](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1019625)
- Frolova Y, Kaplaushenko A, Nagornaya N. Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. Ankara Ecz Fak Derg. 2020;44(1):70-88. doi: [10.33483/jfpau.574001](https://doi.org/10.33483/jfpau.574001)
- Khan MZI, Ren JN, Cao C, Ye HY, Wang H, Guo YM, et al. Comprehensive hepatotoxicity prediction: ensemble model integrating machine learning and deep learning. Front Pharmacol. 2024;15:1441587. doi: [10.3389/fphar.2024.1441587](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1441587)
- Dahmani R, Manachou M, Belaidi S, Chitita S, Boughdiri S. Structural characterization and QSAR modeling of 1,2,4-triazole derivatives as α -glucosidase inhibitors. New J Chem. 2021;45(7): 1253-61. doi: [10.1039/D0NJ05298A](https://doi.org/10.1039/D0NJ05298A)
- Bhandare RR, Shaik AB. QSAR and molecular docking studies of pyrimidine-coumarin-triazole conjugates as prospective anti-breast cancer agents. Molecules. 2022;27(6):1845. doi: [10.3390/molecules27061845](https://doi.org/10.3390/molecules27061845)
- Elhady SS, Yassen ASA. Synthesis, 3D-QSAR, and Molecular Modeling Studies of Triazole Bearing Compounds as a Promising Scaffold for Cyclooxygenase-2 Inhibition. Pharmaceuticals. 2020;13(11):370. doi: [10.3390/ph13110370](https://doi.org/10.3390/ph13110370)
- Chen XD, Li JL, Wang XM, Liu R, Liu XY, Shu M. 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics analysis of pyrazole derivatives as MALT1 inhibitors. New J Chem. 2023;47:19596-607. doi: [10.1039/D3NJ03490A](https://doi.org/10.1039/D3NJ03490A)
- Skoryi M, Shcherbyna R, Salionov V. Synthesis and biological potential of 1,2,4-triazole derivatives with a 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment. In : Proceedings of the Scientific Conference. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; 2023. p. 162-164.
- Kruhlik NL, Contrera JF, Benz RD, Matthews EJ. Progress in QSAR toxicity screening of pharmaceutical impurities and other FDA regulated products. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59(1):43-55. doi: [10.1016/j.addr.2006.10.008](https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.10.008)
- Ruiz P, Begliutti G, Tincher T, Wheeler J, Mumtaz M. Prediction of acute mammalian toxicity using QSAR methods: A case study of sulfur mustard and its breakdown products. Molecules. 2012;17(8):8982-9001. doi: [10.3390/molecules17088982](https://doi.org/10.3390/molecules17088982)
- Daghighi A, Casanola-Martin GM, Timmerman T, Milenković D, Lučić B, Rasulev B. In Silico Prediction of the Toxicity of Nitroaromatic Compounds: Application of Ensemble Learning QSAR Approach. Toxics. 2022 Dec 1;10(12):746. doi: [10.3390/toxics10120746](https://doi.org/10.3390/toxics10120746)



Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

К. К. Ісайчева¹^{A,B,C,D}, А. Г. Каплаушенко¹^{*A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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

Здійснили комп'ютерне прогнозування гострої токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів.

Мета роботи – оцінити вплив структурних змін, зокрема алкілування та збільшення вуглецевого ланцюга, на рівень токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів.

Матеріали і методи. Для прогнозування гострої токсичності використано QSAR-методику, що дають змогу оцінити токсикологічні властивості сполук на основі їхніх молекулярних дескрипторів. Моделювання токсичності здійснили за допомогою комп'ютерних програм, завдяки яким можна оцінити токсичність без проведення експериментальних досліджень *in vivo*.

Результати. Алкілування похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу не призводить до значного зниження гострої токсичності. Ба більше, визначили посилення гострої токсичності з подовженням вуглецевого ланцюга у синтезованих сполуках. Встановили також, що похідні кислот, як-от 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацетатні кислоти та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))біс(метилен)добензойні кислоти, виявляють гостру токсичність у межах 521,49–2232,2 мг/кг; це відповідає IV класу токсичності за шкалою OECD.

Структура молекули та її гідрофобні властивості відіграють важливу роль у визначенні гострої токсичності сполук. Дослідження дає змогу побудувати залежність «будова – токсичність» та оптимізувати структуру сполук для зниження токсичності.

Висновки. Результати дослідження є підґрунтям для розроблення потенційних лікарських засобів із прогнозованими токсикологічними властивостями.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, гостра токсичність, біологічна дія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 231-243

Computer prediction of acute toxicity of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol

K. K. Isaicheva, A. H. Kaplaushenko

This study presents the computational prediction of acute toxicity for new derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their alkylated analogues.

The aim of the work was to evaluate the impact of structural changes, particularly alkylation and chain length extension, on the toxicity levels of new derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their alkylated analogues.

Materials and methods. QSAR methodologies were used to predict toxicity, allowing the evaluation of toxicological properties based on molecular descriptors. Toxicity modeling was performed using computer software, enabling the estimation of toxicity without the need for *in vivo* experimental studies.

Results. The results showed, that alkylation of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives does not lead to a significant toxicity reduction. Moreover, an increase in toxicity was observed with the prolongation of the carbon chain in the synthesized compounds. It was also found, that acid derivatives, particularly 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diyl))bis(sulfanyl))diacetate acids and 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diyl))bis(sulfanyl))bis(methylene)dibenzoyl acids, exhibit toxicity ranging from 521.9 mg/kg to 2232.2 mg/kg, corresponding to toxicity class IV (low toxicity) on the OECD scale.

It was found, that molecular structure and hydrophobic properties play a crucial role in determining compound toxicity. This study helps to establish a structure-toxicity relationship and to optimize compound structures for reduced toxicity.

ARTICLE INFO



UDC 547.792'569:615.31.099]-047.72:004

DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.312443

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):231-243

Keywords: 1,2,4-triazole, acute toxicity, biological activity.

*E-mail: kaplaushenko@ukr.net

Received: 13.09.2024 // Revised: 07.10.2024 // Accepted: 10.10.2024

Conclusions. These results provide a foundation for further development of potential drug candidates with predicted toxicological properties.

Keywords: 1,2,4-triazole, acute toxicity, biological activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):231-243

Прогнозування гострої токсичності хімічних сполук – надзвичайно важливий етап під час розробки нових лікарських засобів і біологічно активних речовин [1,2,3]. Сучасна наука все більше залучає комп'ютерні методи, що дають змогу швидко й ефективно оцінити потенційну токсичність речовин на ранніх етапах досліджень.

Однією з таких груп перспективних сполук є тіопохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, що мають значний біологічний потенціал і можуть стати основою для створення нових фармакологічних препаратів. Втім, незважаючи на численні дослідження їхньої біологічної активності, проблема оцінювання гострої токсичності залишається остаточно не вирішеною.

Оцінювання гострої токсичності – вкрай важлива складова процесу розробки нових хімічних [1,2,3,4,5] сполук, адже вона дає змогу визначити можливі ризики для організму при одноразовому або короткочасному впливі речовини. Результати такого оцінювання формують основу для наступних етапів досліджень, зокрема для визначення хронічної токсичності та інших токсикологічних характеристик. Традиційні методи, як-от лабораторні тести на тваринах або клітинних культурах, є дорогими, трудомісткими і потребують чимало часу [3,5]. Саме тому сучасні дослідники використовують комп'ютерне моделювання, що дає змогу швидко передбачити токсичні властивості нових сполук на основі їхньої хімічної структури.

Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності ґрунтується на використанні різних математичних моделей та алгоритмів машинного навчання, що аналізують структурні характеристики молекул та їхню взаємодію з біологічними мішенями. Такі підходи сприяють істотному зменшенню кількості експериментальних досліджень *in vivo* та *in vitro*, мінімізують ризики та витрати на здійснення експериментів. Один з головних методів комп'ютерного прогнозування – QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), що дає змогу встановити залежність між структурою молекули та її біологічною активністю, включаючи токсичність.

У цій статті дослідили та проаналізували гостру токсичність тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу за допомогою комп'ютерних методів прогнозування. Ці сполуки є перспективними в аспекті біологічної активності, оскільки тріазольним циклом властивий широкий спектр застосування у фармакології завдяки їхнім протимікробним, протизапальним і протипухлинним властивостям. Однак потенційна токсичність може стати суттєвою перешкодою для наступного розвитку та впровадження цих сполук у медичну практику.

Комп'ютерні моделі, використані для прогнозування гострої токсичності, дають змогу не лише визначити

рівень потенційної небезпеки тіопохідних тріазолів, але й виявити ключові структурні елементи, що можуть впливати на токсичність. Це сприятиме наступній оптимізації структури молекул, зменшуючи їхній негативний вплив на організм та посилюючи біологічну ефективність. Зауважимо, що такий підхід є перспективним не лише для прогнозування токсичності, але й для інших напрямів дослідження нових хімічних речовин, включаючи фармакокінетику, метаболізм і взаємодію з біологічними мішенями.

Використання комп'ютерного прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу може стати важливим кроком до створення більш безпечних та ефективних лікарських засобів на їхній основі. Моделювання сприятиме не лише скороченню часу і зменшенню ресурсів, що необхідні для здійснення досліджень, але й дасть змогу підвищити точність і надійність отриманих результатів.

Meta роботи

Оцінити вплив структурних змін, зокрема алкілювання та збільшення вуглецевого ланцюга, на рівень токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів.

Матеріали і методи дослідження

Для прогнозування токсичності хімічних сполук застосували кілька методик QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), що передбачені програмним забезпеченням TEST (Toxicity Estimation Software Tool) [6]. Програма TEST, заснована на Chemistry Development Kit (бібліотека Java з відкритим вихідним кодом для обчислювальної хімії), забезпечує моделювання токсичності та фізико-хімічних властивостей хімічних речовин на основі їхньої молекулярної структури.

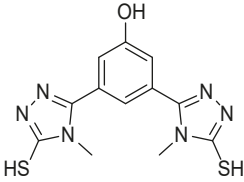
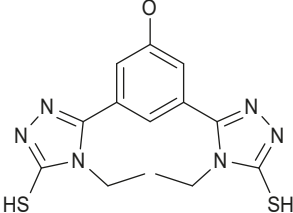
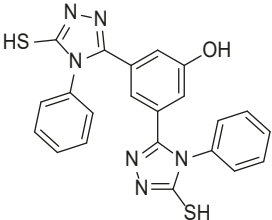
Основні методи QSAR, використані під час дослідження:

1) ієрархічний метод (ІМ). Токсичність для конкретної сполуки оцінюють за допомогою зваженого середнього прогнозів із кількох моделей. Ці моделі створюють шляхом кластеризації навчальної вибірки за допомогою методу Ворда, що розділяє її на серії структурно схожих груп. Для кожного кластера генерують моделі на основі генетичного алгоритму. Усі моделі створюють до початку виконання тестів;

2) метод найближчих сусідів (МНС). Токсичність оцінюють шляхом обчислення середнього значення трьох хімічних речовин із навчальної вибірки, що є найбільш подібними до тестованої речовини;

3) метод консенсусу (МК). Токсичність прогнозують шляхом обчислення середнього значення прогнозованих

Таблиця 1. Результати прогнозу гострої токсичності 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-6		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,42	2,41	2,41
		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	1221,09	1260,07	1240,42
IKS-7		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,41	2,41	2,42
		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	1346,84	1365,92	1328,01
IKS-8		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,42	2,43	2,43
		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	1694,14	1645,04	1669,41

*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

токсичностей, що одержані з усіх застосованих методик QSAR.

Програма TEST враховує такі дескриптори, як молекулярна маса, коефіцієнт розподілу октанол – вода (logP), поляризованість, поверхнева площа ван дер Ваальса (Van der Waals Surface Area), електронна густина; а також енергетичні дескриптори (енергія зв'язку або енергія збудження), що можуть впливати на хімічну стабільність і реакційну здатність молекули [6]. Ці дескриптори використовують для побудови математичних моделей, що дають змогу прогнозувати токсичність речовин на підставі хімічної структури та фізико-хімічних властивостей.

Результати

Проаналізували 39 синтезованих сполук, похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Дослідження передбачало такі компоненти: визначення експериментальної цінності (чи були ці структури досліджені раніше) та застосування методології QSAR (метод найближчих сусідів, ієрархічний метод і метод консенсусу).

3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли. Результати комп'ютерного прогнозування (табл. 1, сполуки IKS 6–8) показали чітку залежність показників токсичності від молекулярних розмірів сполук, які дослідили. Так, встановлено, що 3,5-біс(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли мають знижені значення

токсичності за трьома різними моделями порівняно з метил- та етилзаміщеними аналогами. Така різниця токсичності, на нашу думку, може бути пов'язана з тим, що збільшення об'ємності молекули 3,5-біс(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу ускладнює її проникнення крізь біологічні мембрани.

Цей висновок підтверджено тим, що великі молекули, як правило, мають обмежену здатність до дифузії через клітинні мембрани; це знижує їхню біодоступність, а отже й токсичність. Так, об'ємні ароматичні групи 3,5-біс(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів можуть спричиняти стеричні перешкоди, додатково ускладнюючи процес проникнення цих сполук у клітини.

Отже, комп'ютерне моделювання дає змогу не лише прогнозувати токсичність, але й зрозуміти, які структурні елементи молекул мають найбільший вплив на біологічну активність і токсикологічні властивості речовин. Такий підхід відкриває перспективи для розроблення нових хімічних сполук з оптимальними характеристиками, зокрема йдеться про зменшення їхньої гострої токсичності внаслідок змін структури.

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацето(пропан)нітрили. Результати комп'ютерного моделювання гострої токсичності сполук 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацето(пропан)нітрилів показали: ці речовини мають низький рівень токсичності, відповідно до класифікації OECD

(Organisation for Economic Co-operation and Development – Організація економічного співробітництва та розвитку). Згідно з цією класифікацією, ці сполуки належать до IV класу токсичності, а отже мають низьку токсичність (LD_{50} у межах від 300 мг/кг до 2000 мг/кг). Така токсикологічна характеристика свідчить, що вони є безпечнішими під час використання порівняно з більш токсичними сполуками вищих класів; це може бути важливим у контексті потенційного застосування цих сполук у різних галузях хімічної та фармацевтичної промисловості.

Крім того, в процесі аналізу відомостей доступної наукової літератури не виявили експериментальних даних щодо гострої токсичності цих сполук. Це свідчить про їхню відносну новизну й унікальність, а також обґрунтовує доцільність продовження експериментальних досліджень для детальнішого оцінювання їхніх властивостей. Відсутність інформації про токсичність у доступних джерелах робить ці речовини цікавими об'єктами дослідження, оскільки їхній потенціал залишається недостатньо вивченим, а використання в майбутньому може залежати від результатів експериментальних робіт.

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойні кислоти. Для 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот встановлено рівень токсичності в діапазоні 521,49–2232,20 мг/кг (табл. 3, сполуки ІКС-11, -12; ІКС-17–20). Це свідчить, що алкілування тіонів органічними кислотами призводить до незначного підвищення середнього показника гострої токсичності отриманих сполук порівняно з вихідними (ІКС-6–8, табл. 1). Зауважимо, однак, що це підвищення є незначним і не перевищує рівень токсичності, характерний для помірно токсичних речовин, згідно з класифікацією токсичності.

Цікавою є залежність між токсичністю та молекулярною масою сполук, які дослідили. Під час аналізу кислот встановили зворотну кореляцію: найвищі показники токсичності мали сполуки з більшою молекулярною масою. Цей факт вказує на потенційний вплив розміру молекули та її структурних особливостей на біодоступність і фармакокінетику речовин, а це впливає на їхній токсикологічний профіль.

Отже, алкілування органічних кислот тіонів може бути ефективним підходом для модифікації токсичних властивостей сполук, проте підвищення молекулярної маси спричиняє збільшення токсичності; це обґрунтовує доцільність продовження вивчення [7]. Наступні дослідження для оптимізації структури та молекулярної маси можуть допомогти знизити токсичність, зберігши при цьому чи навіть покращивши біологічну активність отриманих речовин.

Алкілохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів. Алкілування 3,5-біс(5-меркапто-4-

R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів галоїдними алканами (табл. 4, сполуки ІКС-21–44) не мало істотного впливу на зниження токсичності цих сполук. Це свідчить про відносну стабільність їхніх токсикологічних властивостей незалежно від алкілування. Однак у межах гомологічного ряду синтезованих сполук встановили чітку залежність між збільшенням довжини вуглецевого ланцюга і рівнем токсичності. Зі збільшенням кількості метиленових груп (-CH₂-) у бічному ланцюзі токсичність сполук послідовно зростала. Цю закономірність можна пояснити збільшенням гідрофобності молекул, а отже їхньою здатністю проникати крізь біологічні мембрани, що підвищує біодоступність і токсичність. Сполуки ІКС-21–44 мають низький рівень токсичності, відповідно до класифікації OECD.

Для іміноестерів ІКС-45–56 (табл. 4) жодна з запропонованих моделей QSAR не надала прогнозу, оскільки ці сполуки мають складну структуру. Втім, спираючись на досвід попередніх досліджень [3], вважаємо, що сполуки цього класу або на тому самому рівні або менш токсичні порівняно з алкілзаміщеними за карбоксильною групою. Зазначимо, що цінність комп'ютерного аналізу полягала також у визначенні унікальності цих сполук, яка врешті підтверджена.

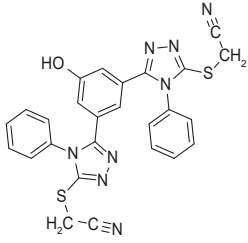
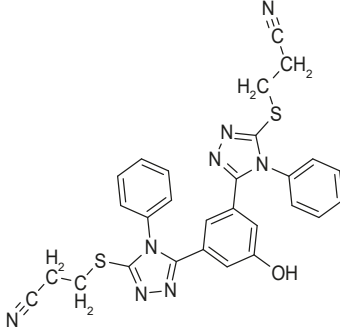
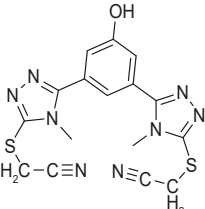
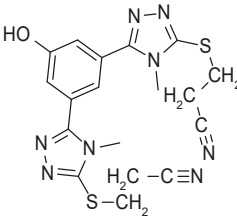
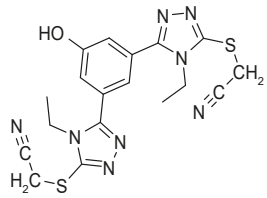
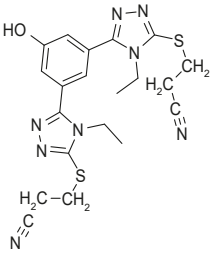
Дослідження алкілзаміщених (і естерів, й іміноестерів) відкриває нові можливості для встановлення зв'язку між їхньою хімічною структурою, токсичністю та біологічною активністю. Це дає змогу не лише детальніше вивчити механізми дії цих сполук, але й розробляти математичні моделі для прогнозування їхньої поведінки в організмі. Отже, структурна модифікація молекул, згідно з одержаними даними, може бути важливим кроком для оптимізації фізико-хімічних і фармакологічних властивостей цих сполук. Так, встановлення залежності «будова – токсичність – біологічна дія» сприяє раціональнішому вибору молекул-кандидатів для наступних доклінічних досліджень і тестування їхньої потенційної фармакологічної активності. У цьому контексті оптимізація структури дасть змогу визначити сполуки, що можуть бути заявлені як оригінальні більш безпечні лікарські засоби з поліпшеними терапевтичними характеристиками. Це є важливим етапом на шляху до створення нових лікарських препаратів.

Нові дослідження в цьому напрямі можуть допомогти не тільки визначити токсикологічні ризики, але й сприятимуть розробленню ефективніших хімічних структур із передбачуваними фармакологічними ефектами.

Обговорення

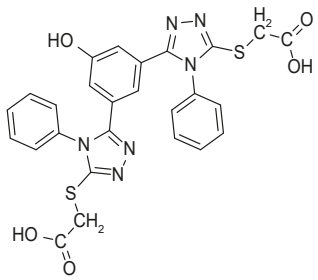
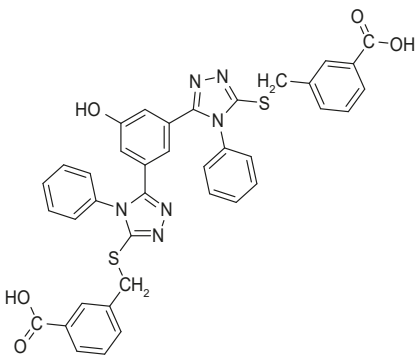
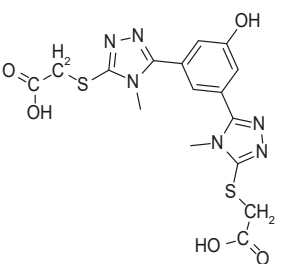
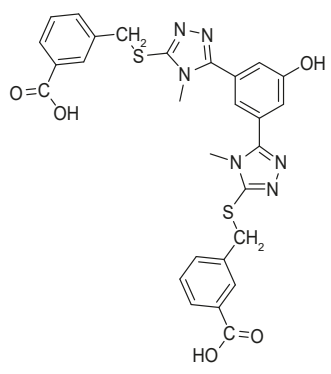
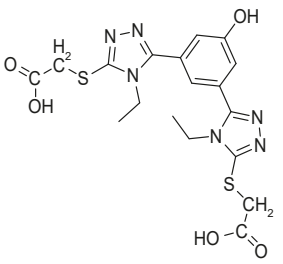
Результати комп'ютерного прогнозування гострої токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів свідчать про наявність певних закономірностей за впливом структурних змін на токсичність. Алкілування цих сполук не призвело до суттєвого зниження їхньої токсичності. Це можна пояснити тим, що прості структурні модифікації, як-от введення алкільних заміс-

Таблиця 2. Результати прогнозу гострої токсичності 2,2'-((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ)) дیاцето(пропан)нітрилів методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-9		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,50	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	1641,42	N/A	N/A
IKS-10		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,50	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – mg/kg	N/A	1729,54	N/A	N/A
IKS-25		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,37	3,65	3,01
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1715,73	89,73	392,36
IKS-26		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,37	3,80	3,08
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1836,54	67,87	353,04
IKS-27		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,37	3,52	2,95
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1836,54	127,46	483,83
IKS-28		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,37	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1957,35	N/A	N/A

*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

Таблиця 3. Результати прогнозу гострої токсичності 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))біс(метилен))добензойних кислот методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-11		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,52	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	1699,68	N/A	N/A
IKS-12		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2,95	2,50	2,73
		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	806,62	2232,18	1341,84
IKS-17		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,63	2,58	2,61
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1026,45	1135,08	1079,40
IKS-18		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	3,05	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	521,49	N/A	N/A
IKS-19		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,64	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1071,67	N/A	N/A

Продовження таблиці 3.

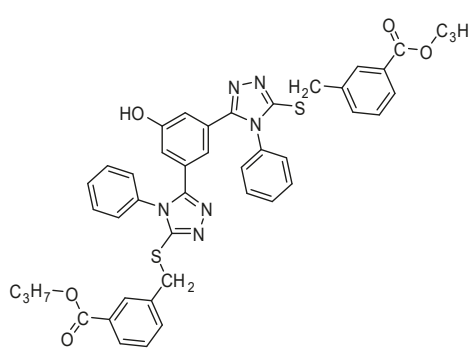
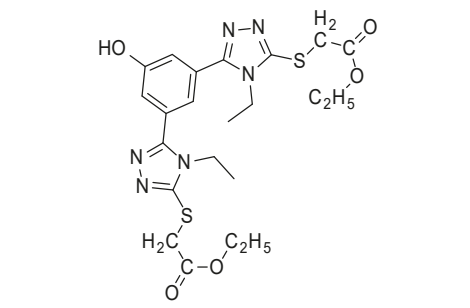
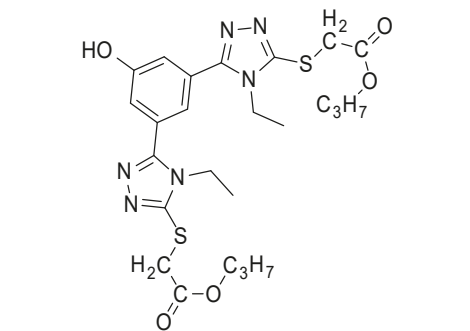
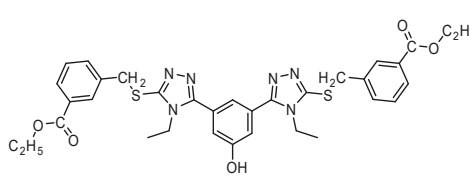
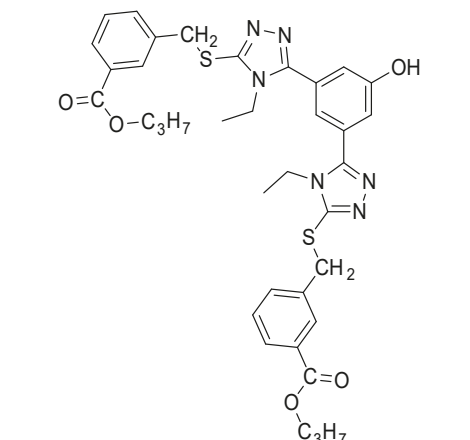
Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-20		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	3,05	2,57	2,81
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	546,34	1648,86	949,12

*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

Таблиця 4. Результати прогнозу гострої токсичності алкілпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-21		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,52	2,42	2,47
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1869,81	2355,05	2098,45
IKS-22		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,52	2,56	2,54
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1954,87	1774,46	1862,48
IKS-23		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,57	2,97	2,77
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2071,33	822,37	1305,14

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-24		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,67	3,34	3,00
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1694,91	367,52	789,25
IKS-29		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1224,39	N/A	N/A
IKS-30		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1290,37	N/A	N/A
IKS-31		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,41	3,02	2,72
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2599,86	646,98	1296,94
IKS-32		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,57	3,07	2,82
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1888,11	592,77	1057,93

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-41		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1158,41	N/A	N/A
IKS-42		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	1224,39	N/A	N/A
IKS-43		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,42	3,05	2,74
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2440,35	570,22	1179,63
IKS-44		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	2,41	3,13	2,77
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	2599,86	503,25	1143,85
IKS-45		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

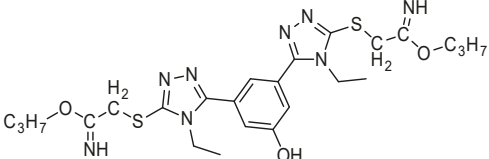
Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-46		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-47		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-48		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-49		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-50		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-51		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-52		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-53		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-54		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-55		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-56		Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD ₅₀ – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

ків, недостатні для зниження біологічної активності сполук у межах цього класу речовин. Разом із тим, подовження вуглецевого ланцюга у структурі похідних супроводжується поступовим зростанням токсичності на кожну додаткову СН₂-групу. Це, ймовірно, пов'язано зі збільшенням гідрофобних властивостей молекул, що покращує здатність проникати через клітинні мембрани та взаємодіяти з біологічними мішенями, а отже підвищує їхній токсичний потенціал.

Особливої уваги заслуговують результати для похідних кислот, зокрема для 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. Для цих сполук встановили зворотну залежність між молекулярною масою та токсичністю: зі збільшенням молекулярної маси визначали посилення токсичності. Це може бути пов'язано з хімічною стабільністю цих сполук та їхньою здатністю до тривалої взаємодії з біомолекулами, що підвищує токсичний ефект.

Отже, дані, що одержали, дають змогу чіткіше визначити залежність «будова – токсичність» для досліджених сполук. Ці відомості важливі для розроблення нових лікарських засобів із передбачуваними токсикологічними властивостями. Втім необхідні додаткові експериментальні дослідження для підтвердження цих результатів і детальнішого вивчення механізмів токсичності.

Висновки

1. Алкілування тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу не призводить до значного зниження токсичності, але визначено закономірність – збільшення токсичності зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга. Отже, структура молекули та її гідрофобність істотно впливають на токсичність.

2. Збільшення молекулярної маси у структурі досліджених кислот призвело до посилення токсичності, на відміну від тіонів. Сполуки з більшою молекулярною масою мали вищі показники токсичності. Це вказує на важливість молекулярної маси під час оцінювання токсикологічного профілю речовин.

3. Гостра токсичність сполук 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)

біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот становить від 521,49 мг/кг до 2232,20 мг/кг. Це свідчить про помірну токсичність сполук, а отже їх можна визначити до IV класу токсичності за шкалою OECD.

4. Прогноз токсичності за допомогою QSAR-методів підтверджує, що алкілування органічних кислот тіонів супроводжується незначним підвищенням середнього рівня токсичності. Проте ця тенденція не є критичною в аспекті перспективності цих сполук як потенційних лікарських засобів, якщо їхня біологічна активність є значною.

5. Структурна оптимізація сполук за результатами вивчення залежності «будова – токсичність» може стати підґрунтям для створення нових сполук зі зниженою токсичністю й оптимізованими фармакологічними властивостями. Це дасть змогу ефективно коригувати молекулярну структуру для зниження токсичності без втрати біологічної активності.

Перспективи подальших досліджень. За результатами комп'ютерного прогнозу, сполуки на основі 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу можна рекомендувати для наступних лабораторних досліджень. Вкрай важливо при цьому дотримуватися всіх принципів гуманного поводження з лабораторними тваринами, яких використовують для наукових та інших наукових цілей.

Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати їх результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ісайчева К. К. аспірант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-4684-4720

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

ORCID ID: 0000-0003-3704-5539

Information about the authors:

Isaicheva K. K., PhD-student of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

References

1. Shcherbyna R, Pruhlo Y, Duchenko M, Kulagina M, Kudria V, Vashchuk V. Evaluation of Antioxidant Activity of 1, 2, 4-Triazole Derivatives With Morpholine Moiety. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2022;42(2):73-82. doi: [10.52794/hujpharm.1033112](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112)
2. Shcherbak MO. [The research of synthetic, physical-chemical and biological properties of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their N- and S-substituted] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, (Ukraine): Zaporozhye State Medical University; 2015 [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0416U000154/>
3. Sameliuk YG. [Synthesis and study of biologically active 1,2,4-triazoles-3-thione derivatives, which contain methoxyphenyl substituents] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, (Ukraine): Zaporozhye State Medical University; 2016 [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0416U004113/>
4. Kaplaushenko TM. [The search of biologically active compounds among 5-(quinolin-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-3-thio-1,2,4-triazoles and their derivatives] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, (Ukraine): Zaporozhye State Medical University; 2017 [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0417U002356/>
5. Dovbnya DV, Kaplaushenko AH, Frolova YS, Pruglo ES. Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. Pharmacia, 2022;69(1):135-42. doi: [10.3897/PHARMACIA.69.E74107](https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.69.E74107)
6. US EPA O. Toxicity Estimation Software Tool (TEST) [Internet]. www.epa.gov. 2015 [cited 2024 Sept 16]. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
7. Dovbnya D, Frolova Y, Kaplaushenko A. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. Ceska Slov Farm. 2023;72(3):113-24. English.



In silico прогноз фармакологічного потенціалу нових 7-алкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину

Л. М. Мосула¹, В. С. Мосула², Д. Б. Коробко³

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

Створення нових лікоподібних молекул на основі 7-R-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину є перспективним з огляду на відому фармакологічну дію теофіліну та функціональних похідних гідразину. *In silico* методи дають змогу раціонально підійти до синтезу та зменшити кількість хімічних сполук на етапі віртуального скринінгу внаслідок відкидання потенційно не ефективних молекул.

Мета роботи – віртуальний дизайн і прогностичне оцінювання фармакологічної активності нових 7-алкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину методами *in silico*.

Матеріали і методи. Для *in silico* прогнозування фармакологічного потенціалу ряду нових 7-алкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину використали онлайн-сервіси. Як модельні сполуки обрали 12 похідних 5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанової кислоти з лінійними і розгалуженими алкільними замісниками у 7 положенні базового гетероциклу: метил-, етил-, n-пропіл-, n-бутил-, i-бутил-, n-аміл-, i-аміл-, n-гексил-, n-гептил-, n-октил-, n-ноніл-, n-децил-. Використання програми вільного доступу SwissADME дало змогу розрахувати фізико-хімічні показники та визначити параметри лікоподібності молекул, а іншої інтернет-платформи – спрогнозувати спектр біологічної активності цільових сполук.

Результати. Здійснили *in silico* аналіз фармакологічного потенціалу модельних сполук. Для всіх похідних ряду прогнозовано три біологічні дії (периферична судинорозширювальна, стимуляція функції нирок та інгібіторна щодо ліпопротеїнази) з високими показниками Ра. Здійснено оцінювання ADME-параметрів молекул, визначено їхню потенційну лікоподібність.

Висновки. Встановлено, що видовження алкільного замісника у 7 положенні базового гетероциклу має призводити до погіршення ADME-параметрів молекул, потенційно знижувати їхню пероральну біодоступність, але не має радикально впливати на профіль біологічної активності. Перорально біодоступними, згідно з прогнозами, мають бути сполуки 1–3 і 5. Вони мають характеризуватися широким спектром біологічної активності з найбільшою ймовірністю виявлення судинорозширювальної дії на периферичні судини. У перспективі доцільно здійснити цілеспрямований синтез сполук-хітів і ґрунтовні *in vitro*, *in vivo* дослідження, а для сполук із порушеними фізико-хімічними критеріями – структурну оптимізацію молекул для пошуку сполуки-лідера.

Ключові слова: 7,8-дизаміщені похідні теофіліну, *in silico* скринінг, SwissADME, біологічний потенціал.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 244-252

In silico prediction of the pharmacological potential of new 7-alkyl-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine

L. M. Mosula, V. S. Mosula, D. B. Korobko

The development of new drug-like molecules based on 7-R-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine is promising in view of the known pharmacological effect of theophylline and functional hydrazine derivatives. *In silico* methods make it possible to rationalize the synthesis and reduce the number of chemical compounds at the stage of virtual screening by eliminating potentially ineffective molecules.

The aim of the work was to carry out a virtual design and predictive evaluation of pharmacological activity of new 7-alkyl-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine by *in silico* methods.

Materials and methods. To perform *in silico* prediction of the pharmacological potential of several new 7-alkyl-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine, we used the *online* services. As 12 model compounds, we chose 12 derivatives of 5-(2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)hydrazine)-5-phenylpentanoic acid with linear and branched alkyl substituents at the 7th position of the basic heterocycle: methyl-, ethyl-, n-propyl-, n-butyl-, i-butyl-, n-amyl-, i-amyl-, n-hexyl-, n-heptyl-, n-octyl-, n-nonyl-, n-decyl-. The use of the freely available web tool SwissADME made it possible to calculate physicochemical parameters and to determine the drug-likeness properties of molecules. And other Internet platforms allowed to predict the spectrum of biological activity of the target compounds.

ARTICLE INFO



UDC 615.015:615.31: 547.857.4]:004.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.308118

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):244-252

Keywords: 7,8-disubstituted theophyllines, in silico screening, SwissADME, pharmacological phenomena.

*E-mail: mosula@tdmu.edu.ua

Received: 25.07.2024 // Revised: 20.08.2024 // Accepted: 28.08.2024

Results. *In silico* analysis of the pharmacological potential of model compounds was performed. Three biological actions (peripheral vasodilator, kidney function stimulant, lipoprotein lipase inhibitor) with high Pa values are predicted for all derivatives of the series. The ADME parameters of the molecules were evaluated and their potential drug-like properties were determined.

Conclusions. It was established that the extension of the alkyl substituent at the 7th position of the basic heterocycle should lead to a deterioration of the ADME parameters of the molecules, potentially reduce their oral bioavailability, but should not radically affect their biological activity profile. Compounds 1–3 and 5 are predicted to be orally bioavailable. They should be characterized by a wide spectrum of biological activity with the highest probability of vasodilator effect on peripheral vessels. In the future, it is advisable to carry out targeted synthesis of hit compounds and thorough *in vitro*, *in vivo* studies, and for compounds with violated physicochemical criteria – structural optimization of molecules in order to find a lead compound.

Keywords: 7,8-disubstituted theophyllines, *in silico* screening, SwissADME, pharmacological phenomena.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):244-252

Уже багато десятиліть похідні 1*H*-пурину привертають увагу дослідників завдяки своїй біологічній активності (антиоксидантна, діуретична, анальгезуюча та протизапальна дії) [1]. Значного фармакологічного застосування ці сполуки набули завдяки поширенню у природі [2]. Відомими з фармакологічного погляду похідними 1*H*-пурину є різнозаміщені ксантини [3]. Більшість природних похідних ксантину (3,7-дигідропурин-2,6-діону), як-от кофеїн, теобромін, теофілін, є біологічно активними речовинами, на основі яких синтезовано сполуки з антиоксидантною, протипухлинною, психотропною, протидіабетичною та іншими видами фармакологічної дії [4,5]. Різнобічна біологічна активність похідних ксантину зумовлена широкими можливостями хімічної модифікації ксантинового скафолду [6,7,8]. Науковий інтерес привертають окремі 7-*R*-8-гідразинпохідні 1,3-диметилксантину як основні структури для різних хімічних перетворень [9].

На початкових етапах створення ліків все актуальнішим стає використання методів віртуального синтезу й оцінювання фармакологічної активності *in silico*. Ці методи дають змогу швидко й ефективно прогнозувати властивості нових молекул, відкидати неефективні та обирати перспективні сполуки, не витрачаючи на це кошти.

Мета роботи

Віртуальний дизайн і прогностичне оцінювання фармакологічної активності нових 7-алкіл-8-гідразинпохідних 1,3-диметилксантину методами *in silico*.

Матеріали і методи дослідження

Виходячи з активного для заміщення N7-положення у структурі 8-гідразинпохідних 1,3-диметилксантину, здійснили віртуальне моделювання структури 5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пури-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанової кислоти шляхом введення лінійних і розгалужених алкільних радикалів (метил-, етил-, *n*-пропіл-, *n*-бутил-, *i*-бутил-, *n*-аміл-, *i*-аміл-, *n*-гексил-, *n*-гептил-, *n*-октил-, *n*-ноніл-, *n*-децил-) у 7 положенні базового гетероциклу (рис. 1).

Для прогнозування біологічної активності модельних сполук, а також їхніх фізико-хімічних, фармакокінетичних властивостей застосовано *in silico* методи.

Предиктивне визначення ADME-профілю тестованих молекул успішно реалізовано за допомогою веб-сервера SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) [10]. За допомогою відповідної інтернет-платформи спрогнозовано види біологічної активності модельних сполук та визначено кількісні характеристики ймовірності: Pa (бути активною молекулою) та Pi (бути неактивною).

Результати

Згідно з визначеними прогнозами, 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пури-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанові кислоти (сполуки 1–12) потенційно мають широкий спектр біологічної дії. Ймовірно, основною фармакологічною дією сполук цього ряду є судинорозширювальна, особливо на периферичні судини. З високою ймовірністю ці похідні можуть стимулювати функції нирок, а також інгібувати ліпопротеїніпазу (рис. 2).

Встановлення потенційної лікоподібності молекул, визначення їхньої пероральної доступності та придатності для медичної хімії здійснено на інтернет-платформі SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). Радарні графіки молекул дають швидку оцінку пероральної біодоступності та перше уявлення про лікоподібність сполуки. На рис. 3 наведено радарні графіки сполук 1–3 і 5 із прогнозованою беззаперечною пероральною біодоступністю.

Отже, за радарними біодоступності, фізико-хімічний діапазон на кожній осі (ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, насиченість, гнучкість) не виходить за межі рожевої області. На підставі цього зробили висновок, що сполуки мають оптимальні властивості. Вихід графіків молекул інших похідних ряду (сполуки 4, 6–12) за межі рожевої області на осі FLEX зумовлений порушенням фізико-хімічного діапазону дескриптора кількості обертових зв'язків (N-RB >9). Сполуки 4 і 7 мають шанси стати перорально біодоступними, оскільки N-RB у них становить 10; згідно з правилами лікоподібності за Veber, це є прийнятним. Пероральну біодоступність інших молекул (сполуки 6, 8–12) обмежує порушення критерію N-RB, що спричиняє гнучкість молекул.

Крім N-RB, здійснили розрахунок інших молекулярних дескрипторів, що прямо залежать від хімічної будови молекули. Фізико-хімічні показники: молекулярну масу (MW), кількість важких атомів (N-NA), кількість арома-

1

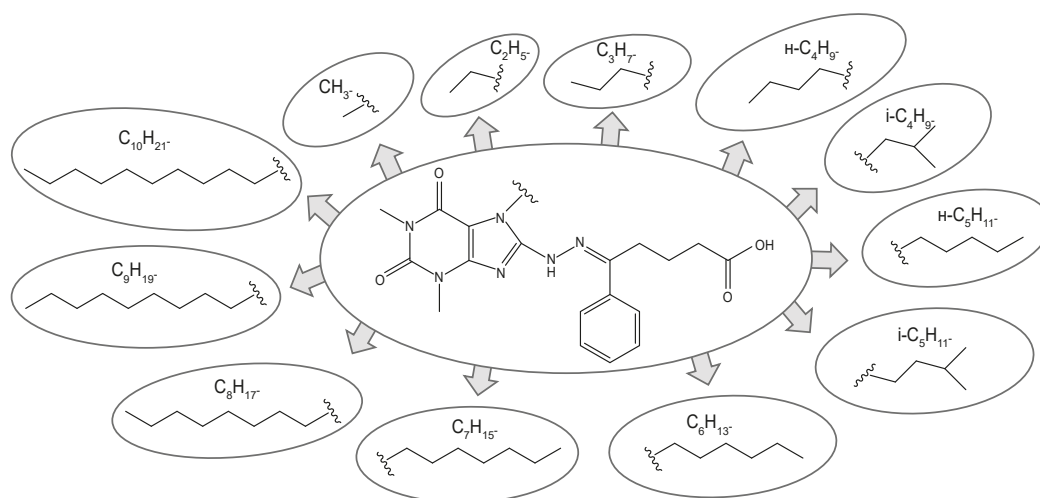


Рис. 1. Віртуальний дизайн 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот.

2

Pa-100, %

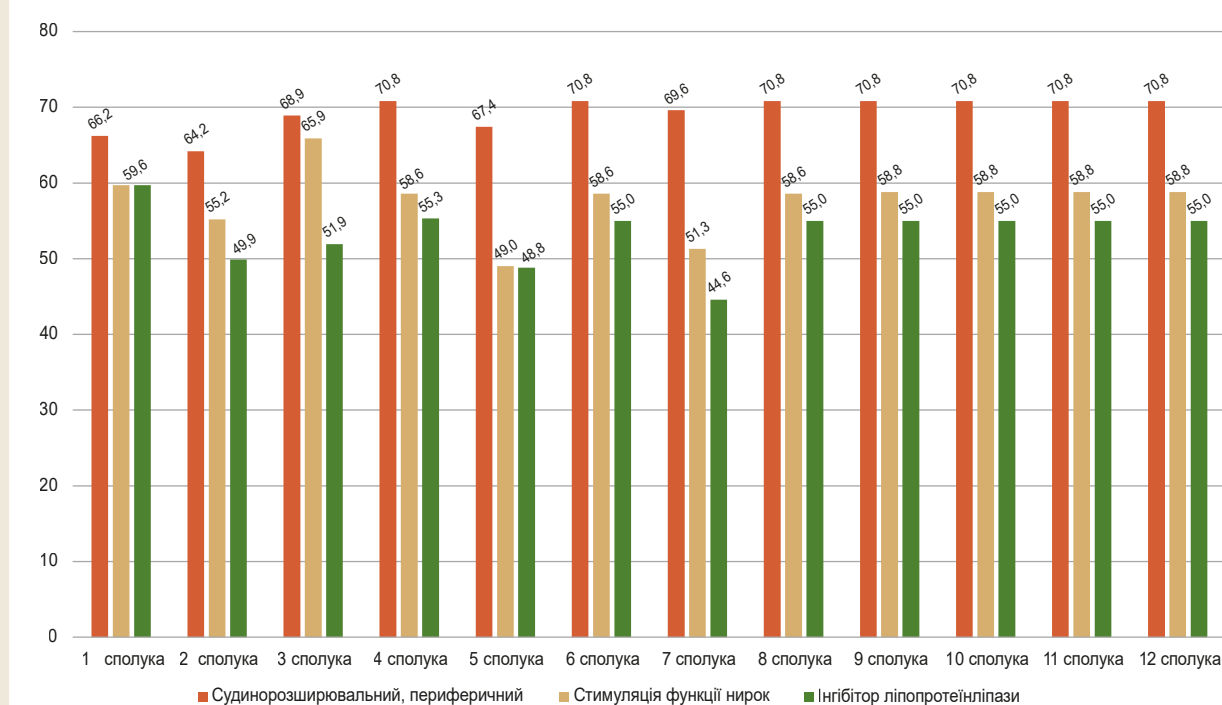


Рис. 2. Види біологічної дії, що мають найбільшу імовірність виявлення, у сполук 1–12 (Pa-100 %).

тичних важких атомів (N-АНА), частку Карбону в sp^3 гібридації (F-Csp³), кількість акцепторів (N-НВА) та донорів водневих зв'язків (N-НВД), молярну рефракцію (MR) і топологічну площу полярної поверхні молекули (TPSA), а також коефіцієнти ліпофільності ($\text{Log } P_{o/w}$) і розчинності у воді ($\text{Log } S$) наведено у таблиці 1.

Більшість модельних сполук характеризуються прийнятними фізико-хімічними показниками. Порушення фізико-хімічних діапазонів деяких дескрипторів (MW, N-RB, MR) визначили у сполук ряду з видовженням алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу. Зі

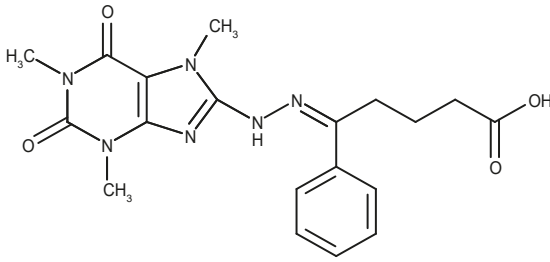
збільшенням MW спостерігали зростання N-RB, що зумовлює збільшення гнучкості молекул і впливає на їхню біодоступність і проникнення крізь біологічні мембрани. Зростання значення MR у сполук ряду також призводить до ускладнення проникності крізь мембрани клітин.

Не менш важливими дескрипторами, що визначають пероральну доступність ліків, є ліпофільність ($\text{Log } P_{o/w}$) і розчинність у воді ($\text{Log } S$).

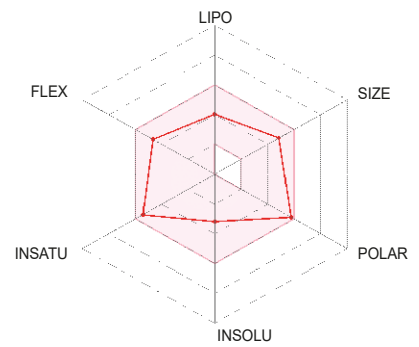
Ліпофільність модельних сполук визначали п'ятьма методами (ILOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT). Згідно з розрахованими показниками $\text{Log } P_{o/w}$, а також

3

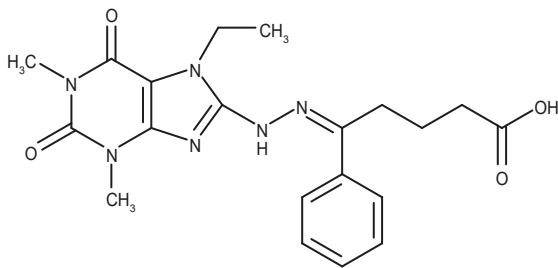
Сполука 1



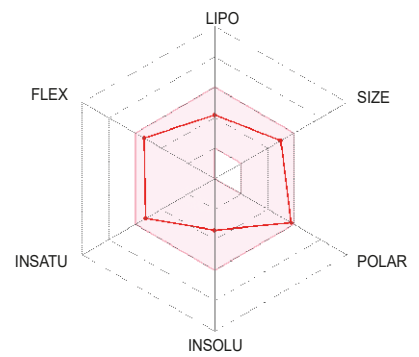
(Z)-5-(2-(1,3,7-триметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота



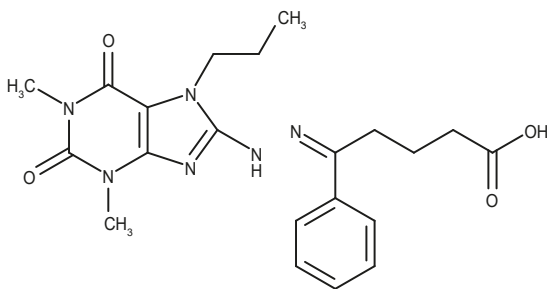
Сполука 2



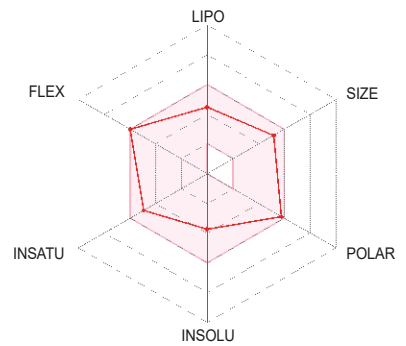
(Z)-5-(2-(7-етил-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота



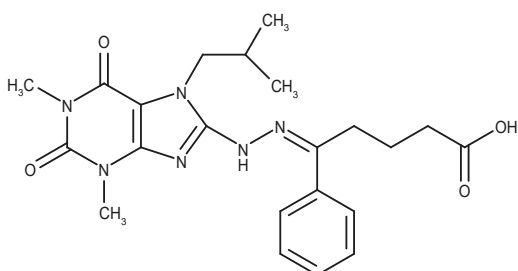
Сполука 3



(Z)-5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-7-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота



Сполука 5



(Z)-5-(2-(7-ізобутил-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота

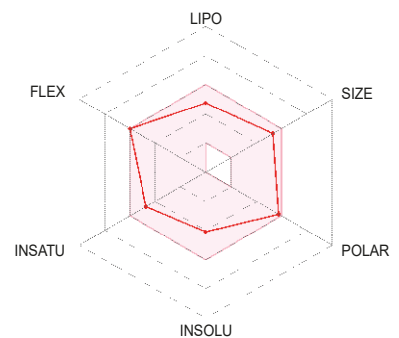
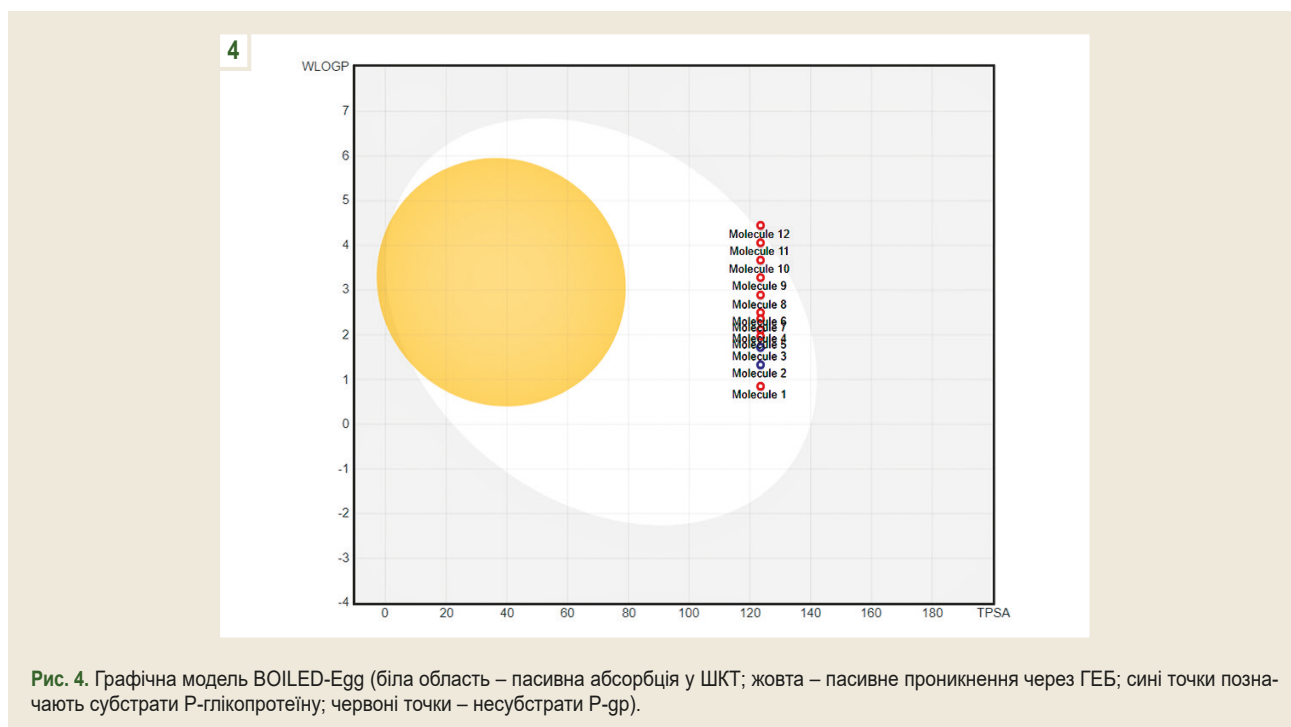


Рис. 3. Структурні формули, хімічні назви і радарні графіки найперспективніших сполук.

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості та критерії пероральної біодоступності ряду 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)-гідразоно)-5-фенілпентанових кислот

№ сполуки	Фізико-хімічні показники									Ліпофільність	Розчинність у воді
	MW	N-HA	N-AHA	F-Csp ³	N-RB	N-HBA	N-HBD	MR	TPSA	Log $P_{o/w}$ Consensus	Log S (ESOL)
1	398,42	29	15	0,32	7	6	2	110,52	123,51	1,53	-3,19
2	412,44	30	15	0,35	8	6	2	115,32	123,51	1,86	-3,39
3	426,47	31	15	0,38	9	6	2	120,13	123,51	2,22	-3,73
4	440,50	32	15	0,41	10	6	2	124,94	123,51	2,66	-3,97
5	440,50	32	15	0,41	9	6	2	124,94	123,51	2,48	-4,08
6	454,52	33	15	0,43	11	6	2	129,74	123,51	2,90	-4,32
7	454,52	33	15	0,43	10	6	2	129,74	123,51	2,77	-4,32
8	468,55	34	15	0,46	12	6	2	134,55	123,51	3,20	-4,67
9	482,58	35	15	0,48	13	6	2	139,36	123,51	3,62	-5,03
10	496,60	36	15	0,50	14	6	2	144,17	123,51	3,97	-5,38
11	510,63	37	15	0,52	15	6	2	148,97	123,51	4,33	-5,73
12	524,65	38	15	0,54	16	6	2	153,78	123,51	4,63	-6,08



їхнім середнім значенням ($\text{Log } P_{o/w}$ Consensus), для всіх тестованих сполук характерні прийнятні параметри ($\text{Log } P_{o/w} < 5$). Це свідчить про хорошу здатність кожної молекули проникати крізь біологічні мембрани, що складаються з ліпідів, і розчинятися у ліпофільних розчинниках.

Розчинність сполук у воді визначали методом ESOL. Відомо, що коефіцієнт розчинності $\text{Log } S$ у готових лікарських засобах коливається в межах від -1 до -4, а це сприяє кращій абсорбції та розподілу їх в організмі [11]. Сполуки 1–4 за значенням $\text{Log } S$ повністю відповідають параметрам готових лікарських засобів, а значення розчинності сполуки 5 ($\text{Log } S = -4,08$) дуже наближене до бажаного.

За класом розчинності 7-алкілзаміщені похідні ряду належать до розчинних (сполуки 1–4), помірно розчинних (сполуки 5–11), і лише сполука 12 є малорозчинною, що негативно впливає на її абсорбцію у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та розподіл в організмі. Крім того, розчинності у воді сприяє оптимальне значення TPSA, яке є однаковим для всіх похідних ряду. Від регламентованих показників $\text{Log } P_{o/w}$, розрахованих за методом WLOGP (від -0,4 до +5,6), TPSA (від 20 до 130 Å²), залежить здатність молекул абсорбуватись у ШКТ чи долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що показано на графічно зрозумілій моделі BOILED-Egg (рис. 4).

Таблиця 2. Розраховані значення фармакокінетичних параметрів модельних сполук

№ сполуки	Абсорбція у ШКТ	Проходження через ГЕБ	Log K _p (см/с)	Субстрат Р-гр	Інгібітор цитохрому CYP-450					Біодоступність (BS)
					CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	
1	Висока	Ні	-7,64	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	0,56
2	Висока	Ні	-7,52	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	0,56
3	Висока	Ні	-7,23	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так	0,56
4	Висока	Ні	-7,06	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
5	Висока	Ні	-7,01	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так	0,56
6	Висока	Ні	-6,77	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
7	Висока	Ні	-6,84	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
8	Висока	Ні	-6,46	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
9	Висока	Ні	-6,16	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56
10	Висока	Ні	-5,86	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56
11	Висока	Ні	-5,57	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56
12	Низька	Ні	-5,27	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56

Для отримання предикторів адсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції модельних сполук в організмі вивчили фармакокінетичні показники молекул (табл. 2).

Отже, згідно з графічною моделлю BOILED-Egg і даними таблиці 2, усі молекули, крім сполуки 12, мають високий ступінь абсорбції у ШКТ. Жодна з похідних цього ряду не здатна проникати у мозок, тобто долати ГЕБ. Більшість похідних цього ряду не можуть активно виводитися з організму, бо не є субстратом Р-глікопротеїну (not P-gr substrate), крім двох сполук (2 і 3), що містять етильний і пропілний радикали відповідно.

7-Алкілзаміщені похідні характеризуються помірною проникністю через шкіру, про що свідчать їхні показники Log K_p, які становлять від -5,27 до -7,64 см/с. Серед наведеного ряду сполук найбільше шансів проникнути через шкіру має сполука 12, що характеризується Log K_p = -5,27 см/с; це відкриває для неї альтернативний шлях введення, враховуючи її прогнозовану низьку абсорбцію у ШКТ. Сполука 12 може бути рекомендована для продовження вивчення її застосування у м'яких лікарських формах (мазі, креми).

Для передбачення метаболізму модельних сполук визначили здатність впливати на активність ферментів – цитохромів (CYP-450). Встановлено, що ця здатність суттєво залежить від природи радикала в положенні 7. Так, сполуки, що містять метильний (сполука 1) та етильний (сполука 2) радикали, ймовірно, взагалі не впливають на активність цитохромів. Видовження лінійного радикала (сполуки 3, 4, 6, 8–12), а також його розгалуження (сполуки 5 і 7) у положенні 7 базового гетероциклу може призвести до появи та потенціювання інгібувальної активності щодо окремих видів цитохромів. Чим довший ланцюг, тим більше видів цитохромів зазнають інгібувального впливу цих сполук, що негативно впливає на виведення ліків. Важливо, що жодна зі сполук, за даними прогнозу, не є інгібітором CYP1A2 і CYP2C19.

Позитивною характеристикою молекул, що дослідили, є достатній показник їхньої біодоступності (BS) – 0,56.

Для встановлення лікоподібності молекул використали 5 різних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), що розроблені фармацевтичними компаніями для відкидання сполук на ранніх етапах створення ліків. Результати тестування наведено в таблиці 3.

Усі тестовані молекули можна вважати лікоподібними за правилами Lipinski та Egan. Незважаючи на те, що сполуки 11 і 12 мають MW >500 г/моль, їх можна також вважати потенційно лікоподібними, адже порушення одного правила Lipinski є допустимим. Нині завдяки нанотехнологіям, що застосовують під час розробки систем доставки лікарських засобів (drug delivery), велика молекулярна маса не є критичною при адресній доставці ліків. Усі фільтри лікоподібності безперешкодно долають сполуки 1–5 і 7. Із видовженням алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу виявили порушення окремих критеріїв фільтрів Ghose, Veber і Muegge з певною закономірністю: чим довший радикал, тим більше порушень (завищені значення N-RB, MR, MW, XLOGP3).

Придатність лікоподібних молекул для цілей медичної хімії визначили за допомогою фільтрів PAINS і Brenk, які застосовують для очищення віртуальних хімічних бібліотек від нестабільних, реакційноздатних, токсичних сполук. Крім того, встановлено подібність модельних сполук до сполук-лідерів та визначено їхню синтетичну доступність (SA). Результати прогнозування наведено в таблиці 4.

Усі сполуки досліджуваного ряду успішно подолали фільтр PAINS, проте фільтр Brenk виявив один небажаний фрагмент у їхній структурі – іміногрупу_1 (N=C). Це не є критичним, оскільки такий фрагмент характерний для основ Шиффа, його виявляють у біологічно активних речовинах. Однак серед модельних сполук не було жодної

Таблиця 3. Методи прогнозування подібності ряду 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот до наявних лікарських засобів

№ сполуки	Відповідність правилам лікоподібності				
	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1	Так	Так	Так	Так	Так
2	Так	Так	Так	Так	Так
3	Так	Так	Так	Так	Так
4	Так	Так	Так	Так	Так
5	Так	Так	Так	Так	Так
6	Так	Так	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Так
7	Так	Так	Так	Так	Так
8	Так	Hi (1 обмеж.: MR >130)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Так
9	Так	Hi (2 обмеж.: MR > 130, MW >489)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Так
10	Так	Hi(3 обмеж.: MR>130, MW > 489, atoms > 70)	Hi (1 обмеж.: N-RB > 10)	Так	Так
11	Так (1 обмеж.: MW >500)	Hi (3 обмеж.: MR >130, MW >489, atoms >70)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Hi (1 обмеж.: XLOGP3 >5)
12	Так (1 обмеж.: MW >500)	Hi (3 обмеж.: MR >130, MW >489, atoms >70)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Hi (2 обмеж.: XLOGP3 >5, N-RB >15)

Таблиця 4. Методи розпізнавання небажаних фрагментів молекул у сполук ряду, що дослідили

Сповіднення медичної хімії				
№ сполуки	PAINS	Brenk	Leadlikeness	SA
1	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (1 обмеж.: MW >350)	3,49
2	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,63
3	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,74
4	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,85
5	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,86
6	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,97
7	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,97
8	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,09
9	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,21
10	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,33
11	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,45
12	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,57

сполуки-лідера, оскільки структури цих молекул мають певні обмеження обмеження (MW >350 г/моль, N-RB >7) у у всіх похідних, крім сполуки 1 з найкоротшим радикалом, а у молекул із довгим алкілним радикалом (сполуки 8–12) – ще й XLOGP3 >3,5. Усі досліджувані похідні є синтетично доступними, SA відповідає помірному діапазону (3,49–4,57), що свідчить про легкість процесу.

Обговорення

На підставі результатів зробили висновок про окремі закономірності взаємозв'язку «структура – активність». Так, видовження алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу негативно впливає на ADME-профіль молекул і кардинально не змінює спектр їхньої біологічної активності.

5

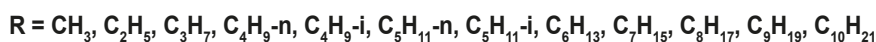
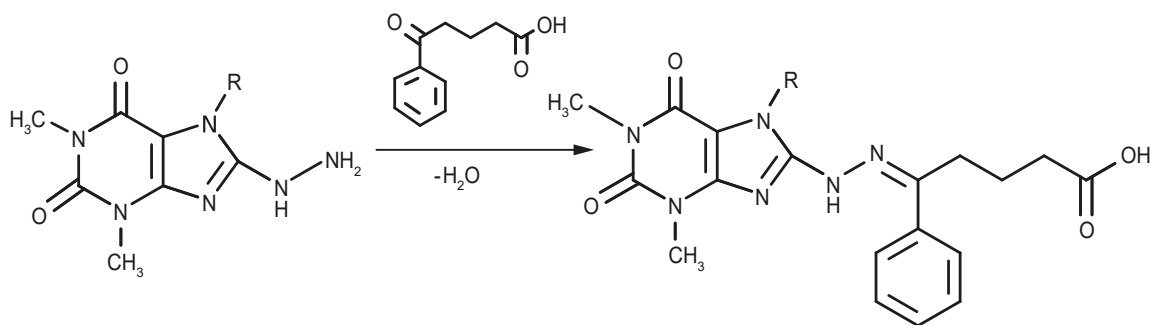


Рис. 5. Метод синтезу 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот.

Згідно з даними, що одержали, перорально біодоступними, ймовірно, можна вважати сполуки з коротким алкілним радикалом, а його видовження в 7 положенні базового гетероциклу призводить до порушень фізико-хімічних і фармакокінетичних показників молекул.

Виходячи з результатів онлайн-прогнозування, можна констатувати: видовження алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу, хоча й викликає певне потенціювання названих трьох видів активності в ряду сполук, проте призводить до скорочення спектра біологічних дій із високим значенням R_a , а його розгалуження зумовлює виникнення нових видів активності та незначне зниження ймовірності виявлення тих, що є. Так, для сполук 5 і 7, що містять *i*-бутил- та *i*-аміл-, прогнозовано нові види активності (агоніст інтерферону альфа, інгібітор протеасомної АТФази), на відміну від інших похідних ряду. Наступне видовження або розгалуження радикала не має сенсу, адже не зумовлює появу нових ефектів чи значне потенціювання тих, що є. Зважаючи на прийнятні показники R_a сполук-хітів, у перспективі доцільно ґрунтовно дослідити та експериментально підтвердити їхній терапевтичний потенціал.

Одержані *in silico* прогнози, що свідчать про широкий спектр біологічної активності модельних сполук, їхню лікоподібність і достатню біодоступність, доводять доцільність синтезу 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот, що можна здійснити за схемою, яка наведена на рис. 5.

Це дасть змогу одержати сполуки-хіти з оптимальним ADME-профілем для продовження досліджень. Зважаючи на невідповідність деяких фізико-хімічних чи фармакокінетичних параметрів похідних із довгим алкілним радикалом у 7 положенні базового гетероциклу, обмеження і порушення вимог щодо лікоподібності та відповідності медичній хімії, перспективно видається оптимізація їхньої структури та наступний цільовий синтез.

Висновки

1. Визначено можливості введення алкільних замісників у 7 положення 5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот і здійснено віртуальний дизайн сполук.

2. Здійснено скринінг 12 похідних (*Z*)-5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот *in silico* методами.

3. Згідно з результатами онлайн-прогнозування, усі похідні з досить високою ймовірністю можуть бути периферичними судинорозширювальними засобами, стимуляторами функції нирок, інгібіторами ліпопротеїнів. Розгалуження радикала в 7 положенні базового гетероциклу, ймовірно, спричиняє виникнення нових видів активності (агоніст інтерферону альфа, інгібітор протеасомної АТФази) у сполук 5 і 7, а його видовження може призвести до скорочення спектра біологічних дій.

4. Усі досліджені молекули потенційно є лікоподібними, а беззаперечно перорально біодоступними можна вважати сполуки 1–3 і 5. Видовження алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу потенційно спричинятиме обмеження пероральної біодоступності молекул.

Перспективи подальших досліджень полягають у структурній оптимізації деяких похідних ряду для покращення їхніх ADME-критеріїв; щодо сполук-хітів – синтезувати за наведеною схемою та дослідити *in vitro*, *in vivo*, з'ясувати механізм їхньої дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Мосула Л. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0003-3339-0562

Мосула В. С., студентка медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0009-0000-6918-3229](https://orcid.org/0009-0000-6918-3229)

Коробко Д. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-6068-1704](https://orcid.org/0000-0002-6068-1704)

Information about the authors:

Mosula L. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Mosula V. S., student of the Faculty of Medicine, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Korobko D. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

References

1. Sanjay B, Hardik B, Gayatri P, Jitubhai M. Unveiling Innovative Purine Dione Derivatives: A Comprehensive Study for Advancing Medicinal Applications. IRJMS. 2024;5(1):516-34. doi: [10.47857/irjms.2024.v05i01.0262](https://doi.org/10.47857/irjms.2024.v05i01.0262)
2. Ding Q, Xu YM, Lau ATY. The Epigenetic Effects of Coffee. Molecules. 2023;28(4):1770. doi: [10.3390/molecules28041770](https://doi.org/10.3390/molecules28041770)
3. Singh N, Shreshtha AK, Thakur MS, Patra S. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. Heliyon. 2018;4(10):e00829. doi: [10.1016/j.heliyon.2018.e00829](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00829)
4. Petrucci R, Feroci M, Mattiello L, Chiarotto I. Xanthine Scaffold: Available Synthesis Routes to Deliver Diversity by Derivatization. Mini-Reviews in Organic Chemistry. 2021;18(1):27-42. doi: [10.2174/1570193X17999200507103141](https://doi.org/10.2174/1570193X17999200507103141)
5. Monteiro JP, Alves MG, Oliveira PF, Silva BM. Structure-bioactivity relationships of methylxanthines: trying to make sense of all the promises and the drawbacks. Molecules. 2016;21(8):974. doi: [10.3390/molecules21080974](https://doi.org/10.3390/molecules21080974)
6. Kapri A, Gupta N, Nain S. Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short Review. Scientifica. 2022;2022(1):8239931. doi: [10.1155/2022/8239931](https://doi.org/10.1155/2022/8239931)
7. El-Kakyoubi S, Agili F. Synthesis, *In Silico* Prediction and *In Vitro* Evaluation of Antitumor Activities of Novel Pyrido[2,3-d]pyrimidine, Xanthine and Lumazine Derivatives. Molecules. 2020;25(21):5205. doi: [10.3390/molecules25215205](https://doi.org/10.3390/molecules25215205)
8. Lee D, Lee S, Liu KH, Bae JS, Baek DJ, Lee T. Solid-Phase Synthesis of 1,3,7,8-Tetrasubstituted Xanthine Derivatives on Traceless Solid Support. ACS Comb Sci. 2016;18(1):70-4. doi: [10.1021/acscombsci.5b00148](https://doi.org/10.1021/acscombsci.5b00148)
9. Korobko D. Synthesis of the row of new functional derivatives of 7-arylalkyl-8-hydrazine theophyllines. ScienceRise. 2016;20(3/4):39-45. doi: [10.15587/2313-8416.2016.65209](https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.65209)
10. SwissADME [Internet]. www.swissadme.ch. Available from: <http://www.swissadme.ch>
11. Gurjar VK, Pal D. Design, *in silico* studies, and synthesis of new 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid analogues and evaluation of their H1R antagonism effects. RSC Adv. 2020;10(23):13907-21. doi: [10.1039/D0RA00746C](https://doi.org/10.1039/D0RA00746C)



Комп'ютерне прогнозування токсичності нових S-алкіл похідних 1,2,4-тріазолу

В. В. Кальченко^{В,С,D}, Р. О. Щербина^{А,Е,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Похідні 1,2,4-тріазолу мають різноманітні біологічні властивості, як-от протимікробна, протиракова й антиоксидантна, і тому викликають значний науковий інтерес. Інтеграція 2-бром-4-флуорофенільного фрагмента у структуру тріазолу може суттєво посилити ці властивості. Втім, оцінювання токсичності цих сполук залишається критично важливим аспектом на шляху до їх практичного застосування. Щоб зменшити тривалість експериментальних досліджень і витрати на них, активно використовують методи QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship). За допомогою цих методів можна прогнозувати токсичність на основі молекулярної будови сполук.

Мета роботи – оцінити токсичність нових S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів за допомогою методу QSAR, зокрема для прогнозування параметрів гострої токсичності (LD_{50}), а також визначити вплив різних радикалів на токсичність цих сполук.

Матеріали і методи. Об'єкти віртуального дослідження – похідні 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів, які дослідили на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Для дослідження токсичності використали метод найближчих сусідів, реалізований за допомогою програми Toxicity Estimation Software Tool (TEST). Прогноз летальної дози (LD_{50}) для щурів ґрунтується на структурній схожості досліджених сполук із відомими речовинами, для яких доступні експериментальні результати визначення токсичності.

Результати. Згідно з результатами QSAR-аналізу, структурні зміни S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів суттєво впливають на прогнозовану токсичність. Основний чинник, що впливає на зміну значень LD_{50} – варіації радикалів у п'ятому положенні тріазольного циклу.

Висновки. Результати дослідження показали, що токсичність нових S-алкіл похідних тріазол-3-тіолів залежить від типу алкільного залишку. Сполуки з пропілними до гептильних фрагментами мають підвищену токсичність, а похідні з тіольними, октильними, нонільними та децильними залишками характеризуються низькою токсичністю.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, QSAR, токсичність, прогнозування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 253-256

Computer prediction of toxicity of new S-alkyl derivatives of 1,2,4-triazole

V. V. Kalchenko, R. O. Shcherbyna

1,2,4-Triazole derivatives are of researchers' significant interest due to their diverse biological properties, such as antimicrobial, anti-inflammatory, anticancer, and antioxidant activities. The integration of a 2-bromo-4-fluorophenyl fragment into the triazole structure can significantly enhance these activities. However, the evaluation of the toxicity of such compounds remains a critically important aspect for their practical application. To reduce the time and cost of experimental studies, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) methods are actively used, allowing the prediction of toxicity based on the molecular structure of compounds.

Aim of the study. To assess the toxicity of new S-derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-thiols using the QSAR method, specifically to predict acute toxicity parameters (LD_{50}), and to determine the influence of different (length) radicals on the toxicity of these compounds.

Materials and methods. The objects of the virtual study were derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazol-3-thiols. They were evaluated at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The toxicity assessment was conducted using the nearest neighbor method via the Toxicity Estimation Software Tool (TEST). The prediction of the lethal dose (LD_{50}) for rats was based on the structural similarity of the studied compounds with known substances, for which experimental toxicity data are available.

ARTICLE INFO



UDC 547.792:615.31.099]-047.72:004
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.312927

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):253-256

Keywords: 1,2,4-triazole, QSAR, toxicity, prediction.

*E-mail: rscherbyna@gmail.com

Received: 11.09.2024 // Revised: 30.09.2024 // Accepted: 08.10.2024

Results. The conducted QSAR analysis demonstrated that structural changes in S-derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazol-3-thiols significantly affect the predicted toxicity. The primary factor influencing the changes in LD₅₀ values is the variation of radicals at the 5th position of the triazole ring.

Conclusions. The results of the study showed, that the toxicity of new S-alkyl derivatives of triazol-3-thiols depends on the type of alkyl substituent. Compounds with propyl to heptyl fragments exhibit increased toxicity, while derivatives with thiol, octyl, nonyl, and decyl residues are characterized by lower toxicity.

Keywords: 1,2,4-triazole, QSAR, toxicity, prediction.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):253-256

Методи QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) – перспективний і вірогідний інструмент для прогнозування токсичності хімічних сполук, що дає змогу значно зменшити витрати на експериментальні дослідження. В найновіших дослідженнях показано успішне застосування QSAR-моделей для прогнозування гепатотоксичності, кардіотоксичності та нейротоксичності, у тому числі сполук на основі тріазолу [1,2,3].

Похідні 1,2,4-тріазолу викликають особливий науковий інтерес завдяки притаманним їм біологічним властивостям, зокрема йдеться про протимікробну, протизапальну, протипухлинну й антиоксидантну активності. Введення 2-бромо-4-флуорофенільного фрагмента до структури тріазолу може істотно поліпшити ці властивості. Однак критично важливим аспектом залишається оцінювання токсичності таких сполук, що є ключовим чинником для їх практичного застосування у майбутньому [4,5,6,7].

Мета роботи

Оцінити токсичність нових S-похідних 5-(2-бромо-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів за допомогою методу QSAR, зокрема для прогнозування параметрів гострої токсичності (LD₅₀), а також визначити вплив різних радикалів на токсичність цих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання токсичності сполук застосували метод найближчих сусідів, реалізований за допомогою програмного забезпечення Toxicity Estimate Software Tool

(TEST). Цей підхід дає змогу прогнозувати летальну дозу (LD₅₀) для шурів на основі схожості хімічної структури досліджуваної сполуки з відомими речовинами, для яких доступні експериментальні результати визначення токсичності [8,9,10].

Метод передбачає оцінювання токсичності за середнім значенням трьох найближчих за структурою хімічних сполук із навчальної вибірки. Програма TEST зіставляє структуру речовини, яку вивчають, з аналогами з бази даних та обчислює коефіцієнт подібності (Similarity Coefficient, SC), який коливається від 0 (сполуки не схожі) до 1 (абсолютна схожість) [11,12].

LD₅₀ (летальна доза 50 %) – відомий показник токсичності, що визначає дозу речовини (у мг/кг або моль/кг), яка спричиняє загибель 50 % піддослідних шурів. Для прогнозування цього показника TEST використовує до п'яти найближчих аналогів із коефіцієнтом SC ≥ 0,5.

Для ідентифікації аналогів програмне забезпечення TEST у своїй базі даних знаходить сполуки з максимально схожою структурою. Коефіцієнт подібності (SC) визначає, наскільки досліджена речовина схожа на відомі сполуки, для яких є експериментальні дані. Прогнозування LD₅₀ відбувається на підставі даних про токсичність найближчих аналогів; утіліта здійснює прогноз для речовини, яку аналізують, враховуючи коефіцієнт подібності [13].

Як об'єкт дослідження визначено S-похідні 5-(2-бромо-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів (рис. 1). Здійснили прогнозування гострої токсичності за допомогою програми TEST для відкидання потенційно токсичних

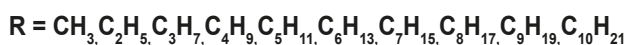
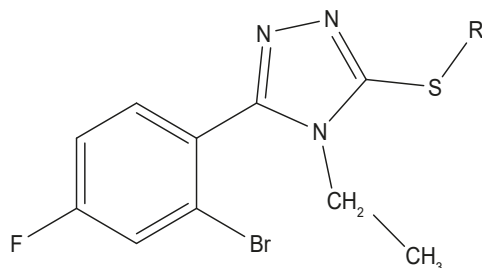


Рис. 1. Загальна формула досліджених сполук 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолу та його S-алкіл похідних.

Таблиця 1. Результати QSAR-аналізу LD₅₀ для похідних 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№	LD ₅₀ (шури, пероральне введення), mg/kg	LD ₅₀ (шури, пероральне введення), mol/kg	Similarity Coefficient	LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>), Log ₁₀ , mol/L	LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>), mg/L
1	1151,54	2,42	0,79–0,88	4,44	11,06
2	717,78	2,64	0,59–0,70	4,44	11,58
3	749,62	2,64	0,62–0,76	4,44	12,09
4	781,47	2,64	0,63–0,78	4,44	12,61
5	559,66	2,81	0,65–0,79	4,44	13,12
6	581,58	2,81	0,65–0,79	4,44	13,63
7	891,26	2,64	0,66–0,79	4,44	14,15
8	923,62	2,64	0,66–0,78	4,44	14,66
9	1235,33	2,53	0,67–0,77	4,44	15,17
10	1277,16	2,53	0,69–0,76	4,44	15,69
11	1674,57	2,42	0,68–0,74	4,44	16,20

речовин як неперспективних об'єктів експериментального фармакологічного скринінгу. Комп'ютерний прогноз гострої токсичності цих похідних здійснено за структурними формулами сполук у програмі TEST. Онлайн прогноз виконали для 11 сполук S-похідних 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів [14].

Результати

За даними QSAR-аналізу встановили: зміни в структурі S-похідних 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів істотно впливають на їхню прогнозовану токсичність. Основний фактор, що визначає зміну значень LD₅₀, – різні радикали у п'ятому положенні 1,2,4-тріазольного циклу (табл. 1).

Обговорення

Згідно з результатами TEST прогнозування, для похідних 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів середня летальна доза LD₅₀ при введенні перорально становить при від 559,66 мг/кг до 1674,57 мг/кг.

У результаті аналізу даних TEST-прогнозу визначили найбільш і найменш токсичні похідні 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Так, відповідно до результатів прогнозування, найбільш токсичною сполукою при пероральному введенні є 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-5-(пентилтіо)-1,2,4-тріазол-3-тіол, а найменш токсичною – 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-5-(децилтіо)-1,2,4-тріазол-3-тіол.

Під час дослідження встановили, що подовження алкільного ланцюга від метильного до гептильного фрагмента призводить до підвищення рівня токсичності. Разом із тим, сполуки, що містять у своїй структурі тіольний, октильний, нонільний і децильний залишки, характеризувалися низьким рівнем токсичності порівняно з рештою сполук алкільного ряду, який дослідили.

Висновки

1. Токсичність нових S-алкіль похідних тріазол-3-тіолів залежить від алкільного залишку: сполуки з пропільним до гептильного фрагментом мають вищу токсичність, а тіольні, октильні, нонільні та децильні похідні характеризуються низькою токсичністю.

2. Токсичність загалом визначається базовою структурою молекули.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кальченко В. В., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0009-0008-2709-1148

Щербина Р. О., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9742-0284

Information about the authors:

Kalchenko V. V., PhD-student of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shcherbina R. O., DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential of some condensed derivatives of 1,2,4-triazole. J Fac Pharm Ankara Univ. 2022;46(2):308-21. doi: 10.33483/jfpau.971602
- Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. J Fac Pharm Ankara Univ. 2020;44(2):211-9. doi: 10.33483/jfpau.616116
- Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, et al. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. Pharmacia. 2023;70(1):139-53. doi: 10.3897/pharmacia.70.e90783

4. Fedotov S, Gotculya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis and properties of a series of 3-alkylthio derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine. *Ankara Univ Eczacilik Fak Derg.* 2023;47(2):336-48. doi: [10.33483/jfpau.1180794](https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794)
5. Shcherbyna R, Kalchenko V, Kulish S, Salionov V, Morozova L, Nedorezaniuk N, et al. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ceska Slov Farm.* 2023;72(4):190-200. English.
6. Skoryi M, Shcherbyna R, Salionov V. Synthesis and biological potential of 1,2,4-triazole derivatives with a 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment. In: *Proceedings of the Scientific Conference. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; 2023.* p. 162-4.
7. Bouamrane S, Khaldan A, Alaqrbeh M, Sbali A, Ajana MA, Lakhlifi T, et al. Computational integration for antifungal 1,2,4-triazole inhibitors design: QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME/Tox, and retrosynthesis studies. *Chem Phys Impact.* 2024;8:100502. doi: [10.1016/j.chphi.2024.100502](https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100502)
8. Liu Z, Dang K, Gao J, Fan P, Li C, Wang H, et al. Toxicity prediction of 1,2,4-triazole compounds by QSTR and interspecies QSTR models. *Ecotoxicology Environ Saf.* 2022;242:113839. doi: [10.1016/j.ecoenv.2022.113839](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113839)
9. Safonov AA, Nosulenko IS. Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2021;14(2):162-6. doi: [10.14739/2409-2932.2021.2.230129](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230129)
10. Begum S, Kumari VA, Begum SK, Reddemma M, Tejaswini K, Bharathi K. Synthesis and evaluation of 1,2,4-triazole derivatives for antioxidant, anti-inflammatory, cytotoxicity, and QSAR analysis. *Asian J Chem.* 2023;35(1):194-202. doi: [10.14233/ajchem.2023.26878](https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.26878)
11. Bouamrane S, Khaldan A, Alaqrbeh M. Computational integration for antifungal 1,2,4-triazole inhibitors design: QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME/Tox, and retrosynthesis studies. *Chem Phys Impact.* 2024;8:100502. doi: [10.1016/j.chphi.2024.100502](https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100502)
12. Li B, Yin X, Cen B, Duan W, Lin G, Wang X, et al. High value-added application of natural forest product α -pinene: Design, synthesis, and 3D-QSAR study of novel α -campholenic aldehyde-based 4-methyl-1,2,4-triazole-thioether compounds with significant herbicidal activity. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2022;38(2):359-64. doi: [10.1080/14786419.2022.2117176](https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2117176)
13. Dovbnia D, Frolova Y, Kaplaushenko A. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Ceska Slov Farm.* 2023;72(3):113-24. English.
14. Dovbnia DV, Kaplaushenko AH, Frolova YS, Pruglo ES. Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 2022;69(1):135-42. doi: [10.3897/PHARMACIA.69.E74107](https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.69.E74107)



Особливості перебігу гестації у жінок із репродуктивною втратою в анамнезі

В. Г. Сюсюка¹, Н. М. Соловйова²

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – оцінити частоту екстрагенітальної патології, особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу та перебігу гестації у жінок із репродуктивною втратою в анамнезі.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на базі Комунального некомерційного підприємства «Пологовий будинок № 9» Запорізької міської ради із залученням 75 вагітних жінок з однією репродуктивною втратою в анамнезі. До групи контролю залучили 30 жінок без репродуктивних втрат в анамнезі. Жінок, які мали репродуктивні втрати, поділили на 2 групи. До I (основної) групи залучили 38 вагітних, які стали на облік з приводу вагітності та почали участь у цьому дослідженні після початку повномасштабної війни на території України. До II групи (порівняння) залучені 37 жінок, котрі перебували на обліку з приводу вагітності до початку повномасштабної війни. З-поміж обстежених 17 вагітних (44,7 %) мали статус внутрішньо переміщеної особи. Середній вік жінок у I групі становив $30,10 \pm 5,86$ року, у II – $28,80 \pm 6,07$ року, у контрольній – $26,50 \pm 4,95$ року. В усіх пацієнток вивчили дані анамнезу й особливості перебігу гестації. Ведення вагітності та розродження жінок здійснили відповідно до чинних наказів МОЗ України. Варіаційно-статистичне опрацювання результатів виконали, застосувавши програму Statistica 13.0.

Результати. У результаті дослідження встановили, що частота екстрагенітальної патології в жінок з однією репродуктивною втратою вища порівняно з обстеженими, які не мали такого досвіду. Захворюванням серцево-судинної та сечовидільної системи належать провідні місця в структурі патологій, що діагностують у таких жінок. У результаті аналізу даних акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено значне переважання в жінок I та II груп захворювань репродуктивної системи порівняно з вагітними контрольної групи. Крім того, у групах дослідження встановлена висока частота невиношування вагітності і в терміні до 12 тижнів (28,95 % – у I групі, 43,20 % – у II проти 6,67 % у контрольній), і в терміні 12–22 тижнів (34,20 % – у I групі, 29,73 % – у II проти 13,33 % у контрольній).

Висновки. У результаті аналізу встановлено високу частоту виникнення ускладнень перебігу гестації у вагітних, які мали в анамнезі одну репродуктивну втрату. Цей контингент жінок має також високу частоту екстрагенітальної та гінекологічної супутньої патології. На підставі цих даних припустили існування зв'язку між наявністю в жінок однієї репродуктивної втрати в анамнезі та ускладненнями під час наступної вагітності.

Ключові слова: вагітність, репродуктивна втрата в анамнезі, екстрагенітальна патологія, ускладнення гестації.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 257-261

Peculiarities of the course of gestation in women with a history of reproductive loss

V. H. Siusiuka, N. M. Soloviova

Aim. To assess the frequency of extragenital pathology, features of obstetric and gynecological history and the course of pregnancy in women with a history of reproductive loss.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Municipal non-profit enterprise "Maternity house No. 9" of the Zaporizhzhia City Council with the involvement of 75 pregnant women with one reproductive loss in history. The control group consisted of 30 women without a history of reproductive loss. Women who had reproductive losses were divided into 2 groups. Group I (main group) includes 38 pregnant women who registered for pregnancy and began their participation in this study after the start of a full-scale war on the territory of Ukraine. II (comparison) group included 37 women who were registered for pregnancy before the start of the full-scale war. It should be noted that 17 pregnant women (44.7 %) had the status of an internally displaced person. The average age of women in group I was 30.10 ± 5.86 years, in group II – 28.80 ± 6.07 years, and 26.50 ± 4.95 years in the control group. The anamnesis data and features of the course of gestation were studied in all patients. Management of pregnancy and childbirth of women was carried out in accordance with the current Orders of the Ministry of Health of Ukraine. Variational and statistical processing of the results was carried out using the Statistica 13 program.

ARTICLE INFO



UDC 618.3:618.4:618.176/.177]-036
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.311119

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):257-261

Keywords: pregnancy, reproductive loss in history, extragenital pathology, complications.

*E-mail: svg.zp.ua@gmail.com

Received: 22.08.2024 // Revised: 02.09.2024 // Accepted: 10.09.2024

Results. According to the results of the study, it was established that the frequency of extragenital pathology in women with one reproductive loss was higher, compared to women who had no such experience. Diseases of the cardiovascular and urinary systems occupy a leading place in this category of women. According to obstetric and gynecological anamnesis, a significant predominance among women of I and II groups of diseases of the reproductive system, compared to women of the control group, was established. Also, in the corresponding groups, a high frequency of miscarriage was established both in the period up to 12 weeks (28.95 % in the I group, 43.2 % in the II group against 6.67 % in the control group), and in the period of 12–22 weeks (34.20 % in the I group, 29.73 % in the II group vs. 13.33 % in the control group).

Conclusions. Based on the conducted analysis, a high frequency of pregnancy complications was established for pregnant women who had a history of one reproductive loss. This contingent of women also has a high frequency of extragenital and gynecological concomitant pathology. Such results make it possible to assume a connection between the presence of one reproductive loss in women in the anamnesis and gestational complications of the next pregnancy.

Keywords: pregnancy, reproductive loss in history, extragenital pathology, complications.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):257-261

Репродуктивне здоров'я (РЗ) нації визначають як базис для формування демографічного потенціалу, воно є необхідною передумовою оновлення населення внаслідок появи нових поколінь, кількісний і якісний склад яких відповідає суспільним потребам [1].

Збереження РЗ жінок залишається одним із головних у сучасному акушерстві. Особливо ця тема актуальна нині, коли Україна зазнає збройної агресії з боку росії та окупації частини нашої країни. Негативні медико-демографічні наслідки визначають за істотним погіршенням стану здоров'я населення, прогностично – зі зниженням надалі у разі втрати можливості отримати необхідну медичну допомогу [2].

Нині Україна має одну з найгірших характеристик режиму народжуваності серед європейських країн [3]. Згідно з даними Інституту демографії та проблем якості життя НАН України, з лютого 2022 року показник народжуваності знизився до 1,0 (у 2020 році – 1,2) у зв'язку з погіршенням репродуктивного здоров'я та через безпекові ризики [4]. Доступність якісних послуг для жінок і дітей значно погіршилась, що спричиняє несвоєчасність медичної допомоги і погіршення показників РЗ. Саме тому незадовільний стан РЗ разом із негативним впливом на демографічні процеси соціально-економічних чинників, невирішеності екологічних проблем, соціально-психологічного дискомфорту призвели до стійкого зниження народжуваності у країні [5]. До системи взаємопов'язаних чинників, що впливають на РЗ населення в умовах глобалізованого суспільства слід класифікувати демографічні, міграційні, соціально-економічні, культурно-ідеологічні, екологічні та військові [6]. В 2024 році Міністерство соціальної політики України розробило Стратегію демографічного розвитку України на період до 2040 року. Згідно з цією Стратегією, одним із головних завдань, які належить вирішити для підвищення народжуваності в країні, є скорочення рівня репродуктивних втрат [4].

Втрату вагітності (ВВ) визначають як спонтанне припинення вагітності до досягнення життєздатності плода [7,8]. Щорічно у світі відбувається майже 23 мільйони випадків втрати вагітності, що становить 15–20 % усіх клінічно виявлених вагітностей [9,10,11].

Наявність в анамнезі жінки однієї репродуктивної втрати призводить до порушення репродуктивної функ-

ції, впливає на перебіг наступної вагітності та пологів [12]. Дослідження свідчать, що ризик втрати вагітності становив 16 %, 25 %, 45 % і 54 % після одного – чотирьох попередніх послідовних спонтанних абортів відповідно [13,14]. Варто враховувати, що кожна наступну вагітність після попередньої втрати жінка сприймає як більш стресову через страх повторення втрати [15]. Саме тому індивідуальний підхід під час лікування жінок із репродуктивними втратами в анамнезі, які чітко знають причину цього стану, сприятиме поліпшенню акушерських і перинатальних наслідків розродження. Відомо, що репродуктивний статус жінок прямо корелює з наслідками вагітності [15,16]. Доведено, що вік жінки та кількість попередніх ВВ є важливими факторами, що впливають на можливі наступні ВВ [16,17,18]. Розрізняють чимало причин ВВ, як-от генетичні аномалії, імунні, ендокринні захворювання, антифосфоліпідний синдром, тромботичні розлади та інфекції тощо. Втім, майже 40–50 % випадків переривань вагітності в терміні до 22 тижнів залишаються етіологічно не зрозумілими [19,20].

Наукові дослідження з цієї тематики підтверджують мультифакторність стану та необхідність посиленої уваги лікарів до жінок із досвідом ВВ, персоналізованого підходу до ведення їхньої вагітності та пологів, а також післяпологового спостереження. Антенатальне спостереження за такими жінками може істотно покращувати перебіг вагітності та пологів [21]. Зауважимо, що, незалежно від етіології попередніх втрат, сімейним парам потрібна точна інформація про їхні шанси на народження дитини, а також їм необхідно запропонувати відповідну підтримку, щоб зменшити психологічний тягар, пов'язаний із багаторазовими виходами. Доступні методи лікування спрямовані на передбачувані фактори ризику ВВ, хоча ефективність багатьох медичних втручань є суперечливою [19]. Отже, важливим завданням сучасної науки є здійснення комплексних, міжкомплементарних досліджень у сфері РЗ [6].

Мета роботи

Оцінити частоту екстрагенітальної патології, особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу та перебігу гестації у жінок із репродуктивною втрапою в анамнезі.

Таблиця 1. Екстрагенітальні захворювання у вагітних жінок з однією репродуктивною втратою в анамнезі

Захворювання		I група, n = 38		II група, n = 37	
		Абс.	%	Абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	Метаболічна кардіоміопатія	–	–	1	2,70
	Варикозна хвороба	8	21,05	5	13,51
	Гіпертонічна хвороба	1	2,63	-	-
	Пропалс мітрального клапана	11	28,95	8	21,62
	Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи	10	26,31	14	37,84
Захворювання органів шлунково-кишкового тракту	Хронічний панкреатит	–	–	1	2,70
	Хронічний гастрит	–	–	2	5,41
	Гепатит А	1	2,63	2	5,41
Захворювання сечовидільної системи	Хронічний пієлонефрит	10	26,3	6	16,22
	Хронічний цистит	4	10,53	6	16,22
Захворювання ендокринної системи	Дифузно-токсичний зоб I ступеня	–	–	1	2,70
	Аутоімунний тиреоїдит	–	–	1	2,70
	Гіпотиреоз	3	7,89	2	5,41
	Ожиріння I ступеня	3	7,89	2	5,41

Матеріали і методи дослідження

На базі Комунального некомерційного підприємства «Пологовий будинок № 9» Запорізької міської ради здійснили дослідження, до якого залучили 75 вагітних жінок з однією репродуктивною втратою в анамнезі. До групи контролю залучили 30 жінок без репродуктивних втрат в анамнезі. Жінок, які мали репродуктивні втрати, поділили на дві групи. До I (основної) групи залучили 38 вагітних, які стали на облік з приводу вагітності та розпочали свою участь у дослідженні після початку повномасштабної війни на території України. До II групи (порівняння) залучили 37 жінок, які перебували на обліку з приводу вагітності до початку повномасштабної війни. Критерії залучення до основної групи та порівняння – одноплідна вагітність, наявність однієї репродуктивної втрати у терміні до 22 тижнів вагітності в анамнезі, підписана інформована згода жінки брати участь у дослідженні. Критерії виключення вагітних із дослідження – діагностована тяжка супутня екстрагенітальна патологія, відмова від участі. Початком участі в дослідженні вважали час взяття вагітної на облік у жіночій консультації. У всіх пацієнток вивчили дані анамнезу. Ведення вагітності та розродження жінок здійснили відповідно до чинних наказів МОЗ України.

Середній вік жінок I групи становив $30,10 \pm 5,86$ року, II – $28,80 \pm 6,07$ року, контрольної – $26,50 \pm 4,95$ року. Значущої різниці за професійним статусом не виявлено. Зауважимо, що 17 (44,7 %) вагітних мали статус внутрішньо переміщеної особи.

Дослідження відповідає сучасним вимогам щодо дотримання морально-етичних норм за правилами ICH / GCP, Гельсінській декларації (1964 року), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також чинним законодавчим актам України.

Варіаційно-статистичне опрацювання результатів здійснили, використавши програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати

Середній показник терміну вагітності, з яким жінки стали на облік, у I групі становив $9,21 \pm 2,64$ тижня, у II – $10,73 \pm 3,00$, у контрольній – $10,97 \pm 4,85$ тижня. За кількістю візитів жінок до лікарів жіночої консультації не виявили статистично достовірної різниці.

Проаналізувавши особливості соматичного анамнезу вагітних з однією репродуктивною втратою в анамнезі, встановили, що провідними були захворювання серцево-судинної та сечовидільної систем (табл. 1).

Серед жінок контрольної групи лише 10,0 % мали екстрагенітальну патологію: у двох жінок діагностовано медикаментозну алергію, в одній – міопію легкого ступеня. Хвороби ока виявлені й у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі: у I групі – 18,4 % випадків, у II – 24,3 %. Медикаментозну алергію мали 5,3 % жінок I та 10,8 % вагітних із II групи.

Зауважимо, що акушерсько-гінекологічний анамнез жінок у групах дослідження істотно відрізнявся. Так, встановили значне переважання в анамнезі жінок I та II груп захворювань репродуктивної системи порівняно з вагітними контрольної групи (табл. 2).

У результаті порівняльного аналізу перебігу гестації в жінок основної групи та групи порівняння встановили високу частоту невиношування вагітності (табл. 3). Найбільша частка госпіталізацій вагітних із репродуктивними втратами в анамнезі спричинена симптомами невиношування в терміні до 12 тижнів (28,95 % випадків у I групі, 43,20 % – у II, 6,67 % – у контрольній), а також

Таблиця 2. Характеристика гінекологічного анамнезу в групах дослідження

Захворювання	I група, n = 38		II група, n = 37		Контрольна група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фолікулярна кіста яєчника	1	2,63	6	16,22	–	–
Ендометриоїдна кіста яєчника	1	2,63	1	2,70	–	–
Порушення менструального циклу	5	13,16	1	2,70	–	–
Лейоміома матки	1	2,63	4	10,81	–	–
Аденоміоз	3	7,89	1	2,70	–	–
Бактеріальний вагіноз	7	18,42	4	10,81	–	–
Кандидозний кольпіт	12	31,58	16	43,24	–	–
Ектопія шийки матки	2	5,26	7	18,92	1	3,33
Дисплазія шийки матки легкого ступеня	1	2,63	–	–	–	–
Фібroadенома молочної залози	–	–	2	5,41	1	3,33

Таблиця 3. Ускладнення вагітності у жінок із груп дослідження

Захворювання	I група, n = 38		II група, n = 37		Контрольна група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза абортів в терміні до 12 тижнів	11	28,95	16	43,20	2	6,67
Загроза абортів в терміні 12–22 тижні	13	34,20	11	29,73	4	13,33
Загроза передчасних пологів у терміні 23–30 тижнів	4	10,53	8	21,62	3	10,00
Загроза передчасних пологів у терміні 31–37 тижнів	10	26,32	2	5,41	5	16,67
Гестаційні набряки	8	21,05	13	35,14	6	20
Блювота вагітних	2	5,26	4	10,81	2	6,67
Анемія вагітних	20	52,63	25	75,68	16	53,33
Безсимптомна бактеріурія	5	13,16	2	5,41	–	–
Гестаційна гіпертензія	3	7,89	3	8,11	2	6,67
Прееклампсія середнього ступеня	3	7,89	2	5,41	2	6,67
Гестаційний пієлонефрит	2	5,26	–	–	–	–

в терміні 12–22 тижні (34,20 % – у I групі, 29,73 % – у II, 13,33 % – у контрольній). Доволі частим ускладненням у жінок з усіх груп дослідження була анемія під час вагітності, що ускладнила 60,00 % вагітностей у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі та 53,33 % вагітностей у контрольній групі обстежених. Гострі респіраторні захворювання протягом вагітності мали 26,32 % жінок I групи, 51,35 % – II, 26,67 % вагітних контрольної групи. Вагінальні інфекції (бактеріальний вагіноз, кандидозний кольпіт, трихомонадний кольпіт) ускладнили перебіг 52,6 % вагітностей жінок із I групи, 56,8 % – II групи, 30,0 % вагітностей жінок із контрольної групи.

Гемодинамічні порушення в системі «мати – плацента – плід», за результатами доплерометрії, що здійснена під час антенатального дослідження, виявлені у 21,30 % вагітних із репродуктивною втратою в анамнезі, 3,33 % жінок контрольної групи. За даними ультразвукового дослідження, маловоддя діагностовано у вагітних I груп

пи (13,1 %). Значущої різниці між групами за частотою виявлення багатоводдя не виявлено. Крім того, зафіксовано два випадки затримки росту плода у жінок, які мали репродуктивну втрату в анамнезі. Структурні зміни плаценти, за даними ультразвукового дослідження, у II та III триместрах значно переважали у вагітних із I та II груп (52,60 % та 59,50 % відповідно) порівняно з показником обстежених із контрольної групи (26,67 %) (табл. 3).

Обговорення

У результаті аналізу даних встановили високу частоту виникнення ускладнень перебігу гестації у вагітних жінок, які мали в анамнезі одну репродуктивну втрату. Цей контингент жінок має також високу частоту екстрагенітальної та гінекологічної супутньої патології.

На підставі цих даних припустили існування зв'язку між наявністю в жінок однієї репродуктивної втрати в анамнезі

та ускладненнями під час наступної вагітності. Отже, необхідно оптимізувати тактику ведення таких вагітних.

Висновки

1. Жінки з однією репродуктивною втратою в анамнезі мають високу частоту екстрагенітальної патології, і захворюванням серцево-судинної та сечовидільної систем належать провідні місця.

2. Вивчивши особливості перебігу гестації жінок, які мали одну репродуктивну втрату, встановили високу частоту анемії під час вагітності та невиношування і в ранньому, і пізньому терміні.

3. Оптимізація тактики ведення жінок з однією репродуктивною втратою в анамнезі на прегравідарному етапі та під час вагітності має бути першочерговим заходом, що сприятиме зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Проблема репродуктивних втрат потребує подальших досліджень для запобігання та/або мінімізації акушерських та перинатальних ускладнень.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Сюсюка В. Г., д-р медичних наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3183-4556

Соловйова Н. М., PhD-аспірант каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0009-0007-5375-3208

Information about the authors:

Siusiuka V. H., MD, PhD, DSc, Professor, the Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviova N. M., PhD-Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Moiseienko RO, Zhylyka NY, Gojda NG, Dudina OO, Golubchikov MV, Oktysiuk ZS. The state of female reproductive health in Ukraine. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2023;(1):51-9. Ukrainian. doi: 10.32782/2077-6594/2023.1/09
- Mironiuk IS, Slabkii GO, Shcherbinska OS, Bilak-Lukianchuk VY. [Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine]. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2023;(3):100-5. Ukrainian. doi: 10.32782/2077-6594/2023.3/17
- Shchorichnyi zvit pro stan zdorovia naseleння Ukrainy ta epidemichnu sytuatsiiu za 2022 rik [Annual report on the state of health of the population of Ukraine and the epidemic situation for 2022]. 2023 [cited 2024 Sep 10]. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/uk>
- Stratehiia demografichnogo rozvytku na period do 2040 roku (Proekt) [Strategy of demographic development of Ukraine for the period up to 2040 (Project)]. Ministry of Social Policy of Ukraine. 2024 Mar 28 [cited 2024 Sep 10]. Ukrainian. Available from: <https://www.msp.gov.ua/projects/870/>
- Zhylyka N, Shcherbinska O, Goida N, Golubchikov M. [The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine]. *Reproductive Health of Woman*. 2024;(4):8-15. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990
- Zharovska I, Blikhar M, Matkivska R, Malikov O, Cherkasova L. [Current global threats to the reproductive health of the nation: Literature review]. *Reproductive endocrinology*. 2024;72:8-16. Ukrainian. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.8-16
- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002
- Liu C, Wei X, Wang F. The predictive value of ultrasound markers for pregnancy outcomes in recurrent pregnancy loss: a retrospective study. *Sci Rep*. 2024;14(1):16657. doi: 10.1038/s41598-024-67744-w
- Tetruashvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progesterone Treatment and Psychological Support. *J Clin Med*. 2023;24,12(5):1827. doi: 10.3390/jcm12051827
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;1,397(10285):1658-667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
- Ng KY, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep*. 2021 Mar 29;11(1):7081. doi: 10.1038/s41598-021-86445-2.
- Patel K, Pirie D, Heazell AE, Morgan B, Woolner A. Subsequent pregnancy outcomes after second trimester miscarriage or termination for medical/fetal reason: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(3):413-22. doi: 10.1111/aogs.14731
- Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y, et al. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;8(19(1)):78. doi: 10.1186/s12955-021-01703-1
- ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;6,2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
- Donegan G, Noonan M, Bradshaw C. Parents experiences of pregnancy following perinatal loss: An integrative review. *Midwifery*. 2023;121:103673. doi: 10.1016/j.midw.2023.103673
- Yang X, Mu F, Zhang J, Yuan L, Zhang W, Yang Y, et al. Reproductive factors and subsequent pregnancy outcomes in patients with prior pregnancy loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;25,24(1):219. doi: 10.1186/s12884-024-06422-1
- Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:i869. doi: 10.1136/bmj.i869
- Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard Ø, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1065-1073. doi: 10.1093/humrep/deaa326
- Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z
- Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet (London England)*. 2021;397(10285):1675-82. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00681-4
- Chen D, Xu Q, Mao X, Zhang J, Wu L. Reproductive history does not compromise subsequent live birth and perinatal outcome following in-vitro fertilization: analysis of 25 329 first frozen-thawed embryo transfer cycles without preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecology: Official J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(3):430-8. doi: 10.1002/uog.26220



Визначення та аналіз експресії генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, за умов розвитку експериментального діабету дексаметазонового типу (цукрового діабету 2 типу)

Т. В. Іваненко¹, А. В. Винокурова^{2,3,4}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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

Цукровий діабет 2 типу є одним із найпоширеніших і найскладніших хронічних захворювань, що стало глобальною проблемою охорони здоров'я. Цукровий діабет 2 типу становить близько 90–95 % усіх випадків діабету і значно впливає на якість життя пацієнтів через розвиток численних ускладнень, як-от серцево-судинних захворювань, хронічної ниркової недостатності, ретинопатії, нейропатії. Під час досліджень у галузі діабетології особливий науковий інтерес викликає вивчення генетичних механізмів патогенезу діабету 2 типу. Це дає змогу розробляти нові підходи до його діагностики та лікування. Індивідуалізація лабораторної діагностики та лікування, що враховує генетичні, метаболічні та клінічні характеристики кожного пацієнта, є ключовим напрямом у покращенні ефективності лікування діабету 2 типу.

Цукровий діабет 2 типу – складне полігенне захворювання, що виникає під впливом і генетичних, і зовнішніх факторів. Цим зумовлена доцільність комплексного підходу до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Беручи до уваги постійне збільшення поширеності цукрового діабету 2 типу, актуальність наукових досліджень з цього питання беззаперечна. Розроблення нових фармакологічних засобів, удосконалення стратегій лабораторної діагностики й індивідуалізація лікування – ключові напрями для подолання проблеми діабету 2 типу та поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета роботи – визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи. Аналіз експресії генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, здійснили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT²Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина).

Результати. За результатами ПЛР дослідження, активність генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, поділили так: *G6pc*, *Gpd1* – гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pugt*, *Snap23*, *Snap25* – гени з низькою експресією порівняно з контролем; *Cebpa*, *Dpp4*, *Sell* – гени, в яких не виявлено змін у зразках щодо контрольної групи тварин; експресію генів *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* не виявлено.

Висновки. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно ($\Delta\Delta Ct < 30$) підвищує експресію генів *Gpd1* у 8 разів, *G6pc* – вдвічі порівняно з контрольною групою тварин. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу вірогідно ($\Delta\Delta Ct < 30$) низьку експресію мали гени *Gsk3b* та *Hmox1* – в 17 разів; *Pugt* – в 11; *Foxg1* в 7; *Gck* – в 6; *Ace* та *Foxp3* – в 4 рази; *Acly* – втричі; *Gcgr*, *Snap23*, *Snap25* – вдвічі щодо контрольної групи тварин. Експресію генів *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлено.

Ключові слова: підшлункова залоза, цукровий діабет, гени, інсулін, інсулінорезистентність, лабораторна діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 262-266

Determination and analysis of gene expression involved in glucose metabolism under the conditions of the development of experimental diabetes of dexamethasone type (type 2 diabetes)

T. V. Ivanenko, A. V. Vynokurova

Type 2 diabetes is one of the most common and serious chronic diseases today, which has become a global health care problem. Type 2 diabetes accounts for about 90–95 % of all cases of diabetes and significantly affects patients' quality of life due to the development of numerous complications, such as cardiovascular diseases, chronic renal failure, retinopathy, neuropathy. Modern research in the field of diabetology pays considerable attention to the understanding of the genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes, which

ARTICLE INFO



UDC 616.379-008.64:575.117:612.122.015.3]-07-092.9
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.313140

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):262-266

Keywords: pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, laboratory diagnosis.

*E-mail: ivanenko.tv@zsmu.zp.ua

Received: 20.09.2024 // Revised: 03.10.2024 // Accepted: 14.10.2024

makes it possible to develop new approaches to its diagnosis and treatment. Individualization of laboratory diagnostics and treatment, which considers the genetic, metabolic and clinical characteristics of each patient, is a key direction in improving the effectiveness of the treatment of type 2 diabetes. Type 2 diabetes is a complex polygenic disease, that develops under the influence of both genetic and external factors, which requires an integrated approach to its diagnosis, treatment and prevention. Taking into account the constant increase in the prevalence of this disease, the relevance of scientific research in this area is beyond doubt. The development of new pharmacological agents, improvement of laboratory diagnostic strategies and individualization of treatment are key directions for overcoming the problem of type 2 diabetes and improving the quality of life of patients.

The aim of the work: identification and analysis of genes panel, involved in glucose metabolism under the conditions of the development of experimental type 2 diabetes.

Materials and methods. Analysis of the gene expression, involved in glucose metabolism was performed using the real-time reverse transcription polymerase chain reaction method CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, USA) using the RT2Profiler™ PCR Array Rat Diabetes kit (QIAGEN, Germany).

Results. Based on the results of the PCR study, the activity of the studied genes involved in glucose metabolism can be divided as follows: *G6pc*, *Gpd1* – genes with high expression compared to the control group of animals; *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pygl*, *Snap23*, *Snap25* – genes with low expression compared to the control group of animals; *Cebpa*, *Dpp4*, *Sell* – genes in which no changes were detected in the samples in relation to the control group of animals; *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* – genes, whose expression was not detected.

Conclusions. The development of dexamethasone type 2 diabetes significantly (where $\Delta\Delta Ct < 30$) increases the expression of *Gpd1* genes by 8 times and *G6pc* by 2 times compared to the control group of animals. During the development of type 2 dexamethasone diabetes, significantly (where $\Delta\Delta Ct < 30$) the *Gsk3b* and *Hmox1* genes had a 17-fold low expression; *Pygl* at 11; *Foxg1* in 7; *Gck* in 6; *Ace* and *Foxp3* in 4; *Acly* in 3; *Gcgr*, *Snap23*, *Snap25* in 2 times compared to the control group of animals. The expression of *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* genes during the development of type 2 dexamethasone diabetes was not detected.

Keywords: pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, laboratory diagnosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):262-266

Цукровий діабет 2 типу є одним із найпоширеніших і найскладніших хронічних захворювань, що стало глобальною проблемою охорони здоров'я. Цукровий діабет 2 типу становить близько 90–95 % усіх випадків діабету і значно впливає на якість життя пацієнтів через розвиток численних ускладнень, як-от серцево-судинних захворювань, хронічної ниркової недостатності, ретинопатії, нейропатії, що може призводити до ампутацій кінцівок [1,2].

Глобальні епідеміологічні дані свідчать про постійне зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу в усьому світі. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2021 році майже 537 мільйонів дорослих у світі мали діабет, до 2045 року цей показник, за прогнозами, може сягнути 783 мільйонів [3]. Крім того, діабет 2 типу часто супроводжується іншими метаболічними порушеннями: ожирінням, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, – що разом утворюють так званий метаболічний синдром і значно підвищують ризики виникнення серцево-судинних патологій, зокрема інфаркту міокарда або інсульту [4].

Одна з провідних причин зростання захворюваності на діабет 2 типу – зміна сучасного способу життя: малорухливий спосіб життя, споживання калорійної їжі з високим вмістом вуглеводів і жирів, що спричиняють підвищення показників ожиріння в населення. Саме ожиріння є головним фактором ризику розвитку діабету 2 типу, оскільки воно спричиняє інсулінорезистентність, яка перешкоджає ефективному використанню глюкози клітинами організму [5]. Крім того, важливу роль у розвитку діабету відіграють генетичні фактори. Дослідження показали, що наявність певних генетичних варіантів може збільшити ймовірність розвитку діабету 2 типу, що підтверджує полігенну природу цього захворювання [6].

У сучасних дослідженнях у галузі діабетології чимало уваги приділяють вивченню генетичних механізмів патогенезу діабету 2 типу. Ці дані сприятимуть розробленню нових підходів до його діагностики та лікування. Індивідуалізація лабораторної діагностики та лікування, що враховує генетичні, метаболічні та клінічні характеристики кожного пацієнта, є ключовим напрямом у покращенні ефективності лікування цукрового діабету 2 типу.

Отже, цукровий діабет 2 типу – складне полігенне захворювання, що виникає під впливом і генетичних, і зовнішніх факторів. Цим зумовлена доцільність комплексного підходу до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Беручи до уваги постійне збільшення поширеності цукрового діабету 2 типу, актуальність наукових досліджень з цього питання беззаперечна. Розроблення нових фармакологічних засобів, удосконалення стратегій лабораторної діагностики й індивідуалізація лікування – ключові напрями для подолання проблеми діабету 2 типу та поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета роботи

Визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи по 5 тварин у кожній. Щури 1 групи – контрольні (інтактна група). Тваринам 2 групи експериментальний цукровий діабет 2 типу моделювали за схемою: 18-місячним щурам-самцям лінії Wistar

Таблиця 1. Активність експресії генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози щодо показників інтактних щурів

Гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$	Гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$	Гени, в яких не виявлено змін у зразках щодо контрольної групи тварин	Гени, експресію яких не виявили
<i>Gpd1</i> – у 8,03 рази; <i>Gbpc</i> – у 2,08 рази	<i>Gsk3b</i> – у 16,97 рази; <i>Hmox1</i> – у 17,66 рази; <i>Pygl</i> – в 11,03 рази; <i>Ace</i> – у 4,42 рази; <i>Acly</i> – у 3,55 рази; <i>Foxg1</i> – в 7,1 рази; <i>Foxp3</i> – в 4,19 рази; <i>Gcgr</i> – у 2,43 рази; <i>Gck</i> – в 6,3 рази; <i>Snap23</i> – у 2,22 рази; <i>Snap25</i> – у 2,53 рази	<i>Cebpa</i> , <i>Dpp4</i> , <i>Sell</i>	<i>Ccr2</i> , <i>Fbp1</i> , <i>Gcg</i>

протягом 30 днів до загального раціону додавали 5 % від харчової маси гідрогенізовані рослинні жири, через день питну воду замінювали на 20 % водний розчин фруктози; паралельно зі зміною харчового раціону з 1 до 7 та з 24 до 30 дня їм підшкірно вводили дексаметазон у дозі 0,125 мг/кг.

Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку експериментального цукрового діабету у щурів другої групи через 2 тижні після введення на 30 день дексаметазону в усіх експериментальних тварин визначили концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра Gluco Card-II (Японія).

Після декапітації експериментальних тварин під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили забір крові (для біохімічного визначення інсуліну) та підшлункової залози, яку фіксували в розчині Буена (20 годин) та після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (Mk Cormick, США).

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT² Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина). Об'єкт дослідження в експериментальних тварин – підшлункова залоза, а також гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, гени з низькою експресією порівняно з контролем, гени, в яких не виявлено достовірних змін зразків щодо контрольної групи, та гени, експресію яких не виявили.

Статистичний аналіз даних ПЛР здійснили за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина) з використанням $\Delta\Delta Ct$ методу [7].

Результати

За результатами ПЛР-дослідження, активність генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, поділили так: гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$; гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$; гени, в яких не виявлено достовірних змін зразків щодо контрольної групи; гени, експресію яких не виявили (табл. 1).

Обговорення

У метаболізмі глюкози беруть участь багато генів, що кодують білки й ферменти, які регулюють різні етапи цього процесу – від поглинання глюкози клітинами та

її розщеплення для вироблення енергії до зберігання глюкози як глікогену.

Наводимо кілька ключових генів, що мають важливе значення у метаболізмі глюкози та включені до дослідження, що здійснили: *Gpd1*; *Gbpc* – гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pygl*, *Snap23*, *Snap25* – гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Cebpa*, *Dpp4*, *Sell* – гени, у яких не виявлено змін у зразках щодо контрольної групи тварин; *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* – гени, експресію котрих не виявили.

Детального аналізу потребують гени, які показали високу експресію. Ген *Gpd1* кодує фермент гліцерол-3-фосфат дегідрогеназу 1, який є ключовим компонентом шляху обміну гліцеролу та забезпечує зв'язок між гліколізом і ліпідним метаболізмом через шунт гліцерол-3-фосфату. Зв'язок цього гена з метаболізмом глюкози полягає у тому, що *Gpd1* відіграє роль у підтримці співвідношення NADH/NAD⁺ у цитозолі, що є критично важливим для процесів гліколізу. Крім того, цей фермент взаємодіє з метаболічними шляхами, які пов'язані з синтезом глюкози в процесі глюконеогенезу, оскільки дигідроксиацетонфосфат є одним із продуктів гліколізу і може бути використаний для синтезу глюкози [8].

Окремі дослідники пов'язують збільшення експресії *Gpd1* із порушенням секреції інсуліну в клітинах підшлункової залози, що може бути важливим у контексті патогенезу цукрового діабету 2 типу [9]. Висока експресія гена *Gpd1*, яку виявили, може бути пов'язана з адаптацією до гіперглікемії. Постійно високий рівень глюкози в крові, що характерний для діабету, стимулює зміни у метаболічних шляхах, а *Gpd1* може бути залучений до механізмів компенсації для підтримки метаболічного балансу при хронічній гіперглікемії [10].

Ген *Gbpc* кодує фермент глюкозо-6-фосфатазу, що відіграє ключову роль в останньому етапі глюконеогенезу та глікогенолізу. Він каталізує гідроліз глюкозо-6-фосфату до глюкози і неорганічного фосфату. Функціонально бере участь у гомеостазі глюкози, забезпечуючи можливість організму підтримувати рівень глюкози в крові на постійному рівні, особливо під час голодування або підвищеного енергетичного навантаження [11].

Підвищення експресії гена *Gbpc*, яке ми зафіксували, має важливе значення у патогенезі цукрового діабету 2 типу. Оскільки *Gbpc* контролює останній етап глюконеогенезу та глікогенолізу, його надмірна активність може

спричинити надлишкову продукцію глюкози печінкою, що є однією з головних причин гіперглікемії в пацієнтів.

Факторами підвищення експресії *Gbpc* при цукровому діабеті 2 типу можуть бути інсулінорезистентність та порушення гормональної регуляції. За нормальних умов інсулін пригнічує експресію гена *Gbpc* і зменшує глюконеогенез у печінці. Однак при інсулінорезистентності ця гальмувальна дія інсуліну порушується, спричиняючи збільшену експресію *Gbpc*, а отже й надмірне вивільнення глюкози в кров [12]. Глюкагон і кортизол – гормони, що сприяють посиленню глюконеогенезу, стимулюють експресію *Gbpc*. У разі виникнення цукрового діабету часто визначають дисбаланс у регуляції цих гормонів, а саме підвищення рівня глюкагону в умовах інсулінорезистентності. Це додатково посилює активацію гена *Gbpc*, збільшуючи продукування глюкози печінкою навіть при високих рівнях глюкози у крові [13].

У результаті дослідження генів *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pvgl*, *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Snap23*, *Snap25* зафіксували зниження їх експресії при цукровому діабеті 2 типу. Зниження експресії певних генів при цукровому діабеті 2 типу може бути наслідком змін у регуляції метаболічних шляхів глюкози, запалення, окиснювального стресу й інсулінорезистентності.

Gsk3b – важливий регулятор глікогенолізу. При діабеті його експресія може знижуватися через порушення сигналіngu інсуліну та призводити до змін енергетичного обміну глюкози [14].

Hmox1 бере участь у захисті від окиснювального стресу. Зниження його експресії при діабеті може посилювати хронічне запалення та пошкодження тканин, спричинене окиснювальним стресом. Цей ген відповідає за розщеплення гему, продукуючи антиоксидантні молекули, що захищають клітини від окиснювального стресу, який може порушувати чутливість до інсуліну й метаболізм глюкози [15].

Pvgl регулює розщеплення глікогену до глюкози. Зниження його експресії під час діабету може бути пов'язане з порушенням використання глікогену як джерела енергії через хронічну гіперглікемію [16].

Foxp3 – основний регулятор Т-регуляторних клітин, що забезпечують імунну толерантність і зменшують запальні процеси, які можуть впливати на чутливість до інсуліну. Відомо, що запалення є фактором інсулінорезистентності й порушення метаболізму глюкози [17].

Gcgr кодує рецептор для глюкагону, важливого регулятора глюконеогенезу та глікогенолізу. Зниження його експресії при діабеті може бути спробою організму компенсувати підвищену продукцію глюкози [18].

Gck кодує глюкокіназу, ключовий фермент у регуляції рівня глюкози в печінці. У разі розвитку діабету, й особливо при інсулінорезистентності, його експресія знижується, спричиняючи порушення обробки глюкози [19].

Ген *Ace* кодує ангіотензинперетворювальний фермент, який регулює артеріальний тиск і ренін-ангіотензинову систему. Зниження експресії гена *Ace* при діабеті може бути пов'язане з порушенням регуляції ренін-ангіотензи-

нової системи, що призводить до дисбалансу в судинному тонусі та розвитку гіпертензії як частого ускладнення цукрового діабету [20]. Це може впливати на кровотік у тканинах, які залежать від адекватної доставки глюкози. Так, порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи може призводити до інсулінорезистентності, що впливає на метаболізм глюкози.

Ген *Acly* бере участь у ліпогенезі та регуляції рівня холестерину. При цукровому діабеті інсулінорезистентність і порушення вуглеводного обміну можуть пригнічувати експресію цього гена, впливаючи на ліпідний обмін. *Acly* відповідає за перетворення цитрату в ацетил-СоА, важливий компонент для зв'язку з обміном вуглеводів, оскільки активує синтез глюкози [21].

Foxg1 – ген, що регулює нейрональний розвиток. Має важливе значення у регуляції метаболічних процесів через вплив на центральну нервову систему, що контролює гомеостаз глюкози. Зв'язок із глюкозним обміном не прямий, а через нейрогормональні шляхи [22].

Гени *Snap23* і *Snap25* беруть участь у секретії інсуліну з β -клітин підшлункової залози. Зменшення експресії цих генів може порушувати екзоцитоз інсуліну, погіршуючи регуляцію рівня глюкози в крові та її метаболізм [23,24].

Експресію генів *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* не виявили. *Ccr2* кодує рецептор для хемокінів, залучених до мобілізації макрофагів та інших клітин імунної системи до місць запалення. Цей ген зазвичай експресується в умовах запального процесу, але його експресія може бути знижена або не виявлена при цукровому діабеті 2 типу, особливо при хронічній запальній відповіді, яка характерна для метаболічних захворювань. Оскільки хронічне запалення є однією з основних причин розвитку інсулінорезистентності, *Ccr2* пов'язаний із порушеннями метаболізму глюкози [25].

Fbp1 – ключовий фермент глюконеогенезу, що регулює синтез глюкози в печінці. Експресію *Fbp1* не фіксують, коли організм обмежує продукцію глюкози з нецукрових джерел; це може свідчити про залучення певних компенсаторних механізмів, спрямованих на боротьбу з гіперглікемією [26].

Відсутність експресії *Gcg* призводить до зниження рівня глюкагону в крові, зменшуючи мобілізацію глюкози з печінки, а також може спричинити гіпоглікемію, яку також можна визначити (як і в попередньому випадку) компенсаторною, під час експериментального патологічного процесу.

Ідентифікація та аналіз генів, що пов'язані з метаболізмом глюкози, мають важливе значення для діагностики та управління такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу. Лабораторні методи дають змогу виявляти генетичні варіанти, що впливають на метаболічні шляхи, й оцінювати їхній вплив на схильність до захворювання, перебіг і відповідь на лікування.

Висновки

1. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно ($\Delta\Delta\text{Ct} < 30$) підвищує експресію генів *Gpd1* у 8

разів, *Gbrs* – вдвічі порівняно з контрольною групою тварин.

2. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу вірогідно ($\Delta\Delta\text{Ст} < 30$) низьку експресію мали гени *Gsk3b* та *Hmox1* – в 17 разів; *Puyl* – в 11; *Foxgl* в 7; *Gck* – в 6; *Ace* та *Foxp3* – в 4 рази; *Acly* – втричі; *Gcgr*, *Snap23*, *Snap25* – вдвічі щодо контрольної групи тварин.

3. Експресію генів *Ccr2*, *Fbpl*, *Gcg* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлено.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Винокурова А. В., аспірант каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-5380-6071

Information about the authors:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Vynokurova A. V., Postgraduate Student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-74. doi: 10.2337/dc22-S010
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790-7. doi: 10.1056/NEJMoa010492
- Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50(11):1505-13. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
- Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:379-406. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.379
- Huang Y, Hu K, Lin S, Lin X. Glycerol-3-phosphate acyltransferases and metabolic syndrome: recent advances and future perspectives. *Expert Rev Mol Med*. 2022;24:e30. doi: 10.1017/erm.2022.23
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.017
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6. doi: 10.1038/nature05482
- Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E685-92. doi: 10.1152/ajpendo.00253.2003
- Rhoads AR, Karkera JD, Detera-Wadleigh SD. Radiation hybrid mapping of genes in the lithium-sensitive wnt signaling pathway. *Mol Psychiatry*. 1999;4(5):437-42. doi: 10.1038/sj.mp.4000538
- Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. *Pharmacol Rev*. 2008;60(1):79-127. doi: 10.1124/pr.107.07104
- Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu Rev Biochem*. 1976;45:167-89. doi: 10.1146/annurev.bi.45.070176.001123
- Kim CH. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2009;665:17-29. doi: 10.1007/978-1-4419-1599-3_2
- Zimmermann T, Thomas L, Baader-Pagler T, Haebel P, Simon E, Reindl W, et al. BI 456906: Discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. *Mol Metab*. 2022;66:101633. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101633
- Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*. 2002;51(Suppl 3):S394-S404. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s394
- Coleman CI, Weeda ER, Kharat A, Bookhart B, Baker WL. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal and mortality outcomes in people with Type 2 diabetes and proteinuria. *Diabet Med*. 2020;37(1):44-52. doi: 10.1111/dme.14107
- Zhao S, Torres A, Henry RA, Trefely S, Wallace M, Lee JV, et al. ATP-Citrate Lyase Controls a Glucose-to-Acetate Metabolic Switch. *Cell Rep*. 2016;17(4):1037-52. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.069
- Li M, Sun C, Bu X, Que Y, Zhang L, Zhang Y, et al. ISL1 promoted tumorigenesis and EMT via Aurora kinase A-induced activation of PI3K/AKT signaling pathway in neuroblastoma. *Cell Death Dis*. 2021;12(6):620. doi: 10.1038/s41419-021-03894-3
- Liang T, Qin T, Kang F, Kang Y, Xie L, Zhu D, et al. SNAP23 depletion enables more SNAP25/calcium channel excitosome formation to increase insulin exocytosis in type 2 diabetes. *JCI Insight*. 2020;5(3):e129694. doi: 10.1172/jci.insight.129694
- Sadoul K, Lang J, Montecucco C, Weller U, Regazzi R, Catsicas S, et al. SNAP-25 is expressed in islets of Langerhans and is involved in insulin release. *J Cell Biol*. 1995 Mar;128(6):1019-28. doi: 10.1083/jcb.128.6.1019
- Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006;116(1):115-24. doi: 10.1172/JCI24335
- Pack M, Gulde TN, Völcker MV, Boewe AS, Wrublewsky S, Ampofo E, et al. Protein Kinase CK2 Contributes to Glucose Homeostasis by Targeting Fructose-1,6-Bisphosphatase 1. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):428. doi: 10.3390/ijms24010428



Дослідження актуальних питань самолікування у молодіжному середовищі

Н. О. Ткаченко¹A,C,D,F, В. О. Демченко¹*B,C,D,E, В. О. Демченко¹B,C,E, О. В. Литвиненко¹B,E

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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 – визначити поширеність самолікування серед молоді та її ставлення до цього, а також розробити рекомендації для фармацевтів щодо запобігання негативним наслідкам самолікування та вдосконалення фармацевтичної допомоги (просвітницької діяльності) з питань відповідального самолікування.

Матеріали і методи. Під час роботи застосували методи інформаційного пошуку, опитування, критичного аналізу, узагальнення й інтерпретації результатів. Опитування здійснили в онлайн-форматі за розробленою анкетой (електронна версія створена за допомогою Google-форм) протягом січня – травня 2024 року. Загалом отримано 207 анкет від осіб віком 20–25 років.

Результати. Встановили, що здебільшого молоді складно визначити своє ставлення до самолікування. Чимало учасників дослідження під час лікування користуються порадами лікарів і фармацевтів; 75,8 % опитаних завжди вивчають інструкцію до медичного застосування лікарського засобу (ЛЗ) перед вживанням. Переважно молодь самовільно не збільшує дозу ЛЗ для пришвидшення одужання. Майже половина з опитаних не змінює призначені лікарем медикаменти на дешевші аналоги, а також вважає два найменування адекватною кількістю ліків. Це підтверджено тим, що 83,6 % респондентів мали досвід одночасного приймання більше ніж одного ЛЗ. Після самолікування 75,8 % опитаних визначили його не завжди ефективним, з-поміж них 13,5 % респондентів зауважили, що потрібно було звертатися до лікаря.

Висновки. Вивчено поширеність самолікування серед молоді та її ставлення до цього. Як головні причини самолікування визначено труднощі з потраплянням на прийом до лікаря та брак часу, а також зменшення симптомів захворювання після самодіагностики, використання ліків і життя профілактичних заходів. Однак 23,2 % опитаних все ж зверталися до лікаря після виникнення негативних наслідків самолікування, а половина респондентів ділиться досвідом самолікування. Результати дослідження можуть бути корисними для працівників аптечних закладів. Одержані дані доцільно використати під час розроблення комплексної моделі програми запобігання негативним наслідкам самолікування (особливо серед молоді) та для збільшення прихильності пацієнтів до фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: самолікування, молодь, фармацевтична допомога, соціологічне опитування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 267-272

Research on current issues of self-medication among young people

N. O. Tkachenko, V. O. Demchenko, V. O. Demchenko, O. V. Lytvynenko

The aim of the work is to determine the prevalence of self-medication among young people and their attitude to it, with the further development of recommendations for pharmacists regarding the prevention of negative consequences of self-medication and the improvement of pharmaceutical assistance (educational activities) in matters of responsible self-medication.

Materials and methods. The work used methods of information search, survey, critical analysis, generalization, and interpretation of results. The survey took place online from January to May 2024, using the developed questionnaire (the electronic version was created using Google Forms). A total of 207 questionnaires were received from people aged 20–25.

Results. Mostly, it is difficult for young people to determine their attitude toward self-medication. During treatment, a large number of research participants use the advice of doctors and pharmacists. 75.8 % of respondents always study the instructions for the medical use of drugs before using them. Basically, young people do not increase the dose of drugs arbitrarily to speed up their recovery. Almost half of them do not change the prescribed medications by the doctor to cheaper analogs. According to the research participants, half of them consider an adequate amount of drugs in the form of two names, and this is confirmed by the fact that 83.6 % of them had cases of simultaneous administration of more than one drug. After undergoing self-treatment, 75.8 % of respondents consider it not always practical, among which 13.5 % indicate that it was necessary to consult a doctor.

ARTICLE INFO



UDC 615.89:616-053.81]:303.62
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.307771

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):267-272

Keywords: self-medication, youth, pharmaceutical care, sociological survey.

*E-mail: vict0riya@ukr.net

Received: 01.07.2024 // Revised: 23.08.2024 // Accepted: 27.08.2024

Conclusions. The prevalence and attitude toward self-medication among young people were studied. The main reasons for self-medication are the difficulty of getting to a doctor's appointment and lack of time, as well as the reduction of disease symptoms after self-diagnosis and the use of drugs and preventive measures. It should be noted, that 23.2 % of young people nevertheless turned to a doctor after receiving negative manifestations of self-medication, and half of the respondents shared their experience of self-medication. The obtained information can be useful for pharmacy institutions, which can use it to create a comprehensive model of a program for the prevention of negative consequences of self-medication, especially among young people, and increase patients' commitment to the pharmaceutical enterprise.

Keywords: self-medication, youth, pharmaceutical care, sociological survey.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):267-272

Чимало людей нині беруть на себе посилену особисту відповідальність за стан свого здоров'я та намагаються отримати якомога більше якісної (експертної) інформації, що допоможе їм ухвалити правильні рішення щодо власного здоров'я.

Фармацевтів часто вважають найдоступнішими та найнадійнішими медичними працівниками, які на підставі якісної інформації, що ґрунтується на фактичних даних, можуть надати обґрунтовані й неупереджені поради для населення щодо фармацевтичних продуктів і стратегій догляду за собою [1].

Здоровий спосіб життя, збереження здоров'я та запобігання хворобам, а також адекватне лікування поширених захворювань і симптомів за допомогою або без підтримки медичного працівника приносять користь не лише людині, але й суспільству загалом. Крім того, це зменшує тиск і попит на систему охорони здоров'я та дає змогу збільшити інвестиції, отримати доступ до інновацій [1].

Водночас самолікування (self-medication) є важливою проблемою у громадському здоров'ї та невіддільною частиною самопомоги (self-care). За визначенням ВООЗ, самолікування передбачає використання споживачем лікарських засобів (ЛЗ) для лікування самодіагностованих розладів чи симптомів або періодичне чи постійне застосування препаратів, призначених лікарем для лікування хронічних або рецидивних захворювань [2]. На практиці це також включає використання ліків членами сім'ї, особливо коли йдеться про лікування дітей або людей похилого віку.

Громадськість дізнається про продукти здоров'я (безрецептурні ліки, дієтичні добавки, продукти, розроблені та позначені як такі, що можуть бути застосовані для використання без медичного нагляду) через пряму рекламу, вони доступні в аптеках, а в багатьох країнах світу – в інших торговельних точках [3,4].

Закономірно, що виникає багато ризиків, пов'язаних із самодіагностикою, відсутністю усвідомлення споживачами можливих негативних наслідків самостійного приймання ліків, резистентності мікрофлори, переходом хвороби у хронічну форму тощо. Самолікування нерідко завдає шкоди, яка виникає через порушення умов приймання призначених ЛЗ, а також вживання ліків, які не призначають при тому чи іншому стані або ж які є абсолютно протипоказаними [5,6,7].

Дослідження за цим напрямом досить активно здійснюють за кордоном, їх активно підтримують різні міжнародні організації [8,9,10]. В Україні питання щодо самолікування почали порушувати більше ніж десять

років тому [11,12], зокрема вивчали ставлення до процесу самолікування здобувачів вищої медичної освіти на до- та післядипломному етапах [5].

Враховуючи українські реалії сьогодення (повномасштабна війна, різке погіршення соціально-економічних показників життя громадян, демографічна криза) набувають актуальності питання щодо доступності для споживачів якісної інформації про фармацевтичну продукцію, про лікування та самопомоги, питання безпеки в охороні здоров'я тощо. Особливої уваги у цьому аспекті потребує молодь.

Мета роботи

Визначити поширеність самолікування серед молоді та її ставлення до цього, а також розробити рекомендації для фармацевтів щодо запобігання негативним наслідкам самолікування та вдосконалення фармацевтичної допомоги (просвітницької діяльності) з питань відповідального самолікування.

Матеріали і методи дослідження

Під час роботи застосовано методи інформаційного пошуку, опитування, критичного аналізу й інтерпретації результатів.

Опитування здійснили в онлайн-форматі за розробленою анкетною (електронна версія створена за допомогою Google-форм) протягом січня – травня 2024 року. Опитувальник умовно поділено на дві частини: вступна частина дала змогу визначити соціальний статус респондентів, оскільки містила запитання щодо статі та місця перебування; основна частина включала запитання щодо самолікування.

Основні розрахунки здійснили з використанням програмного забезпечення SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) та Microsoft Excel.

Загалом отримано 207 анкет від осіб віком 20–25 років. Соціально-демографічну характеристику респондентів наведено в таблиці 1.

Результати

У результаті опитування встановили, що негативне ставлення до «самовільного призначення та приймання ЛЗ» мають лише 25,6 % опитаних. Частка осіб молодого віку, які позитивно ставляться до самолікування, становила 34,4 % від усієї кількості респондентів; 40,0 % анкетованих було складно визначитися з цього питання.

Таблиця 1. Соціально-демографічна характеристика респондентів

Критерій	Характеристика	%
Стать	жінка	85,0
	чоловік	15,0
Соціальний статус	студент, який одночасно навчається й працює	90,0
	працівник	9,5
	проходить службу в лавах ЗСУ	0,5
Регіон перебування	прифронтна територія (поряд бойові дії)	49,0
	тилова територія України (періодичні обстріли)	42,0
	нещодавно повернулися до України (із закордону або переїхали з тимчасово окупованої території)	9,0



Рис. 1. Діаграма відповідей респондентів щодо причини відмови у зверненні до лікаря за медичною допомогою.

Проте на запитання: «Як часто Ви займаєтесь самолікуванням при виникненні захворювання?» – 60 % опитаних відповіли, що рідко; 4,3 % – ніколи; 35,7 % обрали відповідь «завжди».

Наступні два запитання анкети мали на меті з'ясувати причини відмови молоді від звернення до лікаря по медичну допомогу, а також визначити, які ліки купували та при яких захворюваннях. Так, 64,3 % опитаних відповіли, що їм складно потрапити на прийом до лікаря, а 42,5 % поскаржилися на брак часу. Узагальнену характеристику відповідей наведено на рис. 1.

Щодо причин, які спонукали молодь купувати ліки без рекомендацій лікаря, то 68,0 % опитаних зазначили, що достатньо обізнані з питань фармакологічної дії ЛЗ (у тому числі рецептурних), тому самостійно визначають необхідні ліки; до того ж, для придбання рецептурних засобів рецепт в аптеці не вимагали. Менша кількість опитаних (44,4 %) пояснила, що це були засоби для профілактики, а 18,0 % придбали ЛЗ для продовження лікування хронічного захворювання. Лише 1,0 % усіх анкетованих відповіли, що не займаються самолікуванням та не купують ліки без призначення лікаря.

Згідно з результатами, найчастіше самолікуванням молодь займається під час застуди та при головному болю (рис. 2).

За результатами опитування, більшість анкетованих (61,4 %) тільки при значному погіршенні самопочуття наважуються на самолікування (рис. 3а). Негативний аспект цього питання полягає у тому, що ЛЗ (у тому числі й рецептурні) переважають у виборі цих опитаних (рис. 3б). Разом із тим, 75,8 % опитаних завжди вивчають інструкцію до медичного застосування лікарського засобу перед прийманням ліків; 22,7 % – інколи, 1,4 % респондентів ніколи цього не роблять.

На запитання: «Якими джерелами інформації про лікарські засоби Ви користуєтесь під час самолікування?» та «Що було підставою для придбання ліків при гострих станах захворювання?» – 71,5 % анкетованих відповіли, що спираються на поради лікаря, які отримано під час особистого візиту, або отримують інформацію з просвітницьких відеороликів від лікарів-блогерів; 80,2 % анкетованих обрали відповідь про призначення лікаря під час особистого звернення. Інші варіанти відповідей наведено на рис. 4.



Рис. 2. Діаграма відповідей на запитання: «При яких захворюваннях Ви найчастіше купуєте лікарські препарати без призначення лікаря?».

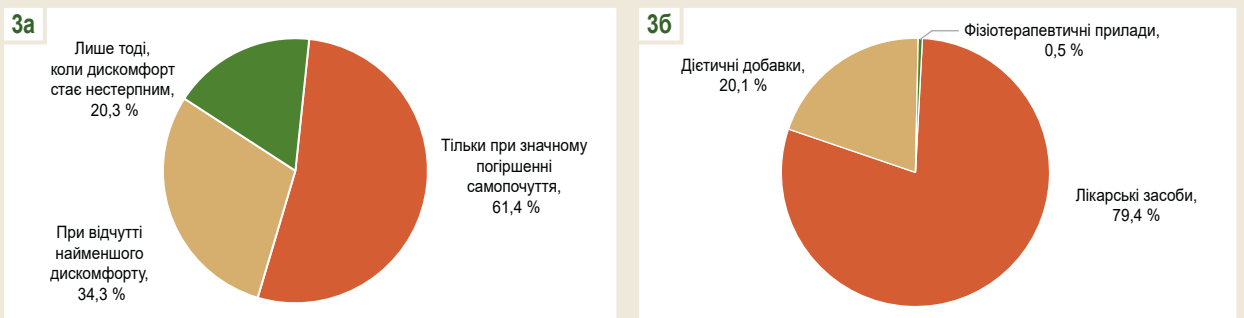


Рис. 3. Діаграма відповідей щодо ступеня погіршення самопочуття, коли респонденти самовільно вирішили прийняти ліки (а), та засобів, які вони найчастіше використовували (б).



Рис. 4. Діаграма відповідей респондентів щодо джерел інформації про засоби самолікування.

Таблиця 2. Узагальнені результати відповідей респондентів на запитання про самоменеджмент призначень лікаря

Запитання	Варіанти відповідей	%
Чи були випадки, коли Ви самовільно збільшували дозу лікарського засобу для пришвидшення одужання?	Так	10,6
	Ні	81,2
	Іноді	8,2
Чи Ви самостійно змінювали призначені лікарем ліки на дешевші аналоги?	Так	37,7
	Ні	43,5
	Іноді	18,8
Чи доводилось Вам звертатися до лікаря після отримання негативних проявів самолікування?	Так	23,2
	Ні	78,8
Чи часто трапляється так, що Ви приймаєте одночасно більше ніж один лікарський засіб?	Так	9,2
	Ні	16,4
	Іноді	74,4

Вивчили самоменеджмент призначень лікаря: самовільне збільшення дози ЛЗ, самовільну заміну на дешевший засіб, повторне звернення до лікаря при негативних наслідках. Узагальнені результати відповідей наведено в таблиці 2.

Щодо кількості ліків при одночасному прийомі, яка є адекватною під час самолікування, то 46,4 % анкетованих назвали два ЛЗ, 28,0 % – один, 22,2 % – три. Одночасно приймати 4–5 лікарських препаратів як норму визначили 1,9 % опитаних. Крім того, 1,0 % респондентів вважають, що все залежить від того, які це препарати та яке захворювання.

Завершальним було запитання: «Чи ділитесь Ви досвідом самолікування з друзями та близькими?». Позитивну відповідь на нього надали 65,1 % опитаних.

Щодо остаточного висновку щодо самолікування, то 13,5 % респондентів одержали негативний досвід і наголосили, що потрібно було звернутися до лікаря від самого початку хвороби. Крім того, 62,3 % опитаних зізналися, що самолікування було не завжди ефективним і спонукало звертатися до фахівців – фармацевтів або лікарів. Проте 24,2 % анкетованих одержали позитивний досвід ефективного самолікування.

Обговорення

Проаналізувавши результати опитування молоді щодо самолікування та порівнявши їх з результатами попередніх досліджень [5,11], визначили зменшення частки використання ЛЗ без консультації з лікарем під час самолікування (з 91,0 % до 61,4 %).

Проте змінилися показники щодо джерел інформації, якою користується молодь під час вибору ЛЗ: поради фармацевта, які отримано під час візиту до аптеки або з просвітницьких відеороликів від фармацевтів-блогерів, та поради лікаря, що одержано під час особистого візиту або з просвітницьких відеороликів від лікарів-блогерів (70,0 % та 71,5 % відповідно). Це можна пояснити переважанням у молодіжному середовищі саме digital-тех-

нологій для отримання інформації з будь-якого питання, а також активним обговоренням проблем у соціальних мережах.

Відповідно до концепції «Фармацевт 10 зірок» [13], сучасний фармацевтичний фахівець має забезпечувати пацієнтів фармацевтичними послугами (які є складовою фармацевтичної допомоги) найвищої якості, розглядати свою практику в контексті діяльності інших медиків та системи охорони здоров'я загалом, а також активно провадити просвітницьку роботу зі зміцнення здоров'я населення та профілактики захворювань, безпечності ефективного та раціонального лікування, виявлення та розв'язання проблем під час застосування різних лікарських препаратів. Тому аптечним закладам необхідно звернути увагу на перспективні напрями роботи та активно їх розвивати, тим самим розширюючи корпоративні програми лояльності для своїх постійних відвідувачів або так звані «Програми турботи про пацієнтів» для потенційних споживачів фармацевтичних послуг. Вони можуть включати послуги щодо самоменеджменту призначень лікаря в домашніх умовах і під час самолікування, роз'яснення необхідності звернення до лікаря чи фармацевта в разі одержання негативного досвіду самолікування, а також інформування та поради щодо самопомоги при різних захворюваннях тощо.

Висновки

1. Вивчено поширеність самолікування серед молоді та її ставлення до цього. Як головні причини самолікування визначено труднощі з потраплянням на прийом до лікаря та брак часу, а також зменшення симптомів захворювання після самодіагностики, використання ліків і вжиття профілактичних заходів. Однак 23,2 % опитаних все ж зверталися до лікаря після виникнення негативних наслідків самолікування, а половина респондентів ділиться досвідом самолікування.

2. Результати дослідження можуть бути корисними для працівників аптечних закладів. Одержані дані доцільно використати під час розроблення комплексної моделі про-

грами запобігання негативним наслідкам самолікування (особливо серед молоді) та для збільшення прихильності пацієнтів до фармацевтичних підприємств.

Подяка

Автори статті висловлюють вдячність Збройним силам України за можливість здійснювати дослідження та публікувати їх результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8566-5938

Демченко В. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9117-0467

Демченко В. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5142-6296

Литвиненко О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4810-1359

Information about the authors:

Tkachenko N. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Demchenko V. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Demchenko V. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Lytvynenko O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Self-care and management of common ailments [Internet]. Fip.org. [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://selfcare.fip.org/>
2. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2000 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/66154>
3. The Global Self-Care Federation is dedicated to a world where self-care increasingly contributes to better health and more sustainable healthcare systems [Internet]. Global Self-Care Federation. [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.selfcarefederation.org/>
4. Classifying health care products. In: A System of Health Accounts 2011. OECD; 2017 [cited 2024 Jul 3]. p. 462-96. Available from: [10.1787/9789264270985-23-en](https://doi.org/10.1787/9789264270985-23-en)
5. Zarembo NI, Zimenkovsky AB. [Attitude to the process of self-medication of applicants of higher medical education at pre- and postgraduate stage (according to results of the sociological survey)]. Farmatsyevtychnyi chasopys. 2018;0(3):94-9. Ukrainian. doi: [10.11603/2312-0967.2018.3.9323](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9323)
6. Samolikuвання hrypu chy zvernennia do likaria – shcho obyraiut ukrainsi? [Self-treatment of the flu or going to the doctor – what do Ukrainians choose?]. Apteka.ua. 2019;0(6). Ukrainian. Available from: <https://www.apteka.ua/article/487896>
7. Samolikuвання: chomu krashche zupynyty vzhe zaraz [Self-medication: why it is better to stop now] [Internet]. Gov.ua. 2023 Sep 13 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/samolikuвання-chomu-krasche-zupynity-vzhe-zaraz>
8. Bennadi D. Self-medication: A current challenge. J Basic Clin Pharm. 2013;5(1):19-23. doi: [10.4103/0976-0105.128253](https://doi.org/10.4103/0976-0105.128253)
9. Mohammed G. Self medication-A serious threat to society. Lupine Online Journal of Nursing and Health care. 2018;1(1):1-3. doi: [10.32474/lojnhc.2018.01.000104](https://doi.org/10.32474/lojnhc.2018.01.000104)
10. Rathod P, Sharma S, Ukey U, Sonpimpale B, Ughade S, Narlawar U, et al. Prevalence, Pattern, and Reasons for Self-Medication: A Community-Based Cross-Sectional Study From Central India. Cureus. 2023;15(1):e33917. doi: [10.7759/cureus.33917](https://doi.org/10.7759/cureus.33917)
11. Masheyko A, Podpletnaya O, Zayarsky M, Zalygina E, Kukhar O. [Role of the pharmacist in the successful implementation of conception of responsible self-medication]. Farm Zh. 2011;0(3):27-2. Available from: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/648>
12. Kotvitska AA, Chmykhalo NV. Doslidzhennia samosokhranoi povedinky liudyny yak osnovy vidpovidalnoho samolikuвання v konteksti yii hendernoi nalezhnosti [The study of self-preservation behavior of a person as the basis of responsible self-treatment in the context of his gender identity]. In: [Social pharmacy: state, problems and prospects]. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference [Internet]; 2015 Apr 27-30; Kharkiv, Ukraine: National University of Pharmacy; 2015. p. 52-63. Ukrainian. Available from: <https://socpharm.nuph.edu.ua/files/2015/06/%D0-%D0%BE%D1%82%D0%B2%D1%96%D1%86%D1%8C%D0%BA%D0%B0%D0%A7%D0%BC%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%BB%D0%BE.pdf>
13. Kremin Y, Lesyk L, Lesyk R, Levytska O, Hromovik B. Detailing the ten main professional roles of a pharmacist to provide the scope of professional functions. Sci Pharm. 2023;91(1):5. doi: [10.3390/scipharm91010005](https://doi.org/10.3390/scipharm91010005)



Здоров'язбережувальні фізкультурно-оздоровчі компетентності як важлива умова забезпечення та поширення високого рівня громадського здоров'я

А. М. Гурєєва¹*, С. Д., В. В. Приходько¹, А. Ф., О. В. Шевяков², В. Е., С. А. Чернігівська³, В. С.,
В. М. Вілянський³, В. С., О. О. Черепок⁴, С. Е.

¹Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту, м. Дніпро, Україна, ²Український державний університет науки і технологій, м. Дніпро, ³Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна, ⁴Запорізький державний медико-фармацевтичний 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 даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, метою дій, що спрямовані на зміцнення громадського здоров'я, є забезпечення умов, які дають змогу людям залишатися здоровими та сприяють зміцненню здоров'я і благополуччя, запобігають погіршенню здоров'я. Однак у засадничих документах не схарактеризовано місце здоров'язбережувальних фізкультурно-оздоровчих компетентностей людини у системі спільних зусиль.

Мета роботи – обґрунтувати доцільність і місце здоров'язбережувальних фізкультурно-оздоровчих компетентностей особи як умови забезпечення та поширення високого рівня громадського здоров'я в Україні.

Матеріали і методи. Дослідження організовано в Придніпровській державній академії фізичної культури і спорту, Українському державному університеті науки і технологій, Національному технічному університеті «Дніпровська політехніка» (м. Дніпро) і Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті. Використали такі методи теоретичного дослідження: вивчення й узагальнення даних вітчизняних і закордонних офіційних джерел, наукової літератури, а також методи абстрагування, аналізу та синтезу, індукції та дедукції.

Результати. Концептуальні засади та дидактична технологія фізкультурної освіти непрофесійної спрямованості людини (НпФО) з акцентом на посилення загальнокультурної складової освітнього компоненту «Фізичне виховання» у вищій школі спрямовані на ліквідацію недоліків, що вже є. Забезпечена педагогічною технологією НпФО сприяє формуванню оптимального стану здоров'я. Система дієвих педагогічних механізмів НпФО істотно відрізняється від надання інформації про здоров'я, що є предметом вивчення сучасної валеології. В цьому контексті актуальним є розвиток концептуальних напрямів творчої валеології як підтримки творчості особи у безпечному впливі на здоров'я, а саме формування в закладах вищої освіти засадничих знань про здоров'я.

Висновки. Запропонована система педагогічних механізмів, що суттєво відрізняються від просто надання інформації про здоров'я людини як користь / шкоду впливів і дій, як це відбувається в межах валеології. Це є передумовою до формування та розвитку творчих концепцій сучасної валеології на основі вдосконалення культурних і практичних складових освітнього компонента «Фізичне виховання» в умовах закладу вищої освіти для фахівців, які дбають про стан власного здоров'я, зі спеціальностей, що належать до цивільних. Нині основна діяльність більшості випускників закладів вищої освіти – не фізична, а інтелектуальна, і тому надалі впровадження підходів, що пов'язані з професійно-прикладною фізичною підготовкою до фахової діяльності, вважаємо недоцільним.

Ключові слова: громадське здоров'я, фізичне виховання, посилення освітнього компонента фізичного виховання, здоров'язбережувальні компетентності, будівництво власного здоров'я.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 273-281

Health-preserving physical culture and wellness competences as an important condition for ensuring and spreading a high level of public health (methodological aspects)

A. M. Hurieieva, V. V. Prykhodko, O. V. Sheviakov, S. A. Chernihivska, V. M. Vilianskyi, O. O. Cherepok

WHO indicates that the purpose of actions aimed at strengthening public health protection is to ensure conditions under which people can remain healthy, able to strengthen health and well-being, and prevent deterioration of health. However, in the basic documents, there is no place for health-preserving physical culture and health-improving competencies of a person in the system of general efforts.

ARTICLE INFO



UDC 796.011.3.035:378.015.3:613.71:614
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.312912

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):273-281

Keywords: public health, physical education, physical education and training, health-preserving competencies, building one's own health.

*E-mail: gureev@i.ua

Received: 06.05.2024 // Revised: 01.10.2024 // Accepted: 11.10.2024

The aim of the work is to reveal the need and place of health-preserving physical culture and wellness competencies of a person as a condition for ensuring and spreading a high level of public health in Ukraine.

Material and methods. The study was organized at the Dnipro State Academy of Physical Culture and Sports, the Ukrainian State University of Science and Technology, the National Technical University "Dnipro Polytechnic" (all in Dnipro) and the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The used methods of theoretical research were: study and generalization of data from domestic and foreign official and literary sources, as well as abstraction, analysis and synthesis, induction and deduction.

Results. Conceptual principles and didactic technology of physical education of a non-professional physical education (NpPhE), with an emphasis on strengthening the general cultural component of the educational component "Physical education" in higher education, aimed at eliminating existing shortcomings. Provided with pedagogical technology, NpPhE contributes to the formation of the building blocks of one's own health. And the system of effective pedagogical mechanisms of NpPhE is significantly different from the provision of information about health, which is the subject of modern valeology. In this context, the development of conceptual directions of creative valeology is relevant, as a means of supporting a person's creativity in a safe effect on health. Namely, the formation in institutions of higher education of the builders of their own health.

Conclusions. A system of pedagogical mechanisms is proposed, which is significantly different from just providing information about human health as a benefit/harm of influences and actions, which is what valeology is focused on. This is a prerequisite for the formation and development of creative concepts of modern valeology based on the improvement of cultural and practical components of the educational component "Physical education" in the conditions of a higher education institution for specialists who take care of building their own health from specialties related to civilians. In conditions where the majority of their graduates are engaged not in physical, but intellectual work, the further implementation of approaches related to professional-applied physical training for professional activities is something that it is time to abandon.

Keywords: public health, physical education, physical education and training, health-preserving competencies, building one's own health.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):273-281

За даними Г. О. Човпан, С. М. Лад, Є. А. Громко [1], сучасне усталене визначення терміна «громадське здоров'я» вперше навів у 1920 році К. Е. А. Вінслоу, засновник Школи громадського здоров'я Єльського університету (США). На його думку, громадське здоров'я – це наука і мистецтво запобігання захворюванням, продовження життя і сприяння фізичному здоров'ю за допомогою організованих зусиль суспільства для оздоровлення навколишнього середовища, контролю інфекцій у суспільстві, виховання особистості на засадах особистої гігієни, організації медичної та сестринської служби для ранньої діагностики та профілактики захворювань. Це поняття стосується розвитку соціальних інститутів до рівня, який забезпечує кожному індивідууму в суспільстві рівень життя, достатній для забезпечення здоров'я.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), членом якої є Україна, визначає здоров'я як стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних дефектів. Отже, здорова людина – це якісно інше поняття, ніж просто не хвора. Мати найвищий досяжний рівень здоров'я є одним з основних прав кожної людини [2]. На думку окремих авторів, як громадське здоров'я визначають науку та мистецтво профілактики хвороб, продовження життя та зміцнення здоров'я за допомогою організованих суспільних зусиль [3].

Щодо громадського здоров'я ВООЗ стверджує, що метою діяльності, спрямованої на зміцнення потенціалу та служб громадського здоров'я, має бути передусім надання людям можливості залишатися здоровими, покращувати своє здоров'я і благополуччя або запобігати хворобам. Отже, громадське здоров'я має бути зосереджене на всіх сферах здоров'я і благополуччя, а не на кампаніях з викоринення хвороб. Згідно з передовою практикою, послуги громадського здоров'я включають також індивідуальні послуги, що надаються кожній

людині в різні періоди її життя, як-от імунізація, консультування з питань поведінки та здоров'я.

Ще одне визначення міститься у Законі України «Про систему громадського здоров'я», який ухвалений у 2022 році: «сфера знань та організована діяльність суб'єктів системи громадського здоров'я щодо зміцнення здоров'я, запобігання хворобам, покращення якості та збільшення тривалості життя» [4,5]. На жаль, у визначанні не акцентовано на значущості освіченої та діяльної людини як одного з центральних суб'єктів цього процесу.

У проєкті «Стратегія розвитку системи охорони здоров'я до 2030 року» також немає такої тези, а власне визначення трактується як певний комплекс інструментів, процедур і заходів, що реалізуються інституціями різних форм власності для зміцнення здоров'я населення, профілактики хвороб, подовження активного та працездатного віку і формування здорового способу життя шляхом об'єднаних суспільних зусиль [6].

З наведених базових понять, що розкривають сутність терміну «громадське здоров'я» у контексті Концепції розвитку системи громадського здоров'я, стає зрозуміло: йдеться про бачення дій, серед яких, на жаль, не визначено місце здоров'язбережувальних компетентностей у системі громадського здоров'я.

В аспекті управління доволі продуманим є План пріоритетних дій уряду на 2019 рік щодо реалізації Концепції розвитку системи громадського здоров'я [7], затверджений розпорядженням Кабінету Міністрів України № 1106-р від 18 грудня 2018 р. Цей План спирається на десять узагальнених оперативних функцій послуг охорони громадського здоров'я, що визнані у світі:

- 1) епідеміологічний нагляд та оцінка стану здоров'я і благополуччя населення;
- 2) моніторинг і реагування на небезпеки для здоров'я і при надзвичайних ситуаціях у сфері охорони здоров'я;

3) захист здоров'я з забезпеченням безпеки навколишнього середовища, праці, харчових продуктів тощо;

4) зміцнення здоров'я, враховуючи вплив на соціальні детермінанти вирівнювання відмінностей за показниками здоров'я;

5) профілактика хвороб, беручи до уваги раннє виявлення порушень стану здоров'я;

6) забезпечення керівництва в інтересах збереження здоров'я та благополуччя;

7) забезпечення сфери охорони громадського здоров'я кваліфікованими кадрами в достатній кількості;

8) забезпечення стійких організаційних структур і фінансування;

9) інформаційно-роз'яснювальна діяльність (адвокація), комунікація та соціальна мобілізація в інтересах збереження здоров'я;

10) сприяння розвитку досліджень у галузі охорони громадського здоров'я для наукового обґрунтування політики і практики [8].

Ці функції детально визначено в Європейському плані дій зі зміцнення потенціалу і послуг охорони громадського здоров'я [9], який входить до Пакету заходів з реалізації політики Здоров'я-2020. Однак у засадничих міжнародних і вітчизняних документах, як показано, досі не схарактеризовано суб'єкт здоров'язбережувальних фізкультурно-оздоровчих компетентностей, що є однією з визначальних умов забезпечення і поширення високого рівня громадського здоров'я. Вкрай важливими ці аспекти є для повоєнної України, де ресурси будуть вимушено спрямовуватись передусім на відновлення виробничої та транспортної інфраструктури, посилення обороноздатності, а не на покращення соціальної сфери.

Мета роботи

Обґрунтувати доцільність і місце здоров'язбережувальних фізкультурно-оздоровчих компетентностей особи як умови забезпечення та поширення високого рівня громадського здоров'я в Україні.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження організовано в Придніпровській державній академії фізичної культури і спорту, Українському державному університеті науки і технологій, Національному технічному університеті «Дніпровська політехніка» (м. Дніпро) і Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті. Використали такі методи теоретичного дослідження: вивчення й узагальнення даних вітчизняних і закордонних офіційних джерел, наукової літератури, а також методи абстрагування, аналізу та синтезу, індукції та дедукції.

Результати

Вважають, що поняття про громадське здоров'я містить елементи охорони здоров'я, профілактики захворювань і зміцнення здоров'я [10]. На Першій міжнародній конференції зі зміцнення здоров'я 1986 року ухвалено так звану

Оттавську хартію, що визначила зміцнення здоров'я як процес надання людям можливості впливати на власне здоров'я та покращувати його [11]. На VI Міжнародній конференції зі зміцнення здоров'я (2005 рік) ухвалено Бангкокську хартію, де уточнено концепцію зміцнення здоров'я та визначено його як процес, що дає змогу людям мати більший контроль над своїм здоров'ям і його детермінантами, й у такий спосіб покращувати стан свого здоров'я [12].

Ці розбіжності спричинили певну плутанину в науковій термінології, і поняття «зміцнення здоров'я» (health promotion) подеколи ототожнюють з «освітою щодо здоров'я» (health education), ніби відокремленою від потрібної суб'єкту наступної діяльності з покращення потенціалу і формування власного здоров'я. Втім нині ці поняття істотно відрізняються.

Питання щодо громадського здоров'я знову стали актуальними й значущими в час, коли триває реформа національної системи охорони здоров'я в Україні. Як зазначає, С. В. Кравченко [10], усунення наявних загроз і забезпечення належного рівня здоров'я населення потребує реалізації комплексу заходів, спрямованих на поліпшення середовища проживання людини, зниження факторів ризику та підвищення потенціалу здоров'я, а їх ігнорування спричинить скорочення тривалості здорового життя середньостатистичної людини, створення великого тягаря хронічних захворювань і смертності, пригнічення чинників, які сприяють зміцненню і підтримці здоров'я. Такі заходи ґрунтуються на стратегіях імунізації, зміцнення здоров'я та догляду за дітьми, покращення маркування харчових продуктів, підвищення вмісту вітамінів і мінералів у харчових продуктах, покращення поживної якості харчів і підвищення їхнього позитивного впливу на здоров'я людини, а також на забезпеченні оптимально організованого та доступного надання медичних послуг.

У дослідженні Ю. І. Сенюк, З. О. Надюк [13] наголошено: за час існування незалежної України державна політика зі зміцнення системи охорони здоров'я була переважно спрямована на забезпечення медичного компонента здоров'я населення – формування законодавчих механізмів та стратегії розвитку системи охорони здоров'я, а охорона громадського здоров'я ще не є пріоритетною метою державної політики України. Втім тема покращення громадського здоров'я поступово набуває все більшого значення, викликає інтерес і в українських науковців, і практиків.

Поняття про зміцнення здоров'я є дещо схожим на санітарну освіту, оскільки має схожі цілі та завдання. Втім зміцнення здоров'я не є галуззю знань і навчальною дисципліною, яку викладають. Сприяння здоров'ю – це підтримка, яку надають різні інституції [5], зокрема в межах освіти, комплексних ініціатив та умов, що сприяють поліпшенню стану здоров'я та благополуччя.

Метою європейської політики Здоров'я-2020 є істотне поліпшення добробуту населення, скорочення нерівності в галузі охорони здоров'я, розбудова громадського

здоров'я, орієнтація на потреби людей і забезпечення стійкості систем охорони здоров'я, що характеризуються якістю медичної допомоги та дотриманням принципів загального охоплення, соціальної справедливості та солідарності. На думку Я. Л. Гржибовського, О. В. Любінця [14], досягнення цих цілей є складним завданням, коли соціально-економічна ситуація в Україні зазнає фундаментальних змін, а національна система охорони здоров'я – масштабних реформ. Складність зумовлена тим, що необхідно чітко визначити пріоритети державної політики, задіяти ключові функції управління охороною здоров'я та законодавчо закріпити розвиток державної системи охорони здоров'я України.

Визначено об'єктивні та суб'єктивні причини, що зумовлюють істотне зниження рівня здоров'я. З-поміж них визначають насамперед глибоку соціально-економічну кризу, що спричинена зовнішньою збройною агресією, глобальні екологічні проблеми, слабку матеріально-технічну базу і недосконалу структуру системи охорони здоров'я, санітарно-гігієнічну та фізкультурно-оздоровчу некомпетентність більшої частини населення України, а також те, що чимало людей не усвідомлюють цінності та мотивації до здоров'я та здорового способу життя тощо. Негативний вплив посилюють і порушення основних валеологічних принципів в організації начального процесу (середньої, спеціальної та вищої освіти), а також на виробництві та в побуті. Через це у школярів і студентів визначають зростання рівня захворюваності на гострі та хронічні захворювання, що спричиняють порушення постави, гостроти зору, плоскостопість, психічні та соматичні розлади.

Нині здоров'я визначають і як результат процесу адаптації, що є відповіддю на соціально утворену реальність. Адаптація дає змогу організму людини пристосовуватися до змін довкілля, внутрішніх фізіологічних змін, лікування при порушеннях функцій і до процесів природного старіння. Поки організм здатний підтримувати стабільність внутрішнього середовища за допомогою адаптаційних механізмів, він перебуває в стані, який можна оцінити як стан здоров'я. Втім, якщо організм опиняється в умовах, коли вплив зовнішніх факторів перевищує його адаптаційні можливості, а зусилля особи до підтримки здоров'я не є адекватними, настає стан, протилежний здоров'ю – стан хвороби, стійкої патології.

За даними фахівців [15], нині є понад 450 визначень здоров'я людини, а отже йдеться про дуже складний феномен, який поки що не можна повністю пояснити.

Важливо зауважити, що поняття здоров'я є взаємопов'язаною системою. У цій цілісній системі розрізняють такі його види, що доповнюють один одного: духовне, психічне, моральне, соціальне, фізичне, що є ширшим, ніж у визначенні ВООЗ. Обґрунтовано це тим, що названі елементи разом визначають загальний стан здоров'я людини. Якщо будь-який із цих елементів порушений, людину не можна назвати здоровою.

Духовне здоров'я. На думку, Г. Ю. Чеховської [16], духовне здоров'я визначається духовним виміром особи-

стості, її свідомістю, певними ментальними практиками, життєвою самоідентифікацією, визначенням сенсу життя, оцінкою власних здібностей і можливостей; тобто це свідоме прагнення до істини, добра, здатності діяти з любов'ю до ближнього, усвідомлення причетності до природи і Всесвіту. Духовність визначають як здатність людини визнавати і дотримуватися найвищих моральних норм. Вона означає, що всі аспекти самосвідомості особистості: пізнавальні (самопізнання), емоційно-оціночні (самооцінка), дієво-вольові (саморегуляція) – сформовані та розвинені на належному рівні. Отже, людина з тим більшим усвідомленням ставитиметься до себе та до власного здоров'я, чим духовно вищою є її особистість.

Психічне здоров'я. За визначенням експертів ВООЗ [2], це стан благополуччя, за якого кожна людина може реалізувати власний потенціал, впоратися із життєвими стресами, продуктивно та плідно працювати. У дослідженні В. В. Шутька [17] показано: фізична активність, спорт і фізичні вправи впливають на відновлення психічного здоров'я, підвищують розумову активність і сприяють інтенсивному розвитку психічних процесів (пам'яті, сприйняття, емоційного та поведінкового контролю, концентрації уваги, когнітивних функцій тощо). Це також допомагає зменшити тривожність, нормалізуючи синтез гормонів і обмінні процеси в тканинах, зауважує Г. Лазос [18].

Моральне здоров'я. У результаті аналізу наукової літератури [19] зробили висновок, що моральне здоров'я – комплексна система цінностей, установок і мотивів поведінки особистості в соціальному середовищі, що передбачає засвоєння та дотримання визначених моральних норм. Формування основ морального здоров'я потребує відповідного рівня мотивації, що формується у процесі систематизованих занять.

Соціальне здоров'я. На думку експертів ВООЗ [2], соціальне здоров'я – ступінь або рівень задоволеності особистості своїм соціальним оточенням і матеріальним добробутом.

Фізичне здоров'я. До сфери фізичного здоров'я, на думку Ю. А. Коваль [20], належать такі чинники, як індивідуальні особливості фізичного розвитку та функціонування фізіологічних функцій організму за різних умов (відносного спокою, руху тощо). Факторами фізичного здоров'я, на думку Т. Гуртової, С. Незгоди [21], є рівень фізичного розвитку, фізичної підготовленості, готовності організму до фізичної працездатності, здатність до мобілізації адаптаційного потенціалу організму людини.

Особливу стурбованість викликає стан здоров'я молоді. Сучасна молодіжна політика зазвичай має декларативний характер, найчастіше обмежена лише закликами до здорового способу життя, й акцентує переважно на фізичному здоров'ї.

Отже, сучасній політиці у сфері освіти притаманна абсолютизація значущості фізкультури і спорту як сфери, що тривалий час відставала у питаннях розроблення механізмів зміцнення і фізичного, і духовного здоров'я людини. Наші дослідження, а саме концепція

і педагогічна технологія непрофесійної фізкультурної освіти (НпФО) людини, що спрямовані на посилення освітньої складової дисципліни «Фізичне виховання» у вищій школі, сприяють виправленню цих недоліків. Згідно з висновками В. В. Приходька, забезпечена дієвою педагогічною технологією НпФО сприяє формуванню власного здоров'я [22].

Поширена думка, що здоровий спосіб життя передбачає передусім заняття спортом, які забезпечують інтеграцію між фізичним і духовним. Дійсно, акцент на фізичній культурі та спорті є одним із загальноприйнятих підходів до підтримки та зміцнення здоров'я населення. Проте, незважаючи на спрямовану пропаганду, ситуація протягом багатьох років залишається незадовільною. Надмірна увага до фізичного аспекту та пов'язаних із ним уявлень про здоровий спосіб життя без напрацювання відповідних засобів впливу на свідомість особистості, очевидно, була невиправданою, відповідно до висновків дослідження Л. М. Рибалко [23].

Однією з причин є невідповідність системи, принципів, методів і способів охорони і зміцнення здоров'я та сучасних вимог. Визначають також розбіжності між системою знань, яка надає інформацію про здоров'я в національній освіті, та реаліями сьогодення, що виникли внаслідок соціально-економічних змін в Україні. Розробка принципово нової та ефективної системи, що орієнтується на діяльність особи в сфері валеологічної освіти, із залученням педагогічних підходів – необхідна умова для подолання складної ситуації в галузі охорони здоров'я.

У дослідженні В. В. Шутька [17] підкреслено, що здоров'я людини формується внаслідок взаємодії зовнішніх (природних і соціальних) та внутрішніх (спадковість, стать, вік) факторів. Проблеми зі здоров'ям виникають через вплив різних чинників: тривалої, інтенсивної розумової та фізичної діяльності, надмірного використання гаджетів, що може призводити до невротичних розладів, а також неякісного харчування в поєднанні з гіпокінезією та гіподинамією, що негативно впливають на активність усіх систем організму. Наведені фактори у комплексі призводять до зниження рівня фізичного здоров'я [24].

Одним із критеріїв соціального благополуччя є соціальна адаптованість людини, яку вчені пов'язують зі здатністю ефективно спілкуватися, розвивати здорові міжособистісні стосунки, пристосовуватися до панівних соціальних норм і правил, взаємодіяти з державними інституціями. Це також турбота про себе, формування та зміцнення власного здоров'я. Одну з провідних ролей у вирішенні цієї суспільно значущої проблеми відіграють викладачі (суб'єкти освіти) «цивільних» закладів вищої освіти, оскільки вони, крім родини, формують із дитини особистість, громадянина, людину.

Розв'язання цих питань є однією з основних функцій держави. У резолюції 23.61 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (ВАОЗ) підкреслено відповідальність держави за здоров'я населення, що має бути реалізована через низку економічних і соціальних заходів у національній

системі охорони здоров'я, а також цільове та ефективне використання всіх наявних ресурсів на потреби охорони здоров'я, що можуть бути виділені суспільством на кожному етапі розвитку, на основі національного та місцевого планування [25].

Державну політику України у сфері охорони здоров'я науковці трактують як низку державних рішень або зобов'язань, спрямованих на збереження і зміцнення фізичного, психічного здоров'я та соціального благополуччя населення, що є важливою складовою національного багатства. Це досягається шляхом реалізації політичних, організаційних, економічних, правових, соціальних, культурних, наукових, освітніх і медичних заходів. Метою цих зусиль є збереження генофонду української нації та її гуманітарного потенціалу, а також врахування потреб теперішнього і майбутніх поколінь на благо окремих людей та українського суспільства загалом.

Отже, громадське здоров'я можна визначити як безперервний і систематичний процес, спрямований на запобігання та подолання захворювань, а також на зміцнення здоров'я і добробуту населення через реалізацію різноманітних аналітичних, організаційних і практичних заходів. Цей процес потребує ефективного та системного інформаційно-аналітичного супроводу з боку органів державної влади, які разом формують державну політику в галузі громадського здоров'я. Відповідно до висновків С. В. Кравченка, держава має забезпечувати збір, аналіз та інтерпретацію інформації для наступного використання відповідними державними органами під час визначення причинно-наслідкових зв'язків між захворюваннями та їх наслідками, а також під час планування, реалізації та оцінювання практичних заходів у сфері охорони здоров'я [10].

Дослідники визначають, що системі громадського здоров'я в Україні притаманні недоліки. Так, українська система охорони здоров'я не здатна суттєво вплинути на стан здоров'я населення, який вчені і лікарі-практики оцінюють як критичний, оскільки вона зосереджена на наданні медичної допомоги хворим, практично ігноруючи потреби здорового населення. Саме тому необхідно докорінно змінити парадигму охорони здоров'я та знайти відповідні стратегії для ефективнішої державної політики в цій галузі. На думку В. В. Приходька, ідея побудови власного здоров'я ґрунтується на здатності людини поділяти це право, цінувати й підтримувати власне здоров'я як конструктивну альтернативу недостатній увазі до людини та її ролі в поліпшенні громадського здоров'я [22].

Згідно з висновками І. С. Демченка [26], протягом тривалого часу громадське здоров'я асоціювалося тільки з діяльністю санітарно-епідеміологічної служби. Проте в процесі реформування національної системи охорони здоров'я до сфери громадського здоров'я включено також заходи з профілактики різних захворювань, а також підкреслено важливість міжсекторальної співпраці. Певні кроки вже здійснили, але точково, несистемно, що не розв'язує проблему громадського здоров'я.

3-поміж іншого, профілактика громадського здоров'я має передбачати:

- заохочення людей піклуватися про своє здоров'я (включаючи профілактичні огляди) і вести здоровий спосіб життя (підвищуючи обізнаність про важливість фізичної активності та даючи інформацію про фізичну активність, психічне здоров'я та інтелектуальний рівень);
- зосередження на маркуванні харчових продуктів і важливості правильного харчування для дітей і дорослих, особливий акцент – на кількості вітамінів і мінералів у продуктах для дітей і дорослих.

У праці А. Б. Берзіної наголошено: цілісний підхід до громадського здоров'я передбачає, що увагу треба зосередити на фізичних, психічних, психологічних, духовних і соціальних аспектах. Оцінювання цих показників треба здійснювати системно, враховуючи їхні взаємні зв'язки [27].

Зауважимо, що в Україні питання щодо формування здоров'язбережувальних компетентностей майбутніх фахівців (на прикладі лікарів) на заняттях з фізичного виховання вже стоїть на порядку денному. У результаті досліджень щодо формування здоров'язбережувальних компетентностей майбутніх лікарів у вищих навчальних закладах виявлено такі протиріччя [28]:

- соціальна потреба у зміцненні здоров'я населення України та недостатнє усвідомлення цієї потреби, особливо серед майбутніх лікарів, які не завжди розуміють цінність власного здоров'я та важливість удосконалення своєї фізичної компетентності;
- соціальний запит на фізично здорових і компетентних лікарів і слабе теоретико-методичне забезпечення процесу формування здоров'язбережувальних компетентностей у процесі професійної підготовки.

На цьому важливому аспекті необхідно окремо наголосити. Це пов'язано з тим, що, на думку фахівців, дипломовані лікарі повинні опанувати 15 компетентностей, і одна з них – пропаганда здорового способу життя та профілактика захворювань [29]. Втім, як зазначають В. Осадчий, О. Василюк [28] та В. В. Приходько [22], необхідно виховувати позитивне та проактивне ставлення до розвитку власного здоров'я не лише у лікарів, але й у майбутніх фахівців різних галузей. Так, вони повинні опанувати засоби фізичного самовдосконалення, самопомоги та самоконтролю; знати та застосовувати правила особистої гігієни; опанувати навички самообслуговування, управління особистою безпекою та надання першої медичної допомоги; знати принципи психологічної грамотності, сексуальної культури; знати фактори впливу здорового способу життя на фізичний стан; а також уміти обирати індивідуальні засоби і методи розвитку своїх фізичних, психічних і особистісних якостей та їх застосовувати.

Фізичне виховання є органічною складовою структури вищої освіти, важливим інструментом формування загальних компетентностей, зокрема здоров'язбережувальних, у таких сферах, як самоорганізація (здатність організувати діяльність, ухвалювати рішення в стандартних і нестандартних ситуаціях та нести відповідальність за ці

рішення), комунікативна культура (уміння працювати в команді, легко відкриватися новим людям, мати витримку, керувати емоціями), фізична культура (уміння використовувати засоби і методи фізичного виховання для збереження і зміцнення здоров'я, підвищення рівня фізичної підготовленості та працездатності майбутніх фахівців), професійна культура (формування важливих якостей та умінь, зокрема тих, що є важливими у професійному контексті). Аналізуючи результати наукових досліджень, здоров'язбережувальні компетентності треба розглядати в контексті їх інтеграції з іншими загальними компетентностями. До них належать уміння застосовувати знання на практиці, працювати самостійно, міжособистісні навички, робота в команді, комунікативні, організаторські навички та лідерство. Експерти визначили ці навички як важливий набір спільних компетентностей для випускників вищих навчальних закладів [30].

Розрізняють два типи результатів навчання, яким належить певне місце в освітньому процесі. Їх треба оцінювати наприкінці навчання у вищому навчальному закладі:

- спеціальні (фахові) компетентності, що пов'язані зі спеціальними знаннями в обраній галузі професійної діяльності, є специфічними для цієї предметної галузі (дисципліни, галузі чи напрямку діяльності);

– загальні (generic) компетентності, які, на думку А. В. Заблоцької [31], є певною сукупністю набутих знань, навичок і здібностей, що сприяють ефективному виконанню роботи і діяльності. Згідно з висновками D. Arribas-Aguila et al. [29], вони є поєднанням компетенцій, мотивацій та атрибутів, що необхідні для ефективного виконання широкого кола завдань у межах професійної діяльності, містять інтерактивну комунікацію, соціальну відповідальність та активну спрямованість на досягнення успіху. Зауважимо, втім, що загальні компетентності, зокрема у сфері здоров'я, не є професійно детермінованими, але об'єктивно є професійно важливими, оскільки формують підґрунтя для реалізації професійних компетентностей.

Погоджуємось з висновками Н. Н. Завидівської, О. І. Завидівської [32], що використання знань, умінь і навичок, які набуті під час здоров'язбережувального навчання, має здійснюватися з усвідомленням критичної важливості їх застосування у професійній діяльності незалежно від обраної спеціальності.

Обговорення

Здоровий спосіб життя – один із основних чинників первинної профілактики, поліпшення здоров'я населення внаслідок зміни способу та стилю життя. Експерти ВООЗ наголошують, що трьом чвертям усіх смертей можна запобігти шляхом зміни способу життя. За даними Д. Д. Дячук та ін., ефективність профілактики щодо зниження смертності при хворобах серця і судин більше ніж на 50 % пов'язана з модифікацією або усуненням факторів ризику, лише на 40 % – із якісним лікуванням [33].

Як здоровий спосіб життя визначають усвідомлене, відповідальне, активне ставлення до власного здоров'я,

завданням якого є формування, збереження та зміцнення компонентів здоров'я. У праці Н. Д. Дідик [34] наведено: як здоров'язбереження слід визначати процеси зміцнення та збереження здоров'я, що спрямовані на модифікацію емоційно-психологічної, фізичної та інтелектуальної сфер особистості, усвідомлене (на відміну від декларативного) ціннісне ставлення до власного та громадського здоров'я, на загальне усвідомлення особистої відповідальності за стан власного здоров'я.

У працях науковців різних галузей висвітлено поняття про здоров'язбережувальну компетентність. Так, В. Осадчий, О. Василюк [28] визначили, що компетенції щодо формування здоров'я відповідають об'єктивним критеріям стейкхолдерів, а загальнокультурний рівень компетентності викладачів детермінує ефективне формування у здобувачів раціональних уявлень про здоров'язбереження. Субота В. В. [24] трактує термін як певний рівень медично-валеологічної грамотності, стан соціального благополуччя, рівень розвитку творчих сил, фізичних, психічних і розумових здібностей людини, які виражені в організації її життєдіяльності, у її ставленні до себе, інших людей і природи

Загалом поділяючи такий підхід і розкриваючи його у контексті фізичного виховання, сформували систему дієвих педагогічних механізмів непрофесійної фізкультурної освіти, що істотно відрізняється від просто подання інформації про здоров'я, на чому зосереджена валеологія. Актуалізовано впровадження ідей креативної валеології, тобто започаткування і підтримки творчості особи у безпечному впливі на власне здоров'я, а саме формування у закладах вищої освіти фізкультурно діяльної особистості та «будівельника» власного здоров'я [22].

Втім, необхідні певні уточнення щодо трактування терміна «здоров'язбереження». На думку В. Ворони, В. Ткаченко [35], формування здоров'язбережувальних компетентностей передбачає створення відповідної системи цінностей і установок, позитивного способу життя майбутнього фахівця, активної мотивації до саморозвитку та самовдосконалення, а також формування соціальної та відповідальності за власне здоров'я та самореалізацію у професійному середовищі. У праці О. Мондич [36] показано: цей процес має відбуватися на міждисциплінарному рівні та через розвиток відповідних компетентностей враховувати специфіку навчальної дисципліни, когнітивні здібності викладачів. Тобто результатом навчання буде компіляція прикладних знань із різних дисциплін, що стосуються питань здоров'я (фізіології, психології, гігієни тощо), що сформує компетентності в управлінні здоров'ям.

Разом із тим, згідно з висновками С. А. Кушнірук, Т. О. Белкової [37], формування здоров'язбережувальних компетентностей – процес цілеспрямованого створення умов для освітньої діяльності, що не завдають шкоди здоров'ю студентів. Він містить форми і методи навчання, що сприяють збереженню та зміцненню здоров'я; знання, вміння та навички і викладачів, і студентів щодо використання засобів для зміцнення здоров'я (включа-

ючи важливі компетентнісні та діяльнісні компоненти); формування ціннісного ставлення до власного та громадського здоров'я; дотримання здоров'язбережувальних технологій.

Отже, здоров'язбережувальна освіта майбутніх фахівців – активний процес зміцнення та збереження здоров'я, що спрямований на гармонізацію фізичного (тілесного), психічного та духовного стану. Це також і актуалізація ціннісного ставлення до свого здоров'я та здоров'я оточення, що ґрунтується на знаннях про функціонування організму, компетентностях щодо профілактики і збереження його оптимального рівня. Головним при цьому є усвідомлення персональної відповідальності особистості за рівень власного здоров'я.

Висновки

1. У засадничих міжнародних і вітчизняних документах до останнього часу не було визначено місце особи / суб'єкта здоров'язбережувальних фізкультурно-оздоровчих компетентностей, що є однією з визначальних умов забезпечення та поширення високого рівня громадського здоров'я. Вважаємо, що її слід окреслити для майбутньої повноцінної України, в якій основні ресурси будуть спрямовані передусім на відновлення виробничої, транспортної інфраструктури та посилення обороноздатності, а не на покращення соціальної сфери.

2. Аналіз офіційних документів і наукових джерел показав, що збереження та зміцнення здоров'я населення є одним з основних напрямів державної політики більшості країн, включаючи Україну. Це питання тісно пов'язане з соціально-економічними, соціально-побутовими та виробничими умовами. У розв'язанні проблеми здоров'язбереження важливу роль відіграє фізичне виховання молоді, що є невід'ємною частиною культури особистості та суспільства загалом. Воно спрямоване на використання рухової активності як чинника, що позитивно впливає на фізичний і соціально-психологічний стан, а також на формування і розвиток фізичних якостей.

3. Запропоновано систему педагогічних механізмів, що істотно відрізняються від просто надання інформації про користь (шкоду) тих чи інших впливів і дій на здоров'я людини, що передбачено в межах сучасної медичної валеології. Доцільним є впровадження ідей креативної валеології шляхом посилення освітньої складової дисципліни «Фізичне виховання» у закладах вищої освіти для формування фізкультурно діяльної особистості та менеджера власного здоров'я. Нині основна діяльність більшості випускників закладів вищої освіти – не фізична, а інтелектуальна, і тому надалі впровадження підходів, що пов'язані з професійно-прикладною фізичною підготовкою до фахової діяльності, вважаємо недоцільним.

Перспективи подальших досліджень визначаються доцільністю наукових розробок, що дадуть змогу об'єднати зусилля закладів і фахівців охорони здоров'я та освіти для успішного використання здоров'язбережувальних фізкультурно-оздоровчих компетентностей випускниками закладів вищої освіти.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Гурєєва А. М., канд. наук з фіз. вих., доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3214-4829

Приходько В. В., д-р пед. наук, професор, зав. каф. теорії та методики спортивної підготовки, Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту, м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6980-1402

Шевяков О. В., д-р псих. наук, професор каф. фінансів, обліку та психології, Український державний університет науки і технологій, м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-8348-1935

Чернігівська С. А., канд. наук з фіз. вих., доцент каф. фізичного виховання та спорту, Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7342-438X

Вілянський В. М., зав. каф. фізичного виховання та спорту, Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна; заслужений тренер України.

ORCID ID: 0000-0002-2550-2643

Черепок О. О., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4722-5181

Information about the authors:

Hurieieva A. M., PhD, Associate Professor of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Prykhodko V. V., PhD, DSc, Professor, Head of Department of Theories and Methods of Sports Training, Prydniprovsk State Academy of Physical Culture and Sport, Dnipro, Ukraine.

Sheviakov O. V., PhD, DSc, Professor of Department of Finance, Accounting and Psychology, Ukrainian State University of Science and Technologies, Dnipro.

Chernihivska S. A., PhD, Associate Professor of Department of Physical Education and Sports, Dnipro University of Technology, Ukraine.

Vilianskyi V. M., Head of Department of Physical Education and Sports, Dnipro University of Technology, Ukraine; Honored Coach of Ukraine.

Cherepok O. O., MD, PhD, Associate Professor of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.


References

- Chovpan HO, Lad SM, Hromko YA. [Aspects of individual problems of the public health system in Ukraine in the context of the modern epidemiological situation. Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine. 2021;(4):54-7. Ukrainian. doi: 10.11603/1681-2786.2021.4.12469
- World Health Organisation. Constitution of the World Health Organisation [Internet]. 1946. Available from: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf?ua=1>
- Hunter DJ, Littlejohns P, Weale A. Reforming the public health system in England. *Lancet Public Health*. 2022;7(9):e797-e800. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00199-2
- Verkhovna Rada of Ukraine. Proekt Zakonu pro systemu hromadskoho zdorovia. Explanatory note dated 2020 Sep 23 [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 11]. Ukrainian. Available from: <https://itd.rada.gov.ua/billInfo/Bills/pubFile/283812>
- Pro systemu hromadskoho zdorovia [About the public health system]. Law of Ukraine dated 2022 Sep 6 No. 2573-IX [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 11]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20?lang=en#Text>
- Stratehiia rozvytku systemy okhorony zdorovia do 2030 roku [Strategy for the development of the health care system until 2030]. Draft Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 2022 Feb 23 [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 10]. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%A1%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%B3%D1%96%D1%8F/UKR%20Health%20Strategy%20Feb%2024.2022.pdf>
- Cabinet of Ministers of Ukraine. Plan priorytetnykh dii Uriadu na 2019 rik. Order dated 2018 Dec 18 No. 1106 [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 11]. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/uploads/public/5c9/265/37d/5c926537de176095954409.doc>
- Fahrenbach F. A Design Science Approach to Developing and Evaluating Items for the Assessment of Transversal Professional Competences. *Education and Training*. 2022;64(1):21-40. doi: 10.1108/ET-03-2020-0056
- Syroid TL. Mizhnarodni standarty v haluzi zabezpechennia prava na zdorovia ta praktyka yikhnoho zastosuvannia. Kharkiv: Pravo; 2021. Ukrainian.
- Kravchenko SV. [Public health: concept and essence, the role of information and analytical support]. *Bulletin of social hygiene and health protection organization of Ukraine*. 2022;0(1):70-4. Ukrainian. doi: 10.11603/1681-2786.2022.1.13078
- World Health Organization. The Ottawa Charter for Health Promotion [Internet]. WHO. 1986. Available from: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>
- WHO. The Bangkok Charter for Health Promotion in a Globalized World. *Health Promotion International*. 2006 Dec 1;21(suppl_1):10-4. Available from: <https://www.who.int/teams/health-promotion/enhanced-wellbeing/sixth-global-conference/the-bangkok-charter>
- Senyuk Y, Nadyuk Z. [Modern state policy in the field of health-care: analysis of system reform]. *Pravo ta derzhavne upravlinnia*. 2020;(2):211-20. Ukrainian. doi: 10.32840/pdu.2020.2.32
- Grshybowskyj JL, Lyubinets OV. [Medical-social determinants of health (review of the world literature)]. *Ukrainian medical journal*. 2020;2(2):1-6. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.136.175646
- Kravchenko O, editor. *Zahalna teoriia zdorovia* [General theory of health]. Kryvyi Rih; 2024. Ukrainian. Available from: <http://elibrary.kdpu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/8972>
- Chekhovskaya G. [Health of student youth and ways of its formation with the help of physical culture]. *Scientific Journal of NPDU. Physical culture and sports*. 2021;5:146-9. Ukrainian. doi: 10.31392/NPU-nc.series15.2021.5(135).35
- Shutko VV. *Osnovy metodyky fizychnoho vykhovannia* [Basics of physical education methodology]. Kryvyi Rih: Kryvorizkyi derzhavnyi pedahohichnyi universytet, 2019. Ukrainian. Available from: doi: 10.31812/123456789/3359
- Lazos H. [Psychologists and war: a paradigm shift in psychological/psychotherapeutic assistance and specialist resilience]. *Organizational psychology. Economic psychology*. 2022;(3):37-47. Ukrainian. doi: 10.31108/2.2022.3.27.3
- Kabatska OV, Kuidina TM, Babych LM, Malkova JP. [Take part in the process of forming a healthy system informative environment]. *Scientific Journal of NPU. Physical culture and sports*. 2023;0(3):86-90. Ukrainian. doi: 10.31392/NPU-nc.series15.2023.03(161).20
- Koval YA. [Experimental testing of efficiency of the model and organizational and pedagogical conditions of formation of environmental culture in generators]. *Modern Information Technologies and Innovation Methodologies of Education in Professional Training Methodology Theory Experience Problems*. 2023;53-62. Ukrainian. doi: 10.31652/2412-1142-2022-66-53-62
- Gurtova T, Nezhoda C. [Pedagogical fundamentals correction of the mental health of higher education students in the process of physical education under the conditions of martial state]. *Education. Innovation. Practice*. 2023;(4):20-5. Ukrainian. doi: 10.31110/2616-650X-vo-111i4-003
- Prykhodko V. *Budivnytstvo vlasnoho zdorovia* (orhanizatsiino-pedahohichni aspekty). Dnipro, Ukraine: Innovatsiia; 2023. Ukrainian.
- Rybalko LM, editor. *Tekhnolohii zdoroviazberezhennia yak naukova problema* [Health care technologies as a scientific problem]. In: *Tekhnolohii zdoroviazberezhennia: teoriia i praktyka*. Poltava: National University "Yuri Kondratyuk Poltava Polytechnic"; 2022. p. 6-24. Ukrainian. Available from: <https://reposit.nupp.edu.ua/handle/PolNTU/14348>
- Subota VV. *Rol fizychnoho vykhovannia u profesiinii pidhotovtsi studentiv* [The role of physical education in professional training of students]. In: *Fizychna kultura, sport ta zdorovia riznykh hrup naselennia*. Proceedings of the 5th All-Ukrainian Scientific and Practical Internet Conference of young scientists [Internet]; 2023 4 Dec; Cherkasy, Ukraine: Bohdan Khmelnytsky National University of

- Cherkasy; 2023. p. 52-6. Ukrainian. Available from: <https://er.chdtu.edu.ua/handle/ChSTU/4619>
25. Ohniev VA, editor. Sotsialna medytsyna, hromadske zdorovia [Social medicine, public health]. Vol. 3. Kharkiv: KhNMU; 2023. Ukrainian. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/33306>
 26. Demchenko IS. [Public health: international and legal approaches to de initiation]. The Scientific Papers of the Legislation Institute of the Verkhovna Rada of Ukraine. 2018;(2):53-8. Ukrainian. Available from: <http://ir.libraryknmu.com/handle/123456789/824>
 27. Berzina AB. [To the understanding of public health systems in Ukraine]. Uzhhorod National University Herald. Series: Law. 2022;69:212-7. Ukrainian. doi: [10.24144/2307-3322.2021.69.36](https://doi.org/10.24144/2307-3322.2021.69.36)
 28. Osadchyi V, Vasyliuk O. [Health competence of a modern teacher of the foreign language as an important component of professional competence]. Modern Information Technologies and Innovation Methodologies of Education in Professional Training Methodology Theory Experience Problems. 2022;63:106-15. Ukrainian. doi: [10.31652/2412-1142-2022-63-106-115](https://doi.org/10.31652/2412-1142-2022-63-106-115)
 29. Arribas-Aguila D, Castaño G, and Martínez-Arias R. A Systematic Review of Evidence-based General Competency Models: Development of a General Competencies Taxonomy. Journal of Work and Organizational Psychology. 2024;40(2):61-76. doi: [10.5093/jwop2024a6](https://doi.org/10.5093/jwop2024a6)
 30. Anužienė B, Norkienė S. Competencies of Public Health Care Professionals and Competency Development Needs in Providing Quality Services to Adolescents. Society. Integration. Education. Proceedings of the International Scientific Conference. 2020;6:39-54. doi: [10.17770/sie2020vol6.4902](https://doi.org/10.17770/sie2020vol6.4902)
 31. Zablotska AV. [Decentralization risks for the financing of education institutions of Ukraine]. Scientific Herald: Public Administration. 2020;(2):149-59. Ukrainian. doi: [10.32689/2618-0065-2020-2\(4\)-149-159](https://doi.org/10.32689/2618-0065-2020-2(4)-149-159)
 32. Zavydivska N, Zavydivska O. [Social need of formation the health-preserving style of behavior of students]. Scientific journal National Pedagogical Dragomanov University. 2020;(3K):168-72. Ukrainian. Available from: <http://enpuir.npu.edu.ua/handle/123456789/32789>
 33. Diachuk DD, Moroz HZ, Hidzynska IM, Kravchenko AM, Lasytsia TS, Dzizinska OO. Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan: teoretychni zasady ta praktychne vprovadzhenia. Kyiv; 2019. Ukrainian. Available from: <https://cp-medical.com/downloads/monograph1.pdf>
 34. Didyk ND. [State policy in the field of public health: transformation of vectors in conditions of war]. Scientific notes of Taurida National V.I. Vernadsky University series "Public Management and Administration". 2024;35(2):42-7. Ukrainian. doi: [10.32782/TNU-2663-6468/2024.2/08](https://doi.org/10.32782/TNU-2663-6468/2024.2/08)
 35. Vorona V, Tkachenko V. [Formation of health-saving competence as an important component of professional training of future specialists in health care]. Bulletin of the Cherkasy Bohdan Khmelnytsky National University. Series Pedagogical Science. 2024;(1):81-9. Ukrainian. doi: [10.31651/2524-2660-2024-1-81-89](https://doi.org/10.31651/2524-2660-2024-1-81-89)
 36. Mondych O. [Formation of healthcare competence of future professionals – primary school teachers]. Scientific Bulletin of the Izmail State University of Humanities. 2021;56:182-92. Ukrainian. Available from: <http://visnyk.idgu.edu.ua/index.php/nv/article/view/503>
 37. Kushnyaruk S, Belkova T. [Professional training of future specialists in physical rehabilitation for the formation of a health-preserving educational environment (as a scientific and theoretical problem)]. Naukovyi chasopys NPU imeni MP. Drahomanova. 2023;96(5):60-5. Ukrainian. doi: [10.31392/NPU-nc.series5.2023.96.11](https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series5.2023.96.11)



Фармацевтична допомога пацієнтам з ішемічною хворобою серця: трансформація фармацевтичної практики

Н. А. Білоусова *

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Реалізація Національного плану відновлення України в галузі охорони здоров'я, а саме відновлення фармацевтичного сектора, покращення доступу населення до лікарських засобів та їх належного використання з урахуванням нормативно-правового поля, гармонізованого з європейським законодавством, а також надання якісної фармацевтичної допомоги і фармацевтичних послуг потребує застосування сучасних підходів на засадах доказової медицини та впровадження їх у фармацевтичну практику. Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, які отримують лікарські засоби за рецептами від лікарів завдяки програмі реімбурсації, слід надавати фармацевтичну допомогу на засадах доказової медицини для забезпечення належного використання лікарських засобів та раціональної фармакотерапії.

Мета роботи – дослідити українські інформаційно-наукові бази даних, наукометричні бази Embase, Web of Science, PubMed, Cochrane Library для виявлення, узагальнення та систематизації наукових джерел медичних і фармацевтичних даних із надання пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги хворим на ішемічну хворобу серця (ІХС) та прогнозування вектора наступних досліджень з цієї теми.

Результати. Проаналізували основні стратегії надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, зокрема з ІХС у фармацевтичній практиці. Визначили найбільш досліджені кластери надання фармацевтичної допомоги. Узагальнено сучасні тренди та тенденції в наданні фармацевтичної допомоги пацієнтам з ІХС.

Висновки. Розвиток надання якісної фармацевтичної допомоги пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями ґрунтується на засадах пацієнтоорієнтованої фармації та доказової медицини, що передбачає проектування та впровадження у фармацевтичну практику стійкої концептуальної моделі надання пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги клінічними фармацевтами та фармацевтами аптечних закладів із розширенням основних ролей відповідно до стандартів Належної аптечної практики.

Ключові слова: фармацевтична допомога, фармацевтична послуга, ішемічна хвороба серця, серцево-судинні захворювання, фармацевтичне забезпечення, фармацевтичні послуги.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 282-290

Pharmaceutical care for patients with coronary heart disease: transformation of pharmaceutical practice

N. A. Bilousova

The implementation of the National Recovery Plan of Ukraine in the field of "Health Care", namely the restoration of the pharmaceutical sector, improving the population's access to medicines and their proper use, taking into account the regulatory and legal field harmonized with European legislation, in the context of providing the qualified pharmaceutical care and pharmaceutical services requires application of modern approaches based on evidence-based medicine and implementation in pharmaceutical practice. Patients with cardiovascular diseases, who are provided with medication under the Reimbursement Program and prescriptions from doctors, must be accompanied by pharmaceutical care based on evidence-based medicine to ensure proper use of drugs and rational pharmacotherapy.

The aim of the study was to investigate Ukrainian information and scientific databases, scientometric databases, i. e.: Embase, Web of Science, PubMed, and Cochrane Library to identify, generalize, and systematize scientific sources of medical and pharmaceutical data on providing patient-oriented pharmaceutical care to patients with coronary heart disease and predict the future vector of research on the specified topic.

Results. The analysis of the main strategies of providing pharmaceutical care to patients with cardiovascular diseases, in particular, coronary heart disease in pharmaceutical practice was carried out; the most researched clusters of providing pharmaceutical care were identified; modern trends and tendencies in the provision of pharmaceutical care to patients with coronary heart disease were summarized.

Conclusions. The development of providing qualified pharmaceutical care to patients with cardiovascular diseases is based on the principles of patient-oriented pharmacy and evidence-based medicine, which requires the design and implementation into the pharmaceutical

ARTICLE INFO



UDC 615.15:616.12-005.4-082:614.27
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.306171

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):282-290

Keywords: pharmaceutical care, pharmaceutical service, coronary heart disease, cardiovascular diseases, pharmaceutical provision, pharmaceutical services.

*E-mail: arinata@gmail.com

Received: 14.06.2024 // Revised: 01.07.2024 // Accepted: 10.07.2024

practice of a sustainable conceptual model of providing patient-oriented pharmaceutical care by clinical pharmacists and pharmacists of pharmacy institutions with the expansion of the main roles, respectively the standards of Good Pharmacy Practice.

Keywords: pharmaceutical care, pharmaceutical service, coronary heart disease, cardiovascular diseases, pharmaceutical provision, pharmaceutical services.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):282-290

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2021 рік, Україна посідала четверте місце у світі за загальною кількістю смертей від ішемічної хвороби серця (ІХС): 305,47 на 100 тис. населення, що становило 49,82% українських громадян [1]. Відповідно до даних Європейського товариства кардіологів (ESC), з-поміж основних причин смертності від ІХС розрізняють модифіковані та немодифіковані фактори ризику: соціально-економічні, екологічні, стресові; доступ населення до ефективних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ), прихильність до лікування, ожиріння, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), куріння тощо [2]. Гіпотетично під час війни в Україні така ситуація погіршилася. Ключовими факторами відновлення України у віддаленій перспективі є продуктивність людського капіталу та покращення доступу населення до ЛЗ відповідно до провідних європейських практик [3].

Нині фармацевти здійснюють реалізацію ЛЗ за програмою медичних гарантій [4] та надають фармацевтичну допомогу пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» [5], протоколів фармацевтів [6] та Належної аптечної практики (GPP) [7]. Отже, перед професіоналами фармацевтичної галузі постає актуальне завдання – вивчення зарубіжного та вітчизняного досвіду з надання пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ, враховуючи доцільність гармонізації з європейським законодавством [8].

Питання щодо надання якісної пацієнтоорієнтованої медичної та фармацевтичної допомоги на засадах доказової медицини, первинної, вторинної та третинної профілактики пацієнтам із ССЗ порушено в наукових працях зарубіжних і вітчизняних учених. Науковці здійснюють пошук наукових підходів і доказів профілактики та запобігання ССЗ, зокрема ІХС. Вітчизняні дослідники в галузі фармації (О. Я. Міщенко, Л. В. Яковлєва, В. Ф. Осташко (2016) [9], А. С. Немченко, В. М. Назаркіна, Ю. Є. Куриленко (2018) [10]) чимало уваги приділяли стану фармацевтичного забезпечення пацієнтів із ССЗ, зокрема розширенню переліку ЛЗ, які відпускають за програмою реімбурсації [4]. У наукових працях Г. Ю. Яцкової, Н. М. Максимович, О. М. Заліської (2019) [11] порушено питання щодо перегляду та розширення протоколів для фармацевтів з надання фармацевтичної допомоги й інформаційного супроводу пацієнтів з АГ, яка є одним із факторів ризику виникнення ІХС.

Негативний вплив факторів війни на підтримку довгострокової фармакотерапії ЛЗ і неналежний доступ населення до ЛЗ, зокрема пацієнтів із ССЗ, розкрито в наукових працях Н. Л. Ханік, Б. П. Громова, О. Р. Ле-

вицької та ін. (2022) [12]. Питання щодо надання якісної та безпечної пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги і послуг в аптечних закладах розглянуто в наукових працях Н. О. Ткаченко, О. Б. Панькевича та ін. (2024) [13].

Використання інструментів, які запобігають виникненню основних факторів ризику ССЗ в амбулаторних пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), доведено канадськими вченими V. Santschi, A. Chiolero, G. Paradis et al. (2012) в метааналізі та систематичному огляді. Науковці показали ефективність втручання фармацевтів у фармакотерапію ЛЗ в аптечних закладах загального профілю та у мультидисциплінарних командах у закладах охорони здоров'я [14]. Американські вчені V. Wirtz et al. (2016) окрему увагу приділяли вивченню доступу населення до ЛЗ, які застосовують при ССЗ, у країнах із середнім та низьким рівнем доходу [15].

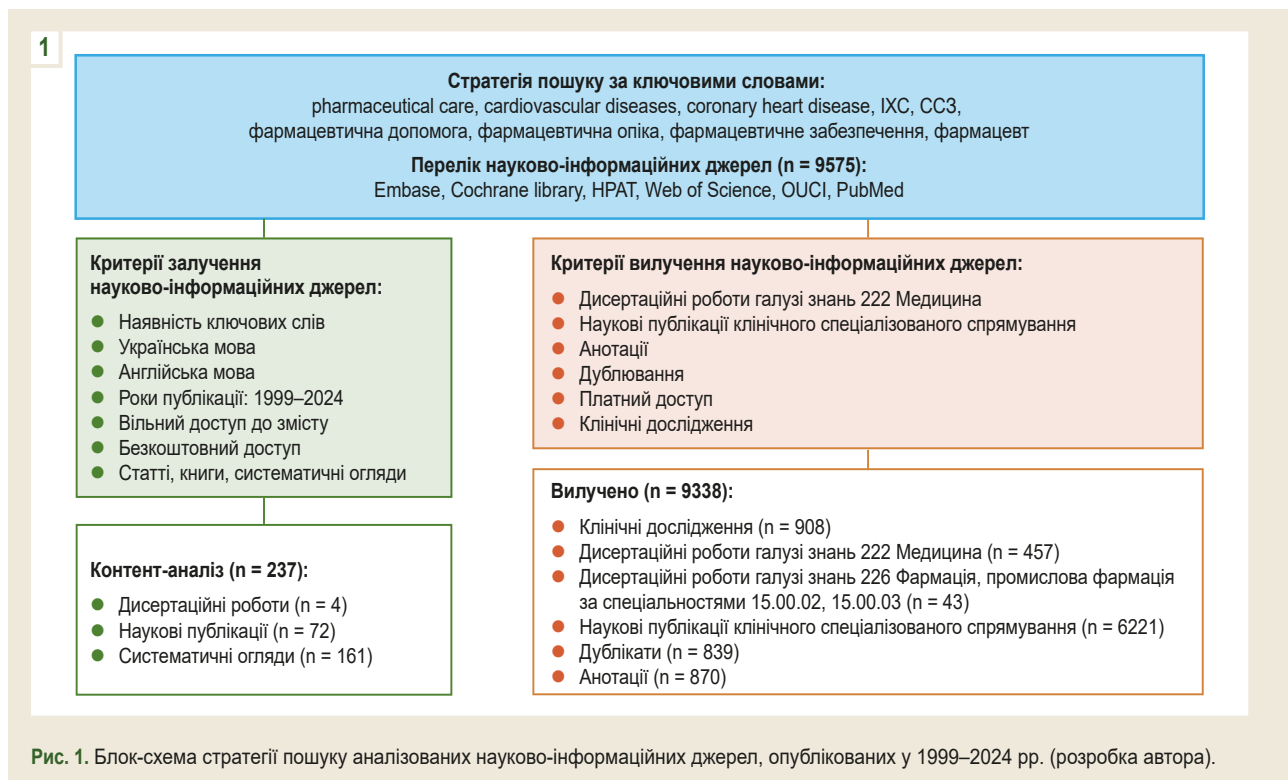
Порівняння методології ціноутворення на рівні виробників ЛЗ, які застосовують при ССЗ, здійснили Z. Mitkova, M. Vasileva et al. (2020) [16]. Позитивний вплив на клінічні результати фармакотерапії пацієнтів із ІХС і прихильність до лікування розкрито в рандомізованому клінічному дослідженні, що виконали шведські науковці M. Östbring, T. Eriksson, G. Petersson et al. (2021) [17]. Економічну ефективність призначення антигіпертензивної терапії фармацевтами аптек у США доведено D. Dixon, K. Johnston et al. (2023) [18].

Аналіз наукових праць і передового досвіду з надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ засвідчує необхідність упровадження у фармацевтичну практику різних підходів до надання фармацевтичної допомоги, враховуючи взаємодію фармацевтів у мультидисциплінарних командах для ранньої профілактики, виявлення факторів ризику ССЗ, а також проектування концептуальної моделі стійкої пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги.

Мета роботи

Дослідити українські інформаційно-наукові бази даних, наукометричні бази Embase, Web of Science, PubMed, Cochrane Library для виявлення, узагальнення та систематизації наукових джерел медичних і фармацевтичних даних із надання пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги хворим на ІХС та прогнозування вектора наступних досліджень з цієї теми.

Як завдання наукового дослідження визначено аналіз основних стратегій надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ у фармацевтичній практиці; виокремлення найбільш актуальних кластерів надання фармацевтичної допомоги; узагальнення сучасних тенденцій розвитку надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ, зокрема ІХС, у зарубіжній і вітчизняній практиці.



Матеріали і методи дослідження

Використано загальнонаукові методи аналізу, синтезу, порівняння, контент-аналізу й узагальнення даних інформаційно-наукових баз: Національного репозитарію академічних текстів (HPAT); пошукової системи і бази даних наукових цитувань (OUCI); Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського; репозитаріїв (спеціалізованих рад) закладів вищої медичної та фармацевтичної освіти; вітчизняних і зарубіжних баз нормативно-правових документів та аналітичних матеріалів.

Пошук наукових публікацій здійснили за ключовими словами: cardiovascular diseases (ССЗ), coronary heart disease (ІХС), chronic coronary syndrome (хронічний коронарний синдром), pharmacy (фармація), pharmacist (фармацевт), pharmaceutical care (фармацевтична допомога) – в наукометричних базах даних Scopus, Web of Science медичних базах даних Embase, PubMed, Cochrane Library; використано програму візуалізації VOSviewer.

Пошук наукових публікацій у наукових базах даних здійснювали українською та англійською мовами, починаючи з 1999 року; дата остаточного пошуку – червень 2024 року. Крім того, вручну здійснили пошук бібліографічних посилань на обрані наукові праці, в тому числі дисертації, для мінімізації упередженості публікації (рис. 1).

Використання статистичних даних і вивчення аналітичних матеріалів щодо діяльності наукових установ дає змогу визначити релевантні наукові праці вітчизняних і зарубіжних учених; актуальним є проектування стратегії розвитку та впровадження концептуальної моделі надання стійкої пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допо-

моги, враховуючи необхідність гармонізації процесів до європейського законодавства у фармацевтичну практику.

Результати

У «Глобальному плані дій із профілактики неінфекційних захворювань і боротьби з ними на 2013–2020 рр.» як мету визначено скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань (НІЗ) на 25 % до 2025 року. Так, одним із завдань є зменшення захворюваності на АГ на 25 % до 2025 року, а іншим – надання не менше ніж 50 % населення фармакотерапії та здійснення глікемічного контролю для запобігання серцевим нападам та інсультам. У документі зазначено, що не менше ніж 80 % основних ЛЗ для лікування НІЗ мають бути доступними в державних і приватних закладах [19]. Цей Глобальний план подовжено в 2019 році до 2030 року.

На особливу увагу заслуговує вивчення доступу населення до ЛЗ, які використовують під час фармакотерапії при ССЗ на засадах доказової медицини з доведеною ефективністю та безпечністю, з фармакоекономічним аналізом, а також застосування фіксованих потрійних комбінацій ЛЗ під час вторинної профілактики гострої та хронічної форм ІХС, АГ, прямих пероральних антикоагулянтів – при фібриляції передсердь для запобігання виникненню інсультів [20].

Відповіддю на основні положення Глобального плану ВООЗ стала публікація довідника для фармацевтів «Серцево-судинні захворювання», розробленого сумісно з Міжнародною фармацевтичною федерацією (FIP), Світовою федерацією серця (WHF) та Європейським товариством клінічних фармацевтів (ESCP). У документі

наголошено на пацієнтоорієнтованій фармацевтичній допомозі та персоналізованих підходах до пацієнтів із ССЗ у мультидисциплінарних командах професіоналів медичної та фармацевтичної галузей, первинній, вторинній і третинній профілактиці ССЗ, оптимізованій фармакотерапії ЛЗ, запобіганні можливим побічним реакціям (ПР) та взаємодії ЛЗ під час застосування при коморбідних станах [21].

За участю FIP і ESCP розроблено й оприлюднено рекомендації «Професійний розвиток знань і навичок при наданні фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ», які розкривають питання щодо набуття професійних компетенцій, знань і навичок з надання фармацевтичної допомоги, публічного управління, організації й управління знаннями та навичками у безперервному професійному розвитку фармацевтів [22]. Відповіддю на заклик FIP щодо впровадження у фармацевтичну практику надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ стала публікація Американською асоціацією фармацевтів (APhA) клінічних рекомендацій із ССЗ [23]. Так, науковий інтерес викликає звіт Об'єднаного комітету Американської кардіологічної асоціації / Американського коледжу кардіологів щодо оновлених клінічних рекомендацій ведення пацієнтів із ІХС, де рекомендовано впровадження в клінічну практику командного підходу надання медичної допомоги на засадах доказової медицини. До такої команди запропоновано залучати фармацевтів для моніторингу й управління симптомами ІХС в процесі надання пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги, нагляду за можливими ПР та взаємодією ЛЗ для наступного сумісного ухвалення рішень [24].

У європейських країнах втручання фармацевтів у фармакотерапію пацієнтів із ССЗ та іншими НІЗ [25] постульовано в Резолюції CM/Res (2020). У документі розкрито механізми надання фармацевтичної допомоги за стандартами GPP, враховуючи індивідуалізовані підходи [8].

В Україні у 2006 році схвалено Концепцію Державної програми запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006–2010 рр., метою якої є зниження на 10 % рівня смертності від ІХС [26]. Наступний крок у розвитку профілактики НІЗ, зокрема ССЗ, – затвердження Національного плану заходів щодо НІЗ для досягнення Глобальних цілей сталого розвитку в 2018 році. Одним із поставлених завдань є оптимізація управління та забезпечення надання медичної допомоги населенню незалежно від місця проживання та соціального статусу, доступу до ЛЗ, а також затвердження стандартів надання медичної допомоги на засадах доказової медицини [27].

Одне із завдань дослідження передбачало аналіз дисертаційних робіт вітчизняних учених у галузі знань за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судової фармації» за останні 20 років, які наявні у базі даних Національного репозитарію академічних текстів (НРАТ) за ключовими словами: серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця,

стенокардія, фармація, фармацевтична опіка, фармацевтична допомога, фармацевтичне забезпечення [28]. Станом на 01.01.2024 р. у результаті пошуку за ключовими словами: фармацевтична допомога, фармацевтична опіка, фармацевтичне забезпечення – у базі даних НРАТ знайдено 45 документів (дисертаційних робіт) та 11 звітів про виконання науково-дослідних робіт у сфері наукової та науково-технічної діяльності. Проаналізувавши результати, виокремили чотири дисертації на здобуття кандидата фармацевтичних наук.

Так, уперше в 2002 році в дисертаційній роботі М. В. Подколзіної запропоновано організаційне моделювання фармацевтичної допомоги в межах медичного страхування, а саме застосування антиангінальних ЛЗ за допомогою фармакоекономічного аналізу. Принципи використання гіполіпідемічних ЛЗ під час лікування ІХС розкрито в дослідженні Ю. В. Корж (2009). Фармацевтичне забезпечення пацієнтів із ССЗ ЛЗ рослинного походження проаналізовано в наукових працях І. В. Саханди (2019). У дисертації Ю. Є. Куриленко (2020) порушено питання про впровадження Урядової програми «Доступні ліки» та надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ на засадах оцінювання медичних технологій (ОМТ).

У результаті аналізу даних пошукової системи та бази наукових цитувань (OUCI) виокремили 39 наукових досліджень, що в переліку ключових слів містили «фармацевтична допомога»; 27 публікацій – «фармацевтичне забезпечення»; 6 джерел – «реімбурсація». Вітчизняні вчені Н. В. Маланчук, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий (2022) дослідили асортимент ЛЗ в Урядовій програмі «Доступні ліки», що застосовують при АГ. Автори наголосили, що в цій програмі немає фіксованих комбінацій, сартанів та інших ЛЗ, які застосовують у сучасній фармакотерапії, заснованій на доказах [29].

Надалі здійснили пошук дисертацій за ключовими словами: серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця, фармацевтична допомога, фармацевтична опіка, фармацевтичне забезпечення – за останні 25 років у базах даних НРАТ, репозитаріїв закладів вищої медико-фармацевтичної освіти, Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського. Аналіз тем дисертаційних робіт, що містять ці ключові слова, свідчить про хвилеподібний науковий інтерес в різних галузях медицини (рис. 1). Питання щодо надання фармацевтичної допомоги, фармацевтичної опіки та фармацевтичного забезпечення розглядали в контексті різних наукових досліджень. Принагідно зауважимо, що питання про надання фармацевтичної допомоги та фармацевтичного забезпечення пацієнтів із ССЗ та ІХС порушено лише в чотирьох дисертаціях за весь період часу (рис. 2).

Результати аналізу дали підстави зробити висновок, що найбільше увагу вчених з усіх спеціальностей медичної галузі привертало питання щодо надання медичної допомоги пацієнтам з ІХС і коморбідними станами, проте у фармацевтичній галузі переважно розкривають питання про фармацевтичне забезпечення хворих на АГ та гіперліпідемію, що є факторами ризику виникнення

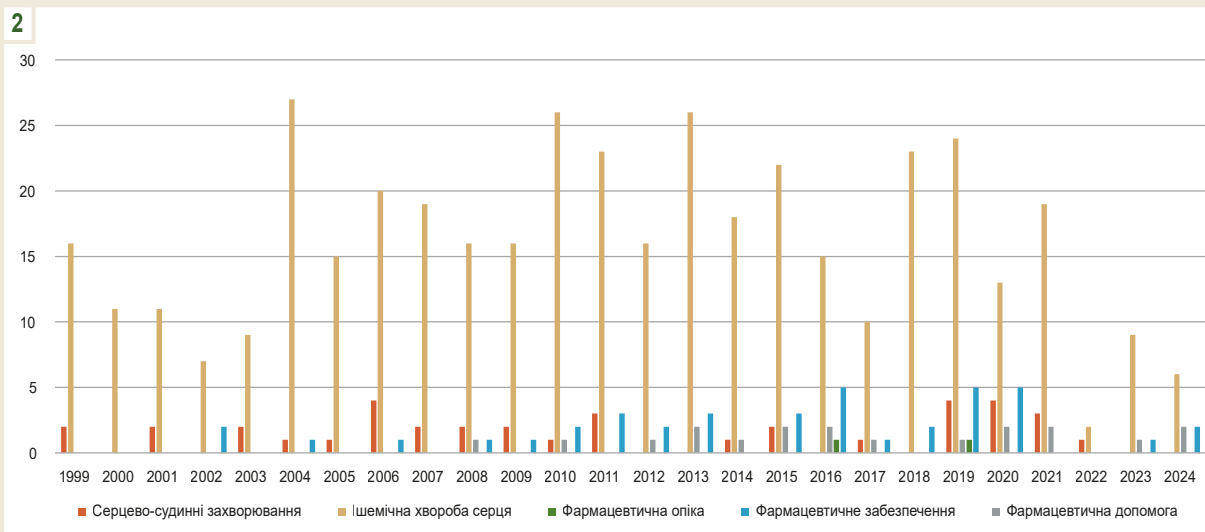


Рис. 2. Динаміка захисту дисертацій з питань серцево-судинних захворювань в Україні в 1999–2024 рр. (розробка автора).



Рис. 3. Результати аналізу дослідницького інтересу вчених різних медичних спеціальностей із вивчення проблем ішемічної хвороби серця (розробка автора).

цього захворювання. Отже, з цієї теми здійснюють дослідження науковці різних медичних спеціальностей (рис. 3). Фармацевтичну сферу, зокрема щодо надання фармацевтичної допомоги, розкрито фрагментарно, і вона залишається недостатньо вивченою.

Надалі здійснили пошук наукових даних за останні 5 років у наукометричних міжнародних базах даних Embase, Web of Science, PubMed, Cochrane Library тощо за ключовими словами: cardiovascular diseases (CC3), coronary heart disease (IXC), chronic coronary syndrome (хронічний коронарний синдром), pharmacy (фармація), pharmacist (фармацевт), pharmaceutical care (фармаце-

втична допомога). Наукові праці щодо надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ, зокрема з ІХС, які знайдені в наукометричних базах даних, свідчать про високу зацікавленість учених із різних країн світу.

Особливий науковий інтерес викликає побудова моделі тривалої фармацевтичної допомоги пацієнтам похилого віку (60–80 років) з коморбідними станами (ЦД, АГ, гіперліпідемія), що запропонована ВООЗ. Метою рандомізованого паралельно контрольованого дослідження було вивчення впливу фармацевтичної допомоги на прихильність до лікування у таких пацієнтів, запобігання можливим ПР і взаємодії ЛЗ, визначення коефіцієнта

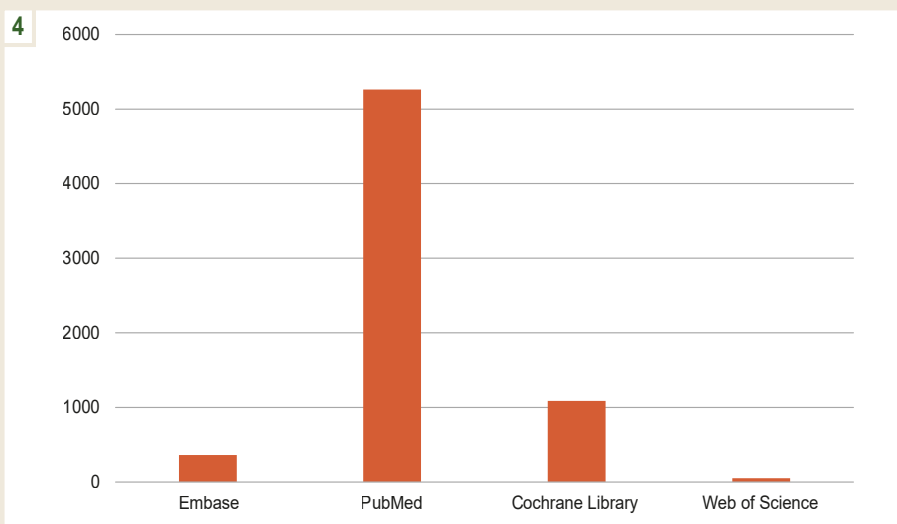


Рис. 4. Кількість наукових праць у наукометричних базах даних Embase, Web of Science, PubMed, Cochrane Library (розробка автора).

регоспіталізації та виживаності [17]. Отже, відомості наукової літератури свідчать про розширення ролі GPP і трансформацію моделі надання фармацевтичної допомоги, зокрема пацієнтам з ІХС (рис. 4).

У пошуковій базі PubMed за останні п'ять років індексується майже 5260 наукових публікацій (огляди, клінічні дослідження тощо). Сайт Кокранівського співтовариства за результатами пошуку за ключовими словами: cardiovascular diseases (ССЗ), coronary heart disease (ІХС), chronic coronary syndrome (хронічний коронарний синдром), pharmacist (фармацевт), pharmaceutical care (фармацевтична допомога) – пропонує для вивчення 1089 клінічних досліджень, що здійснені за останні п'ять років на базі аптечних закладів [29].

Надалі для аналізу даних наукометричної бази Web of Science використали програму візуалізації патернів і трендів наукової літератури VOSviewer. Ця програма дає змогу виділити в окремі кластери наукові публікації з теми надання фармацевтичної допомоги пацієнтам з ІХС відповідно до останніх трендів наукових досліджень. Пошук здійснили за ключовими словами: cardiovascular diseases (ССЗ), coronary heart disease (ІХС), chronic coronary syndrome (хронічний коронарний синдром), pharmacist (фармацевт), pharmaceutical care (фармацевтична допомога). Пошук охоплював публікації за останні п'ять років (рис. 5).

Застосований метод аналізу баз даних передбачає градацію та маркування кластерів інформаційної наукової мережі визначеними термінами з теми наукової публікації, анотації та ключових слів. Програма виявила майже 70 термінів. На рис. 5 наведено 11 понять: pharmaceutical care (фармацевтична допомога), community pharmacy (загальна фармація), medication adherence (прихильність до фармакотерапії), primary-care community pharmacist (надання первинної допомоги фармацевтами зі спеціалізацією «Загальна фармація»), clinical pharmacy (клінічна фармація), blood-pressure control (контроль артеріаль-

ного тиску), density-lipoprotein cholesterol (контроль холестерину), cardiovascular disease (ССЗ), coronary heart disease (ІХС), pharmacist interventions (втручання фармацевтів), randomized controlled-trial (рандомізовані клінічні дослідження), – що характеризують останні наукові тенденції.

Контекст кожної складової цих досліджень слід тлумачити за сукупністю термінів, що наведені у кластерах різного кольору. Наприклад, термін «pharmaceutical care» (фармацевтична допомога) маркується поняттями «medication adherence» (прихильність до фармакотерапії), «randomized controlled-trial» (рандомізовані клінічні дослідження), «elderly patient» (пацієнти похилого віку), «blood-pressure control» (контроль артеріального тиску), «quality of live» (якість життя), «impact» (вплив). Інший науковий кластер «community pharmacy» (загальна фармація) маркується поняттями «comprehension» (розуміння), «general practice» (загальна практика), «pharmacist interventions» (втручання фармацевтів), «atrial fibrillation» (миготлива аритмія), «sensitivity» (чутливість). Ще інший науковий кластер – «medication adherence» (прихильність до фармакотерапії) визначається поняттями: myocardial infarction (інфаркт міокарда), density-lipoprotein cholesterol (контроль холестерину), cardiovascular disease (ССЗ), coronary heart disease (ІХС), pharmacist interventions (втручання фармацевтів). Ці кластери (рис. 5) мають різні розміри та кольори, що візуалізує останні наукові тренди. Так, жовтим і зеленим кольорами позначено публікації за останні п'ять років, які визначають спрямування найновіших трендів. Отже, всі кластерні мережі майже об'єднані та не поділяються на окремі напрями. Це свідчить про розвиток комплексної пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ, зокрема з ІХС, на засадах доказової медицини.

Під час наукового пошуку в окремий кластер виділено поняття «cardiac rehabilitation» (кардіологічна реабіліта-

5

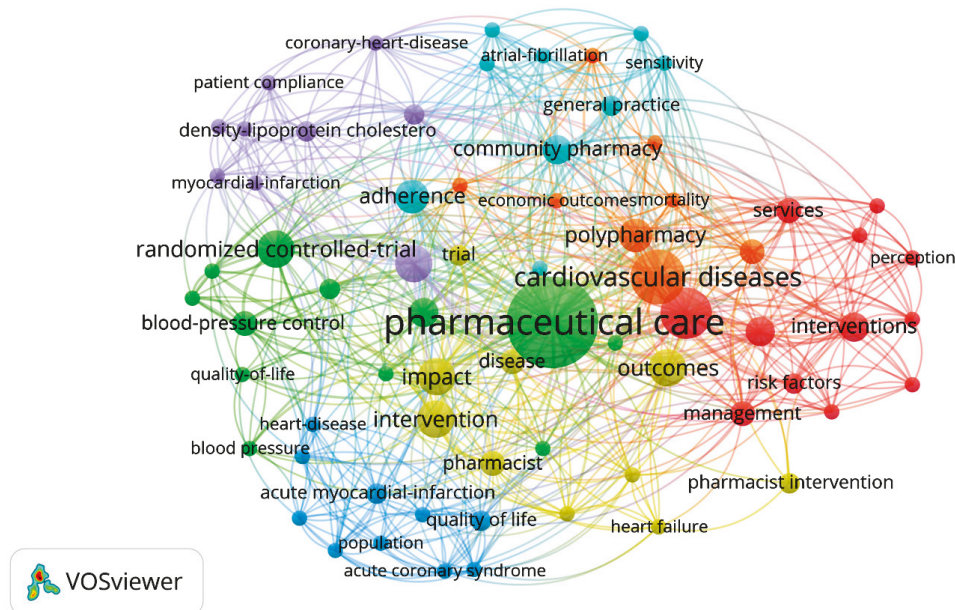


Рис. 5. Кластерні мережі інформаційного потоку наукових праць за ключовими словами: cardiovascular diseases, coronary heart disease, chronic coronary syndrome, pharmacist, pharmaceutical care.

6

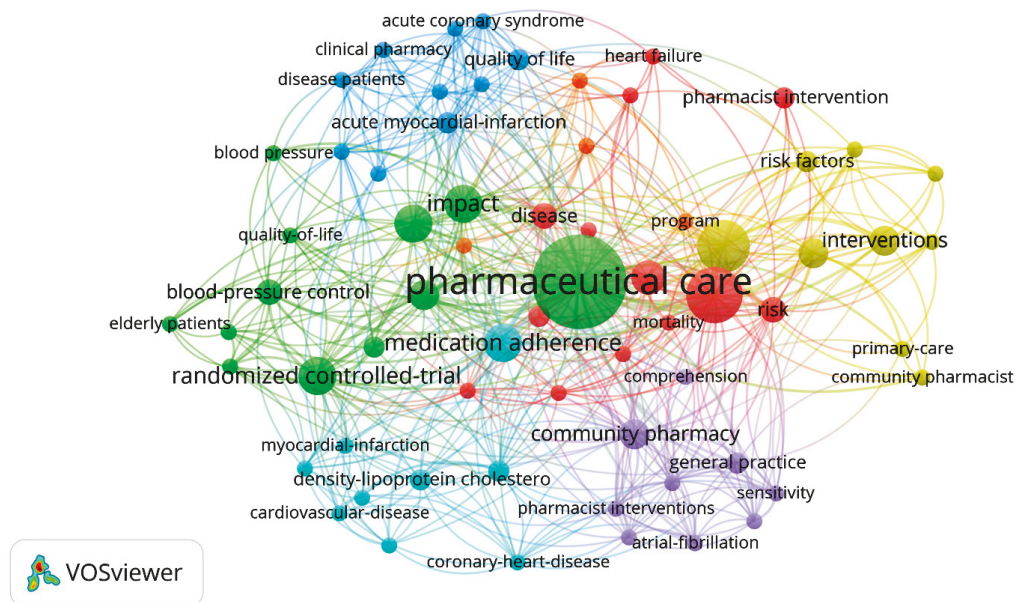


Рис. 6. Кластерні мережі інформаційного потоку наукових праць за ключовими словами: cardiac rehabilitation, pharmaceutical care.

ція). Результати пошуку даних за ключовими словами: cardiac rehabilitation (кардіологічна реабілітація) та pharmaceutical care (фармацевтична допомога) – наведено на рис. 6 (7 наукових публікацій). Ці дані свідчать про утворення нового тренду в розвитку фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ. Результати дослідження дають підстави зробити висновок, що останніми трендами

з розвитку стійкої пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги пацієнтам з ІХС на засадах доказової медицини є здійснення первинної профілактики ССЗ, контроль факторів ризику у хворих (АГ, гіперліпідемія, ЦД тощо), запобігання можливій взаємодії ЛЗ, які застосовують при ІХС у пацієнтів із коморбідними станами, особливо в осіб похилого віку, та виникненню побічних реакцій.

Висновки

1. У результаті аналізу міжнародних і вітчизняних стратегій, нормативно-правової бази наукових праць встановлено, що ініціатива ВООЗ з розвитку надання стійкої пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ ґрунтується на засадах нової фармації та доказової медицини, є економічно обґрунтованою.

2. Надалі розвиток та оптимізація фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ в Україні потребує проектування і впровадження концептуальної моделі надання фармацевтичної допомоги у міжпрофесійній взаємодії в мультидисциплінарних командах на засадах доказової медицини.

3. Надання якісної фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ потребує професійної підготовки фармацевтичних працівників.

4. Визначено основні сучасні тренди розвитку фармацевтичної допомоги: первинна профілактика ССЗ, моніторинг артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, моніторинг побічних реакцій від використання лікарських засобів, запобігання взаємодії різних лікарських засобів, оптимізація доступу до ліків та поліпшення якості життя пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень полягають у проектуванні концептуальної моделі надання стійкої, пацієнтоорієнтованої фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ на засадах доказової медицини та впровадження передових практик у вітчизняну фармацевтичну галузь відповідно до чинного законодавства та стандартів GPP.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Білоусова Н. А., провізор, канд. пед. наук, старший викладач каф. фармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-6732-426X

Information about the author:

Bilousova N. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

References

- Health profile Ukraine [Internet]. World Life Expectancy. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/ukraine>
- Santos RD. EUROASPIRE V and uncontrolled risk factors in primary prevention: Atherosclerotic cardiovascular disease in the making. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 May 8;28(4):380-382. doi: 10.1177/2047487320915662
- Proekt Planu vidnovlennia Ukrainy [Project of the Recovery Plan of Ukraine] [Internet]. 2022 Jul [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/recoveryrada/ua/justice.pdf>
- Cabinet of Ministers of Ukraine. Deiakі pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia u 2023 rotsi [Some issues of implementation of the program of state guarantees of medical care for the population in 2023]. Resolution dated 2022 Dec 27 No. 1464 [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-n#Text>
- Verkhovna Rada of Ukraine. Pro likarski zasoby. [On Medicinal Products]. Law of Ukraine dated 2022 Jul 28 No. 2469-IX. [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>
- Ministry of Health of Ukraine Pro zatverdzhennia protokoliv farmatsevtva [On approval of pharmacist protocols]. Order dated 2022 Jan 5 [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>
- Nalezna aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh (Spilna nastanova MFF/VOOZ z NAP) [Proper pharmacy practice: Standards of quality of pharmacy services (Joint guideline of the IFF/WHO with the National Health Service)]. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/897_009#n2
- Council of Europe Committee of Ministers Resolution CM/Res(2020)3 on the Implementation of Pharmaceutical Care for the Benefit of Patients and Health Services. [Internet]. 2020 Mar 11. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://rm.coe.int/09000016809cdf26>
- Mishchenko OY, Iakovlieva LV, Ostashko VF. [The results of frequency analysis of drug prescriptions for patients with ischemic heart disease as a quality criterion for pharmacotherapy]. *Clinical pharmacy.* 2016;20(4):24-8. Ukrainian. Available from: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/14135/1/24-28.pdf>
- Nemchenko AS, Nazarkina VN, Kurylenko YY. [The assessment of pharmaceutical care of patients with cardiovascular diseases by the results of frequency analysis of drug prescribing]. *Social Pharmacy in Health Care.* 2018;4(3):20-6. Ukrainian. doi: 10.24959/spfhcj.18.120
- Yatskova GY, Maksymovych NM, Zaliska ON. Directions of optimization of information providing of pharmaceutical prophylaxis care for arterial hypertension. *Farmatsevtichnyi zhurnal.* 2019;(1):31-42. doi: 10.32352/0367-3057.1.19.03
- Khanyk N, Hromovyk B, Levytska O, Agh T, Wettermark B, Kardas P. The impact of the war on maintenance of long-term therapies in Ukraine. *Front Pharmacol.* 2022;13:1024046. doi: 10.3389/fphar.2022.1024046
- Tkachenko N, Pankevych O, Mahanova T, Hromovyk B, Lesyk R, Lesyk L. Human Healthcare and Its Pharmacy Component from a Safety Point of View. *Pharmacy (Basel).* 2024;12(2):64. doi: 10.3390/pharmacy12020064
- Santschi V, Chiolo A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2706-17. doi: 10.2337/dc12-0369
- Wirtz VJ, Kaplan WA, Kwan GF, Laing RO. Access to Medications for Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries. *Circulation.* 2016;133(21):2076-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008722
- Mitkova Z, Vasileva M, Savova A, Manova M, Terezova S, Petrova G. Comparison of Cardiovascular Medicines Prices in Four European Countries. *Front Public Health.* 2020;8:433. doi: 10.3389/fpubh.2020.00433
- Östbring MJ, Eriksson T, Petersson G, Hellström L. Effects of a pharmaceutical care intervention on clinical outcomes and patient adherence in coronary heart disease: the MIMeRiC randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):367. doi: 10.1186/s12872-021-02178-0
- Dixon DL, Johnston K, Patterson J, Marra CA, Tsuyuki RT. Cost-Effectiveness of Pharmacist Prescribing for Managing Hypertension in the United States. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2341408. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41408
- World Health Assembly, 66. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/150161>
- Cardiovascular diseases: A handbook for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022.
- FIP knowledge and skills reference guide for professional development in cardiovascular diseases: A companion to the FIP cardiovascular diseases handbook for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022.
- Clinical Guidelines. Cardiovascular Conditions [Internet]. [cited 2024 May 29]. American Pharmacists Association. Available from: <https://www.pharmacist.com/clinical-guidelines>
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the

- Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. doi: [10.1161/CIR.0000000000001168](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168)
24. Bilousova NA, Kabachna AV. Mental health: current trends in pharmacy and new concepts. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 202;16(3):284-90. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2023.3.285412](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.285412)
 25. Cabinet of Ministers of Ukraine. Pro zatverdzhennia Derzhavnoi prohramy zapobihannia ta likuvannia sertsevo-sudynnykh i sudynno-mozkovykh zakhvoriuvan na 2006-2010 roky [On the approval of the Concept of the State Program for the Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases for 2006-2010]. Resolution dated 2006 May 31 No. 761 [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/761-2006-n#Text>
 26. Cabinet of Ministers of Ukraine. Pro zatverdzhennia Natsionalnoho planu zakhodiv shchodo neinfektsiinykh zakhvoriuvan dlia dosiahnennia hlobalnykh tsilei staloho rozvytku [On the approval of the National Action Plan on Noncommunicable Diseases to Achieve Global Sustainable Development Goals]. Order dated 2018 Jul 28 No. 530-r [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-p#Text>
 27. National repository of academic texts [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 1]. Available from: https://nrat.ukrintei.ua/searchdb/?_token=JsmsLfg1niuTYfbBd59MWi3bwtQokY11Mdhe2LnK&typeSearch2=okd&authorSearch=&specialistSearch=15.00.01&temaSearch2=&textSearch=&dateFromSearch=2013-01-01&dateToSearch=2023-07-16®istrationNumberSearch=&sortOrder=registration_date&sortDir=desc&tab=big
 28. Study for Pharmaceutical Care Model in Community Management of Elderly Patients with Coronary Heart Disease. ChiCTR1800019172 [Internet]. International Clinical Trials Registry Platform. 2018 [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019172>
 29. Cochrane Library [Internet]. Cochranelibrary.com. [cited 2024 Jun 01]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/search>



Фармакогенетичне тестування: сучасний стан проблеми

О. В. Крайдашенко^{ID A,E,F}, О. О. Кремзер^{ID A,F}, Т. О. Самура^{ID *A,D,E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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 – підкреслити значення та практичну користь фармакогенетики в медицині; показати, що інтеграція фармакогенетики в клінічну практику може покращити результати лікування та безпеку терапії.

Фармакогенетика – галузь фармакології, що швидко розвивається. Фармакогенетика вивчає, як генетичні варіації впливають на індивідуальну реакцію на ліки. Розуміючи ці генетичні відмінності, медичні працівники можуть адаптувати медикаментозну терапію для досягнення максимальної ефективності та мінімізації побічних реакцій на лікарські засоби. Ця галузь має на меті відійти від традиційного підходу «один розмір підходить для всіх», натомість прагне персоналізувати медичне лікування, ґрунтуючись на генетичних особливостях людини. Здатність передбачати реакцію людини на ліки на підставі даних про її генетичний профіль має важливі наслідки. Наприклад, фармакогенетичне тестування може виявити пацієнтів із ризиком виникнення небезпечних для життя побічних дій лікарських засобів. Цей проактивний підхід може сприяти запобіганню виникненню небажаних явищ, покращивши безпеку пацієнтів і загальну якість медичної допомоги. Крім того, фармакогенетика дає змогу виявити генетичні маркери, пов'язані з реакцією на ліки, тим самим оптимізуючи процес розроблення лікарських засобів, скорочуючи час і витрати, пов'язані з виведенням нових ліків на ринок. Ключові досягнення фармакогенетики включають виявлення генетичних поліморфізмів у ферментах, як-от цитохром P450, що впливають на метаболізм ліків, а отже на їхню безпеку й ефективність. Фармакогенетичне тестування дає змогу лікарям прогнозувати найкращий препарат і дозування для пацієнта, покращуючи результати лікування і знижуючи ризик виникнення побічних дій препаратів.

Незважаючи на потенціал, інтеграція фармакогенетики в клінічну практику пов'язана з низкою проблем, як-от відсутність надійних клінічних доказів, недостатній рівень освіти лікарів і необхідність комплексної медичної IT-інфраструктури для підтримки використання генетичних даних. Етичні та правові проблеми, наприклад, конфіденційність пацієнтів і ризик генетичної дискримінації, також створюють значні перешкоди. Однак постійні дослідження, розвиток технологій генетичного тестування та міждисциплінарна співпраця сприяють ширшому впровадженню фармакогенетики, а отже є перспективними для покращення догляду за пацієнтами й ефективності охорони здоров'я. Такі ключові ресурси, як PharmGKB, CPIC і NIH надають важливу інформацію та рекомендації для клініцистів, дослідників і студентів, допомагають подолати розрив між генетичними дослідженнями та клінічним застосуванням.

Висновки. Фармакогенетика є значним прогресом у персоналізованій медицині, має потенціал в аспекті адаптації медикаментозної терапії до індивідуальних генетичних профілів. Незважаючи на те, що ця сфера швидко прогресує, залишаються проблемними такі аспекти, як недостатність клінічної доказової бази, бар'єри у впровадженні й етичні питання. Безперервні дослідження та співпраця між зацікавленими сторонами мають важливе значення для повного усвідомлення переваг фармакогенетичного тестування в клінічній практиці.

Ключові слова: фармакогенетика, персоналізована медицина, метаболізм лікарських засобів, цитохром P450, фармакогенетичне тестування, побічні реакції лікарських засобів, клінічна практика, генетичні поліморфізми, безпека лікарських засобів, охорона здоров'я, фармакогеноміка, генетичне тестування, точна медицина.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 291-296

Pharmacogenetic testing: current state of the issue

O. V. Kraidashenko, O. O. Kremzer, T. O. Samura

Aim. The purpose of this work is to emphasize the importance and practical benefits of pharmacogenetics in medicine, demonstrating how the integration of pharmacogenetics into clinical practice can improve treatment outcomes and enhance the safety of therapies.

Pharmacogenetics is a rapidly developing branch of pharmacology that studies how genetic variation affects an individual's response to drugs. By understanding these genetic differences, healthcare providers can tailor drug therapy to maximize efficacy and minimize

ARTICLE INFO



UDC 615.31.03:575]-048.24
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.310994

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):291-296

Keywords: pharmacogenetics, personalized medicine, drug metabolism, cytochrome P450, pharmacogenetic testing, adverse drug events, clinical practice, genetic polymorphisms, drug safety, healthcare, pharmacogenomics, genetic testing, precision medicine.

*E-mail: samuratetiana@gmail.com

Received: 04.09.2024 // Revised: 18.09.2024 // Accepted: 30.09.2024

adverse drug reactions. The field aims to move away from the traditional one-size-fits-all approach and instead personalize medical treatment based on a person's genetic makeup. The ability to predict a person's response to medication based on their genetic profile has profound implications. For example, pharmacogenetic testing can identify patients at risk for life-threatening adverse drug reactions, such as drug-induced liver injury. This proactive approach can prevent adverse events, improving patient safety and the overall quality of care. In addition, pharmacogenetics aids in the development of new drugs by identifying genetic markers associated with drug responses, optimizing the drug development process, and reducing the time and costs associated with bringing new drugs to market. Key advances in pharmacogenetics include the identification of genetic polymorphisms in enzymes, such as cytochrome P450, that affect drug metabolism, thereby influencing both safety and efficacy. Pharmacogenetic testing allows doctors to predict the best drug and dosage for a patient, improving treatment outcomes and reducing the risk of adverse drug events.

Despite its potential, the integration of pharmacogenetics into clinical practice faces challenges, including a lack of reliable clinical evidence, inadequate physician education, and the need for a comprehensive health IT infrastructure to support the use of genetic data. Ethical and legal issues, such as patient privacy and the risk of genetic discrimination, also present significant obstacles. However, continued research, the development of genetic testing technologies, and interdisciplinary collaborations are paving the way for more widespread adoption of pharmacogenetics, which promises to significantly improve patient care and healthcare efficiency. Key resources such as PharmGKB, CPIC, and the NIH provide valuable information and guidance for clinicians, researchers, and students, helping bridge the gap between genetics research and clinical application.

Conclusions. Pharmacogenetics represents a significant advancement in personalized medicine, offering the potential to tailor drug therapies to individual genetic profiles. Although the field has made substantial progress, challenges remain in the form of insufficient clinical evidence, implementation barriers, and ethical concerns. Continued research and collaboration among stakeholders are essential to fully realize the benefits of pharmacogenetic testing in clinical practice.

Keywords: pharmacogenetics, personalized medicine, drug metabolism, cytochrome P450, pharmacogenetic testing, adverse drug events, clinical practice, genetic polymorphisms, drug safety, healthcare, pharmacogenomics, genetic testing, precision medicine.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):291-296

Фармакогенетика – спеціалізована галузь фармакології, що вивчає, як генетичні варіації впливають на реакцію людини на ліки. Ця галузь спрямована на персоналізацію медичного лікування з акцентом на генетичних факторах, що впливають на метаболізм, ефективність і безпеку ліків [1].

Генетичні варіації можуть впливати на ферменти, що метаболізують ліки, транспортери ліків і мішені ліків; це призводить до відмінностей реакцій на ліки у різних людей. Головною метою фармакогенетики є оптимізація медикаментозної терапії, забезпечення максимальної ефективності при мінімальних побічних діях лікарських засобів (ПДЛЗ) [2]. Розуміючи ці генетичні відмінності, медичні працівники можуть передбачити, які ліки та дозування будуть найефективнішими та найбезпечнішими для кожного пацієнта, залишивши межі традиційного підходу. З часом сфера фармакогенетики розширилася, включила різноманітні генетичні маркери та їхній вплив на різні аспекти реакції на ліки, як-от абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення. Таке всебічне розуміння допомагає адаптувати лікування до індивідуальних генетичних профілів, покращуючи терапевтичні результати та мінімізуючи ризик побічних ефектів [3].

Фармакогенетика має суттєве значення в сучасній охороні здоров'я, оскільки має потенціал для покращення результатів лікування пацієнтів і зниження витрат на охорону здоров'я. ПДЛЗ є складною проблемою громадського здоров'я, що спричиняє високі показники захворюваності та смертності. Лише у Сполучених Штатах Америки ПДЛЗ щорічно зумовлюють понад 2 млн тяжких випадків, що призводять до госпіталізації та збільшення витрат на охорону здоров'я [4]. Фармакогенетика пропонує рішення, що дає змогу використовувати персоналізовану медицину, де медикаментозна терапія

адаптується до генетичного профілю людини. Такий підхід може поліпшити ефективність ліків, знизити частоту ПДЛЗ і гарантувати, що пацієнти отримують оптимальне лікування відповідно до їхньої генетичної структури. Генетичне тестування стає все доступнішим і якіснішим, і тому інтеграція фармакогенетики в клінічну практику також стає доцільнішою. Це підтверджує перспективність фармакогенетики у сучасній медицині [5].

Здатність передбачати реакцію людини на ліки на підставі даних про її генетичний профіль має важливі наслідки. Наприклад, фармакогенетичне тестування може виявити пацієнтів із ризиком виникнення небезпечних для життя ПДЛЗ. Цей проактивний підхід може сприяти запобіганню виникненню небажаних явищ, покращивши безпеку пацієнтів і загальну якість медичної допомоги. Крім того, фармакогенетика дає змогу виявити генетичні маркери, пов'язані з реакцією на ліки, тим самим оптимізуючи процес розроблення лікарських засобів, скорочуючи час і витрати, пов'язані з виведенням нових ліків на ринок. Інтеграція фармакогенетики в клінічну практику також сприяє точнішому й ефективнішому лікуванню захворювань, особливо під час терапії складних патологій, як-от раку, коли персоналізовані схеми терапії можуть істотно покращити результати [6].

Мета роботи

Підкреслити значення та практичну користь фармакогенетики в медицині; показати, що інтеграція фармакогенетики в клінічну практику може покращити результати лікування та безпеку терапії.

Історія розвитку фармакогенетики. Витоки фармакогенетики сягають середини ХХ століття, коли дослідники почали визнавати, що генетичні фактори можуть впливати на реакцію на ліки. Один із найбільш ранніх

задокументованих випадків пов'язаний із протималарійним препаратом примахіном [7]. У 1950-х роках виявили, що в окремих осіб після приймання примахіну виникав тяжкий гемоліз через дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) [8]. Це відкриття підтвердило роль генетичних відмінностей у метаболізмі ліків і відкрило шлях для наступних досліджень у галузі фармакогенетики [9].

У дослідженнях, що здійснені в 1960–70-х роках, продовжили вивчати генетичне підґрунтя реакції на ліки. У результаті виявили різні генетичні поліморфізми, що впливають на метаболізм ліків. Ці ранні дослідження стали основою для розвитку фармакогенетики як окремої галузі науки. Дослідники почали систематично вивчати, як генетичні варіації ферментів, що метаболізують ліки, а також їхніх транспортерів і мішеней впливають на реакцію на лікарські засоби. У цих фундаментальних дослідженнях встановлено важливість генетичних факторів у фармакології, створено підґрунтя детальніших досліджень наступних десятиліть [10].

Важливим етапом розвитку фармакогенетики є виявлення генетичних поліморфізмів у ферментах, що метаболізують ліки. Наприклад, ключовим було відкриття поліморфізмів у ферментах цитохрому P450 (CYP) – CYP2D6 і CYP2C19 [11]. Ці ферменти мають вирішальне значення для метаболізму багатьох ліків, включаючи антидепресанти, нейролептики й інгібітори протонної помпи [12]. Генетичні варіації цих ферментів можуть призводити до різних метаболічних фенотипів (погані, середні, екстенсивні та надшвидкі метаболізатори), що впливають на ефективність і безпеку ліків [13].

Прогресування молекулярних методів, зокрема полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та секвенування наступного покоління (NGS), прискорило ідентифікацію та характеристику відповідних генетичних варіантів, сприяючи розвитку фармакогенетики [14]. Дослідження геномних асоціацій (GWAS) ще більше розширило розуміння генетичних основ відповіді на ліки, оскільки виявило численні генетичні локуси, пов'язані з ефективністю та побічними ефектами лікарських засобів. Цей технологічний прогрес дав змогу здійснити масштабні дослідження, що поглибили уявлення про генетичні фактори, які впливають на реакцію на ліки [15].

Методи фармакогенетичного тестування. Генетичні тести ферментів, що метаболізують ліки, включають аналіз конкретних генетичних варіантів, що впливають на активність ферментів, як-от CYP2D6 і CYP2C19. Ці ферменти відповідають за метаболізм широкого спектра лікарських препаратів. Так, CYP2D6 метаболізує майже 25 % усіх рецептурних препаратів, включаючи опіоїди, антидепресанти та бета-блокатори. Генетичні варіації CYP2D6 можуть призводити до різних метаболічних фенотипів, що спричиняє необхідність корекції дози [16]. Аналогічно CYP2C19 бере участь у метаболізмі таких засобів, як клопідогрель та інгібітори протонної помпи. Фармакогенетичні тести цих ферментів допомагають передбачити метаболічну здатність людини, оптимізу-

ючи корекцію дозування та вибір ліків для посилення ефективності терапії.

Впровадження цих тестів у клінічну практику має потенціал для істотного вдосконалення медикаментозної терапії. Виявляючи осіб, які, ймовірно, є слабкими або надшвидкими метаболізаторами певних ліків, медичні працівники можуть адаптувати плани лікування для забезпечення оптимальних терапевтичних результатів. Так, пацієнтам, які ідентифіковані як слабкі метаболізатори клопідогрелю, можуть бути призначені альтернативні антитромбоцитарні засоби для запобігання небажаним серцево-судинним подіям [17]. Так само пацієнти, які є надшвидкими метаболізаторами опіоїдів, можуть потребувати вищих доз для досягнення адекватного полегшення болю; це сприяє оптимізації лікувальної схеми та покращує задоволеність пацієнтів результатами терапії [18].

Фармакодинамічні тести оцінюють генетичні варіанти, які впливають на мішені ліків, зокрема рецептори або ферменти, впливаючи на терапевтичні та побічні ефекти препарату. Ці тести допомагають передбачити реакцію людини на ліки, що діють на конкретні цілі. Наприклад, генетичні варіанти гена VKORC1, який кодує мішень варфарину, можуть впливати на антикоагулянтний ефект препарату. Фармакогенетичне тестування варіантів VKORC1, а також варіантів CYP2C9, може допомогти визначити відповідну дозу варфарину, знижуючи ризик ускладнень кровотечі [19]. Фармакодинамічні тести використовують також в онкології для виявлення генетичних маркерів, що передбачають відповідь на цільову терапію, наприклад, HER2 при раку молочної залози або EGFR при раку легенів [20].

Застосування фармакодинамічних тестів виходить за рамки онкології. Так, фармакогенетичне тестування на алель HLA-B*15:02 може допомогти запобігти виникненню тяжких шкірних побічних реакцій у пацієнтів, які отримують карбамазепін [21]. Цей проактивний підхід не тільки підвищує безпеку пацієнтів, але й підвищує загальну ефективність медикаментозної терапії, гарантуючи, що хворі одержують ліки, сумісні з їхнім генетичним профілем. Інтеграція фармакодинамічного тестування в рутинну клінічну практику є значним прогресом у персоналізованій медицині, що дає змогу розробляти точніші й ефективніші стратегії лікування.

Традиційні методи моніторингу лікарських засобів, як-от терапевтичний моніторинг лікарських засобів (ТМЛЗ), передбачають вимірювання концентрації ліків у крові для коригування дозування і забезпечення терапевтичної ефективності, уникаючи токсичності. Хоча ТМЛЗ корисний, він є реактивним, а не проактивним, потребує певного часу та численних коригувань для досягнення оптимальних концентрацій діючої речовини. Натомість фармакогенетичне тестування дає генетичну інформацію перед введенням ліків, даючи змогу призначити персоналізовану терапію від початку. Такий проактивний підхід може запобігти виникненню ПДЛЗ, сприяє посиленню ефективності лікарських засобів і зменшує потребу частого моніторингу та корекції дозування [22].

Переваги фармакогенетичного тестування перед традиційними методами особливо очевидні під час лікування хронічних захворювань. Так, у пацієнтів з епілепсією фармакогенетичне тестування може виявити генетичні варіанти, пов'язані з резистентністю до ліків. Це дає клініцистам змогу обрати альтернативні ліки від початку терапії. Такий підхід не тільки покращує терапевтичні результати, але й зменшує навантаження на системи охорони здоров'я внаслідок мінімізації госпіталізацій та екстрених візитів, що пов'язані з токсичністю або неефективністю ліків [23].

Вплив фармакогенетичних тестів на вибір терапії. Фармакогенетичні тести суттєво впливають на вибір терапії, визначаючи оптимальні препарати та дозування на підставі даних про генетичний профіль людини. Наприклад, фармакогенетичне тестування на CYP2C19-варіанти може допомогти під час призначення антитромбоцитарної терапії в пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання. Пацієнти з певними поліморфізмами CYP2C19 є слабкими метаболізаторами клопидогрелю і можуть потребувати альтернативних антитромбоцитарних засобів (прасугрель або тікагрелор) для досягнення оптимальних антитромботичних ефектів [24]. Так само фармакогенетичне тестування на HLA-B*57:01 може допомогти уникнути реакцій гіперчутливості до абакавіру в пацієнтів із ВІЛ, а отже лікування буде безпечним і ефективним [25].

Вплив фармакогенетичного тестування істотний і в онкології, де генетичне профілювання може керувати використанням таргетної терапії. Так, тестування на мутації EGFR у пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів може виявити тих, хто, ймовірно, відповість на інгібітори EGFR. Це сприятиме складанню ефективніших і персоналізованих планів лікування. Така точність під час вибору препаратів не тільки покращує результати лікування пацієнтів, але й зменшує економічний тягар, пов'язаний із неефективним лікуванням і потенційними побічними ефектами [26].

Переваги фармакогенетики щодо зменшення побічних реакцій на лікарські засоби. ПДЛЗ – складна проблема в клінічній практиці, що призводить до заподіяння шкоди пацієнтам, госпіталізацій і збільшення витрат на охорону здоров'я. Фармакогенетика пропонує перспективне рішення шляхом виявлення осіб із ризиком виникнення ПДЛЗ на підставі даних про їхні генетичні профілі. Наприклад, генетичне тестування на тіопурин S-метилтрансферазу може виявити хворих із ризиком мієлосупресії під час лікування препаратами тіопурину (азатиоприн або меркаптопурин). Адаптуючи медикаментозну терапію до генетичних профілів, фармакогенетика допомагає уникнути призначення ліків, що можуть викликати побічні реакції у чутливих осіб; це сприяє покращенню безпеки пацієнтів і результатів лікування [27].

Зменшення частоти ПДЛЗ за допомогою фармакогенетичного тестування поширюється на різні терапевтичні напрями. У серцево-судинній медицині генетичне тестування гена SLCO1B1 може виявити пацієнтів із ризиком міопатії, що спричинена статинами; це дасть змогу

обрати безпечніші альтернативні методи лікування [28]. У психіатрії фармакогенетичне тестування може допомогти виявити пацієнтів, які можуть відчувати складні побічні ефекти від певних антидепресантів. Такі дані допоможуть клініцистам обрати ліки, які пацієнти краще переноситимуть.

Наведені програми підтверджують широкий потенціал фармакогенетики для підвищення безпеки пацієнтів та ефективності лікування в різних галузях медицини.

Економічні аспекти. Економічні наслідки здійснення фармакогенетичного тестування різноманітні. Хоча початкові субсидії на генетичне тестування можуть бути високими, в віддаленій перспективі передбачають зниження витрат на охорону здоров'я через меншу кількість ПДЛЗ, госпіталізацій і неефективного лікування. У кількох дослідженнях показано економічну ефективність терапії під фармакогенетичним контролем. Так, встановлено, що фармакогенетичне тестування варіантів CYP2C9 і VKORC1 у пацієнтів, які отримують терапію варфарином, зменшує кількість госпіталізацій з приводу кровотечі або тромбоемболічних подій. Це сприяє загальній економії коштів. Крім того, фармакогенетичне тестування може покращити прихильність до ліків шляхом зменшення побічних ефектів і підвищення терапевтичної ефективності, що зменшує витрати коштів на лікування [29].

Економічні вигоди спричинені також потенціалом фармакогенетики з погляду оптимізації процесів розроблення лікарських засобів. Виявивши генетичні маркери, пов'язані з реакцією на ліки, фармацевтичні компанії можуть планувати більш цілеспрямовані клінічні випробування, скоротивши при цьому час і витрати, пов'язані з виведенням нових ліків на ринок. Крім того, впровадження фармакогенетичного тестування може підвищити задоволеність пацієнтів і поліпшити якість їхнього життя, оскільки хворі отримуватимуть лікування, яке є більш ефективним і має менше побічних ефектів. Таке покращення результатів лікування пацієнтів може призвести до непрямих економічних вигод, як-от підвищення продуктивності та зменшення кількості неявок на роботу.

Проблеми та виклики фармакогенетичних тестів. Незважаючи на високий потенціал фармакогенетики, клінічна доказова база все ще недостатня для широкого впровадження. Виявлено чимало фармакогенетичних асоціацій, але їхня клінічна корисність має бути підтверджена за допомогою масштабних рандомізованих контрольованих досліджень. Досі немає надійних клінічних доказів, і це обмежує інтеграцію фармакогенетичного тестування в рутинну клінічну практику. Дослідження, що вже здійснені, та спільні зусилля в розробленні цих методів мають важливе значення для отримання достеменних доказів і встановлення клінічних рекомендацій щодо фармакогенетичного тестування в різних терапевтичних галузях [30].

Щоб вирішити цю проблему, здійснюють комплексні дослідження, що мають на меті перевірити фармакогенетичні асоціації та встановити стандартизовані протоколи генетичного тестування. Спільні ініціативи, як-от міжна-

родні консорціуми та державно-приватне партнерство, також відіграють важливу роль у просуванні цієї галузі. Передбачають, що ці зусилля забезпечать необхідні докази для підтримки широкого впровадження фармакогенетичного тестування в клінічну практику, і врешті це сприятиме підвищенню точності й ефективності медичних методів лікування.

Впровадження фармакогенетичного тестування в клінічну практику ускладнене кількома чинниками. Однією з основних проблем є недостатня освіта клініцистів та обізнаність про фармакогенетику. Чимало медичних працівників не знайомі з принципами фармакогенетики та її потенційними перевагами, і це призводить до небажання впроваджувати генетичне тестування. Крім того, вкрай важливе значення для їх успішного впровадження мають інтеграція генетичних даних в електронні медичні системи та розроблення інструментів підтримки клінічних рішень під час інтерпретації та ефективного застосування генетичної інформації. Вирішення цих проблем потребує розроблення комплексних освітніх програм, розвитку інфраструктури та тісної міждисциплінарної співпраці.

Зусилля, спрямовані на подолання цих бар'єрів впровадження, передбачають розроблення освітніх ресурсів і навчальних програм для медичних працівників. Підвищуючи обізнаність і розуміння фармакогенетики, ці ініціативи спрямовані на сприяння більшому прийняттю та використанню генетичного тестування в клінічній практиці. Крім того, прогрес інформаційних технологій в системі охорони здоров'я сприяє інтеграції генетичних даних в електронні медичні системи, дає змогу клініцистам отримувати доступ до генетичної інформації та ефективніше їх інтерпретувати. Спільні зусилля генетиків, клініцистів та IT-спеціалістів мають вирішальне значення для розроблення зручних інструментів, що підтримують практичне застосування фармакогенетичної інформації під час спостереження за хворими [31].

Фармакогенетичне тестування викликає низку етичних, юридичних і фінансових питань. Етичні аспекти включають конфіденційність пацієнтів, інформовану згоду та потенційну генетичну дискримінацію. Забезпечення конфіденційності генетичної інформації та отримання інформованої згоди мають найважливіше значення для захисту прав пацієнтів. Законодавча та нормативна бази повинні вирішувати питання щодо використання генетичних даних у клінічній практиці та забезпечувати дотримання етичних стандартів. Крім того, політика фінансування фармакогенетичних досліджень і доступ до генетичного тестування відіграють вкрай важливу роль у широкому впровадженні фармакогенетики [32].

Розв'язання цих етичних, правових і фінансових проблем потребує різноспрямованих зусиль. Регулятори повинні встановити чіткі принципи та правила, що захищають конфіденційність пацієнтів і запобігають генетичній дискримінації. Громадські освітні кампанії також можуть допомогти підвищити обізнаність і розуміння фармакогенетики, зменшивши потенційні страхи та хибні уявлення. Крім того, необхідно забезпечити спра-

ведливий доступ до генетичного тестування, враховуючи соціально-економічні відмінності, що можуть вплинути на доступність генетичних послуг. Спільні зусилля зацікавлених сторін, включаючи державні установи, постачальників медичних послуг і групи із захисту прав пацієнтів, мають важливе значення для вирішення цих складних питань і сприяння етичному, справедливому впровадженню фармакогенетики.

Основні джерела інформації з фармакогенетики. Вичерпну інформацію з фармакогенетики надають кілька авторитетних джерел:

– PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base) – комплексний ресурс, що збирає інформацію про вплив генетичних варіацій на реакцію на ліки, включаючи асоціації генів і ліків, клінічні настанови та інформацію про маркування ліків;

– CPIC (Консорціум впровадження клінічної фармакогенетики) містить керівні принципи щодо впровадження фармакогенетичних тестів у клінічну практику, включаючи детальні рекомендації щодо дозування генів і ліків;

– NIH (Національний інститут охорони здоров'я) збирає, індексує наукові статті та найновіші дані з питань фармакогенетики через свої різні інститути та центри (Національний науково-дослідний інститут генома людини, NHGRI);

– FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) включає керівні принципи та інформацію щодо фармакогенетичного маркування схвалених лікарських засобів, у тому числі містить список препаратів із фармакогенетичною інформацією в маркуванні.

Ці ресурси актуальні для клініцистів, дослідників і студентів, які прагнуть зрозуміти сучасний стан і майбутні напрями фармакогенетики. Вони дають доступ до останніх результатів досліджень, клінічних настанов та освітніх матеріалів, що підтримують інтеграцію фармакогенетики в клінічну практику. Використовуючи ці ресурси, медичні працівники можуть бути в курсі останніх досягнень у цій галузі та застосовувати ці знання для оптимізації спостереження за пацієнтами.

Висновки

1. Фармакогенетика є значним прогресом у персоналізованій медицині, має потенціал в аспекті адаптації медикаментозної терапії до індивідуальних генетичних профілів. Незважаючи на те, що ця сфера швидко прогресує, залишаються проблемними такі аспекти, як недостатність клінічної доказової бази, бар'єри у впровадженні й етичні питання.

2. Безперервні дослідження та співпраця між зацікавленими сторонами мають важливе значення для повного усвідомлення переваг фармакогенетичного тестування в клінічній практиці.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8727-8889](https://orcid.org/0000-0001-8727-8889)

Кремзер О. О., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1105-6539](https://orcid.org/0000-0003-1105-6539)

Самура Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8252-0074](https://orcid.org/0000-0001-8252-0074)

Information about the authors:

Kraidashenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kremzer O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Samura T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Velasco-Ruiz A, Nuñez-Torres R, Pita G, Wildiers H, Lambrechts D, Hatse S, et al. *POLRMT* as a Novel Susceptibility Gene for Cardiotoxicity in Epirubicin Treatment of Breast Cancer Patients. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1942. doi: [10.3390/pharmaceutics13111942](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111942)
- Phuong Nhung V, Dang Ton N, Van Hai N, Hai Ha N. Genetic variation of pharmacogenes. *Vietnam Journal of Biotechnology*. 2020;18(3):393-416. doi: [10.15625/1811-4989/18/3/14972](https://doi.org/10.15625/1811-4989/18/3/14972)
- Li-Wan-Po A. Pharmacogenetics and personalized medicine. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):617-9. doi: [10.1111/jcpt.12010](https://doi.org/10.1111/jcpt.12010)
- Beauchamp GA, Amaducci A, Greenberg MR, Meyers M, Cook M, Cannon RD, et al. Adverse drug events and reactions managed by medical toxicologists: an analysis of the toxicology investigators consortium (toxic) registry, 2010-2016. *J Med Toxicol*. 2019;15(4):262-70. doi: [10.1007/s13181-019-00719-w](https://doi.org/10.1007/s13181-019-00719-w)
- Hakooz N. Pharmacogenetics and personalized medicines. *Jordan J Pharm Sci*. 2023;16(2):444. doi: [10.35516/jjps.v16i2.1483](https://doi.org/10.35516/jjps.v16i2.1483)
- Ruwali M. Pharmacogenetics and Cancer Treatment: Progress and Prospects [Internet]. *Molecular Medicine*. IntechOpen; 2019. Available from: [10.5772/intechopen.83424](https://doi.org/10.5772/intechopen.83424)
- Farhat K. Pharmacogenetics- strengthening the clinical medicine. *Pak Armed Forces Med J*. 2022;72(5):1499-500. doi: [10.51253/pafmj.v72i5.9469](https://doi.org/10.51253/pafmj.v72i5.9469)
- Beutler E, West C, Beutler B. Electrophoretic polymorphism of glutathione peroxidase. *Ann Hum Genet*. 1974;38(2):163-9. doi: [10.1111/j.1469-1809.1974.tb01947.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1974.tb01947.x)
- Sepúlveda N, Grignard L, Curry J, Mahey L, Bastiaens GJ, Tiono AB, et al. G6PD polymorphisms and hemolysis after antimalarial treatment with low single-dose primaquine: a pooled analysis of six african clinical trials. *Front Genet*. 2021;12:645688. doi: [10.3389/fgene.2021.645688](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.645688)
- Tambe V, Sirsat B, Rajpoot K, Gadeval A, Tekade RK. Pharmacogenomics and drug metabolism. In: *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Considerations: Volume 1 in Advances in Pharmaceutical Product Development and Research*. Elsevier; 2021. doi: [10.1016/B978-0-12-814425-1.00021-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814425-1.00021-8)
- Chamboko CR, Veldman W, Tata RB, Schoeberl B, Tastan Bishop Ö. Human cytochrome P450 1, 2, 3 families as pharmacogenes with emphases on their antimalarial and antituberculosis drugs and prevalent african alleles. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3383. doi: [10.3390/ijms24043383](https://doi.org/10.3390/ijms24043383)
- Austin-Zimmerman I, Wronska M, Wang B, Irizar H, Thygesen JH, Bhat A, et al. The influence of CYP2D6 and CYP2C19 genetic variation on diabetes mellitus risk in people taking antidepressants and antipsychotics. *Genes*. 2021;12(11):1758. doi: [10.3390/genes12111758](https://doi.org/10.3390/genes12111758)
- Ivanov HY, Grigorova D, Lauschke VM, Velinov B, Stoychev K, Kyosovska G, et al. CYP2C19 and CYP2D6 genotypes and metabolizer status distribution in a bulgarian psychiatric cohort. *J Pers Med*. 2022;12(7):1187. doi: [10.3390/jpm12071187](https://doi.org/10.3390/jpm12071187)
- Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev*. 2023;75(4):789-814. doi: [10.1124/pharmrev.122.000810](https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000810)
- McInnes G, Yee SW, Pershad Y, Altman RB. Genomewide association studies in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Amp Ther*. 2021;110(3):637-48. doi: [10.1002/cpt.2349](https://doi.org/10.1002/cpt.2349)
- Kehinde O, Ramsey LB, Gaedigk A, Oni-Orisan A. Advancing CYP2D6 Pharmacogenetics through a Pharmacoequity Lens. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):69-76. doi: [10.1002/cpt.2890](https://doi.org/10.1002/cpt.2890)
- Jafrin S, Naznin NE, Reza MS, Aziz MA, Islam MS. Risk of stroke in CYP2C19 LoF polymorphism carrier coronary artery disease patients undergoing clopidogrel therapy: an ethnicity-based updated meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;90:49-65. doi: [10.1016/j.ejim.2021.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.022)
- Somogyi AA, Athanasos P, White J, Bochner F, Ling W. Buprenorphine maintenance subjects are hyperalgesic and have no antinociceptive response to a very high morphine dose. *Pain Med*. 2020;21(9):2007-8. doi: [10.1093/pm/pnaa067](https://doi.org/10.1093/pm/pnaa067)
- Johnson J, Caudle K, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein C, Scott S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404. doi: [10.1002/cpt.668](https://doi.org/10.1002/cpt.668)
- Guedes A, Gomes CA, Martins S, Cruz R. Pharmacogenomic application in her2-positive breast cancer. *Int J Clin Exp Med Res*. 2021;5(4):490-7. doi: [10.26855/ijcemr.2021.10.011](https://doi.org/10.26855/ijcemr.2021.10.011)
- Vo TN, Chu VS, Nguyen DT, Nguyen VL, Nguyen TV. Evaluating the effect of screening dual HLA-A*31:01 and HLA-B*15:02 alleles by multiplex real-time PCR technique on reducing the risk of Carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Minist Sci Technol Vietnam*. 2023;65(5):36-42. doi: [10.31276/vjst.65\(5\).36-42](https://doi.org/10.31276/vjst.65(5).36-42)
- Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521-32. doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31276-0)
- Widjaja E. Gene panel to guide antiseizure medication prescribing: Does the cost justify the benefits? *Epilepsia*. 2022;63(12):3122-4. doi: [10.1111/epi.17418](https://doi.org/10.1111/epi.17418)
- Jin CD, Kim MH, Guo LZ, Jin E, Shin ES, Ann SH, et al. Pharmacodynamic study of prasugrel or clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome with CYP2C19 genetic variants undergoing percutaneous coronary intervention (PRAISE-GENE trial). *Int J Cardiol*. 2020;305:11-7. doi: [10.1016/j.ijcard.2020.01.058](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.058)
- Zubiar P, Saiz-Rodríguez M, Villalpalos-García G, Navares-Gómez M, Koller D, Abad-Santos F. HCP5 rs2395029 is a rapid and inexpensive alternative to HLA-B*57:01 genotyping to predict abacavir hypersensitivity reaction in Spain. *Pharmacogenet Genomics*. 2021;31(3):53-9. doi: [10.1097/FPC.0000000000000421](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000421)
- Mao L, Zhao W, Li X, Zhang S, Zhou C, Zhou D, et al. Mutation spectrum of EGFR from 21,324 chinese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) successfully tested by multiple methods in a cap-accredited laboratory. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:602726. doi: [10.3389/pore.2021.602726](https://doi.org/10.3389/pore.2021.602726)
- Rucci F, Cigoli MS, Marini V, Fucile C, Mattioli F, Robbiano L, et al. Combined evaluation of genotype and phenotype of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) in the clinical management of patients in chronic therapy with azathioprine. *Drug Metab Pers Ther*. 2019;34(1). doi: [10.1515/dmpt-2018-0037](https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0037)
- Shahrure ZM, Irshaid YM, Mustafa KN, Abujbara MA, Al Shhab M, El-Khateeb MS, et al. SLCO1B1 Gene Polymorphisms (rs2306283 and rs4149056) and Statin-Induced Myopathy in Jordanian Diabetics. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(3):281-8. doi: [10.2174/1574884715666200827105612](https://doi.org/10.2174/1574884715666200827105612)
- Bank S, Andersen PS, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, et al. Genetically determined high activity of IL-12 and IL-18 in ulcerative colitis and TLR5 in Crohns disease were associated with non-response to anti-TNF therapy. *Pharmacogenomics J*. 2017;18(1):87-97. doi: [10.1038/tj.2016.84](https://doi.org/10.1038/tj.2016.84)
- Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649-65. doi: [10.1038/s41569-021-00549-w](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w)
- Kurnat-Thoma E. Educational and ethical considerations for genetic test implementation within health care systems. *Netw Syst Med*. 2020;3(1):58-66. doi: [10.1089/nsm.2019.0010](https://doi.org/10.1089/nsm.2019.0010)
- Rogers SL, Keeling NJ, Giri J, Gonzaludo N, Jones JS, Glogowski E, et al. PARC report: a health-systems focus on reimbursement and patient access to pharmacogenomics testing. *Pharmacogenomics*. 2020;21(11):785-96. doi: [10.2217/pgs-2019-0192](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0192)



Бібліометричний аналіз наукової літератури щодо застосування супозиторіїв під час лікування хворих на рак передміхурової залози

I. В. Бушуєва^{id}*^{A,E,F}, М. В. Парченко^{id}^{A,B,C,D}, О. О. Малюгіна^{id}^{C,E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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

Однією з головних причин смерті в усьому світі нині залишаються онкологічні захворювання. У 2024 році агенцією Всесвітньої організації охорони здоров'я з питань раку та Міжнародним центром з дослідження раку оприлюднено останні статистичні оцінки поширеності цієї патології у світовому масштабі, де зазначено, що серед п'яти найпоширеніших онкопатологій раку передміхурової залози (РПЗ) належить четверте місце. Онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я, відповідно до наказу МОЗ України «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки» від 07.10.2022 року № 1832. Цим обґрунтована доцільність пошуку інформації щодо надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із різними патологіями, зокрема щодо застосування лікарської форми – ректального супозиторія для лікування злоякісних новоутворень передміхурової залози.

Мета роботи – здійснити бібліометричний аналіз та узагальнення відомостей наукової літератури для вивчення прогностичного значення й особливостей призначення супозиторіїв під час лікування РПЗ.

Матеріали і методи. Пошук інформації з порушеної проблеми здійснили в електронній базі даних PubMed за ключовими словами prostate cancer and suppositories та prostate cancer. Для моніторингу й аналізу міжнародних наукових досліджень за допомогою інструментів візуалізації та сучасних метрик цитування SciVal із застосуванням онлайн-платформи вдалося здійснити бібліометричний аналіз. Використавши функціонал програми VOSviewer, побудували й візуалізували бібліометричні мережі.

Результати. Побудовано карту взаємозв'язків між найбільш вживаними ключовими словами, що пов'язані з аналізованими – prostate cancer і prostate cancer and suppositories; у результаті ключові слова згрупували за кластерами за період 1986–2024 рр. Узагальнено кластеризацію найуживаніших ключових слів, що пов'язані з prostate cancer, за цей період. Згідно з результатами бібліографічного аналізу, зацікавленість темою раку передміхурової залози була максимальною у 2014 та 2021 роках.

Висновки. У результаті бібліографічного аналізу встановили, що науковий інтерес до теми лікування хворих на РПЗ не має тенденції до зменшення. Аналіз публікаційної активності за допомогою інструмента візуалізації бібліометричних мереж VOSviewer за ключовим словосполученням prostate cancer дав змогу виявити 14 кластерів. Найбільший кластер присвячений сучасним методам лікування РПЗ, дослідженням перебудови генів, таргетній терапії, канцерогенезу.

Ключові слова: бібліометричний аналіз, рак передміхурової залози, онкотерапія, лікарські препарати, кластеризація, лікарська форма, супозиторії.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 297-304

Bibliometric analysis of scientific literature on the use of suppositories in the treatment of prostate cancer patients

I. V. Bushuieva, M. V. Parchenko, O. O. Maliuhina

Nowadays, cancer remains one of the main causes of death worldwide. Statistical data from various literary sources indicate that more than 130,000 people in Ukraine receive this diagnosis as a sentence every year. Cancer can affect any organs of the human body and, over time, the entire organism. In 2024, the agency of the World Health Organization on cancer and the International Agency of Cancer Research published the latest statistical estimates of this pathology in a global format, where prostate cancer is among the five most common oncological pathologies and takes the fourth place. Oncological diseases are one of the priority areas of healthcare development in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1832 dated 07.10.2022 "On Approval of Priority Areas of Healthcare Development for 2023–2025". It was this fact that determined the choice of the direction of this research in the matter of finding information on the provision of pharmaceutical care, namely the use of a drug – a rectal suppository for the treatment of prostate cancer.

ARTICLE INFO



UDC 615.454.2:616.65-006.6-085]:82-96
DOI: [10.14739/2409-2932.2024.3.308709](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.308709)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):297-304

Keywords: bibliometric analysis, prostate cancer, oncotherapy, drugs, clustering, medicinal form, suppositories.

*E-mail: valery999@ukr.net

Received: 29.07.2024 // Revised: 30.08.2024 // Accepted: 03.09.2024

The aim of the work is to carry out a bibliometric analysis and further generalize the data of the scientific literature to study the prognostic value and features of the prescription of suppositories in the treatment of prostate cancer.

Materials and methods. The data search was conducted in the PubMed electronic database using the following key terms: “prostate cancer and suppositories”, “prostate cancer”. To monitor and analyze international scientific research, with the help of visualization tools and modern SciVal citation metrics using the online platform, bibliometric analysis can be performed. Using the VOSviewer functional program, bibliometric networks were constructed and visualized.

Results. A map of the relationships between the most used keywords on the topics of “prostate cancer” and “prostate cancer and suppositories”, grouped into clusters for the period from 1986 to 2024, was built. The clustering of the most used keywords on the subject of “prostate cancer” for the specified period is summarized. According to the bibliographic analysis, interest in the above topic was highest in 2014 and 2021.

Conclusions. According to the bibliographic analysis, the interest in the subject of the patients' treatment with prostate cancer disease continues to grow from 1998 up to the present. The analysis of publication activity using the visualization tool of bibliometric networks VOSviewer for the period from 2014 to 2024 for the key words “prostate cancer” has shown the presence of 14 clusters. The largest cluster is devoted to modern methods of prostate cancer treatment, studies of gene rearrangement, target therapy, carcinogenesis.

Keywords: bibliometric analysis, prostate cancer, oncology, drugs, clustering, medicinal form, suppositories.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):297-304

Однією з головних причин смерті в усьому світі нині залишаються онкологічні захворювання. За статистичними даними, в Україні у понад 130 тис. людей щороку діагностують онкопатологію [1].

У 2024 році агенцією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, WHO) з питань раку та Міжнародним центром з дослідження раку (IARC) оприлюднено останні статистичні оцінки поширеності цієї патології у світовому масштабі, де зазначено, що серед п'яти найпоширеніших онкопатологій раку передміхурової залози (РПЗ) належить четверте місце. У 2022 році в усьому світі рак легенів був найпоширенішим видом – 2,5 млн нових випадків, що становить 12,4 % від загальної кількості нових випадків раку; на другому місці – рак молочної залози у жінок (2,3 млн випадків, 11,6 %), далі – коло-ректальний рак (1,9 млн випадків, 9,6 %), рак простати (1,5 млн випадків, 7,3 %) і рак шлунка (970 тис. випадків, 4,9 %) [2,3]. Нині РПЗ у багатьох країнах світу є одним із найчастіших злویкисних новоутворень (ЗН) у чоловіків. Щорічно у світі реєструють щонайменше 800 000 нових випадків раку простати.

Фахівці Міжнародного центру з дослідження раку прогнозують, що у 2050 році буде зареєстровано понад 35 млн нових випадків раку, і це на 77 % більше, ніж у 2022 році (зареєстровано 20 млн випадків) [4]. За прогнозами вчених, у 2028 році в США буде діагностовано понад 240 000 нових випадків раку простати та понад 35 000 смертельних випадків, що становить 11 % від усіх випадків ЗН.

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України оприлюднило проект Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 року» [5], який розроблено для вдосконалення діяльності держави щодо поступового зниження захворюваності та смертності, спричиненої онкологічними захворюваннями, покращення якості життя пацієнтів, забезпечення створення системи надання доступних високоякісних медико-фармацевтичних послуг в Україні, вирішення системних проблем у цій сфері. Онкологічні захворювання належать до

пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до Наказу МОЗ України «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки» від 07.10.2022 року № 1832 [6].

Переважну кількість лікарських засобів для профілактики та лікування цієї патології нині виробляють за кордоном. Вітчизняні засоби містять діючі речовини, виробником яких також є інші країни, здебільшого Китай. Наведені фактори спричиняють високу вартість таких лікарських засобів і зменшують їхню фармацевтичну доступність. Цим обґрунтована доцільність пошуку інформації щодо надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із різними патологіями, зокрема щодо застосування лікарської форми – ректального супозиторія для лікування ЗН передміхурової залози.

Мета роботи

Здійснити бібліометричний аналіз та узагальнення відомостей наукової літератури для вивчення прогностичного значення й особливостей призначення супозиторіїв під час лікування РПЗ.

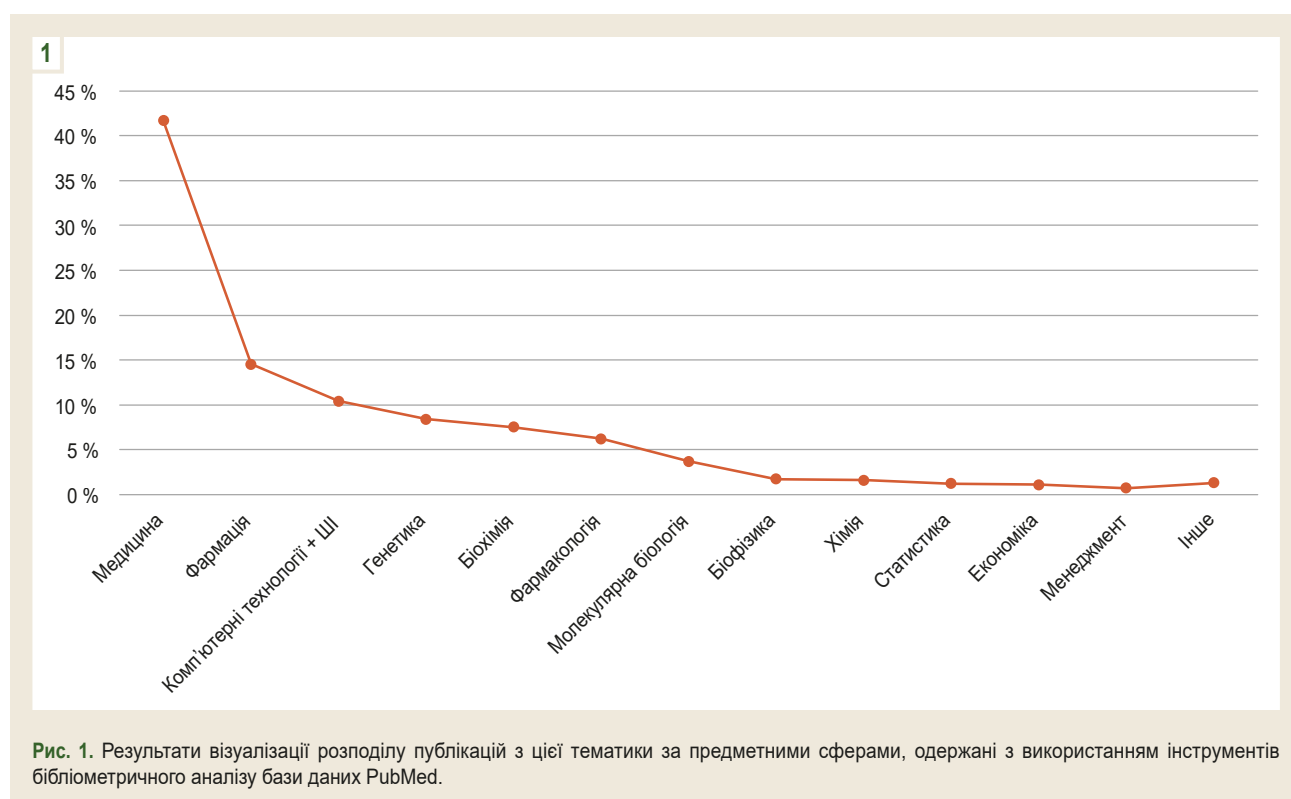
Матеріали і методи дослідження

Застосування інструментарію програми VOSviewer для аналізу взаємозв'язків дає змогу побудувати карти й візуалізувати взаємні зв'язки між різними аспектами, що наведені в публікаціях, проіндексованих в певній базі даних. Його використання актуальне для науковців, оскільки цей інструмент дає змогу автоматизувати процес відстеження цитування певних статей, що опубліковані в наукових виданнях, а також визначити тематичне спрямування публікацій, ключових слів і взаємозв'язок авторів із різних країн [7,8].

Під час дослідження пошук даних здійснили в електронній базі даних PubMed за ключовими словами prostate cancer and suppositories та prostate cancer. Для моніторингу й аналізу міжнародних наукових досліджень за допомогою інструментів візуалізації та сучасних метрик цитування SciVal із застосуванням онлайн-платформи

Таблиця 1. Публікації за запитом prostate cancer, проіндексовані у базі PubMed, за період з 2014 до 2024 року

Рік	Огляди	Систематичні огляди	Клінічні дослідження	Рандомізовані клінічні дослідження	Метааналізи	Книги та документи	Загалом
2014	976	136	450	259	158	0	867
2015	884	119	433	277	134	2	844
2016	911	124	422	241	141	1	804
2017	886	151	418	239	136	0	793
2018	791	184	370	216	175	2	761
2019	744	195	382	214	169	0	765
2020	770	244	392	228	192	1	812
2021	814	257	389	229	191	0	809
2022	814	214	334	208	197	0	739
2023	790	212	301	201	188	0	690
2024	381	105	149	104	88	0	341
Загалом	8761	1941	4040	2416	1769	6	8225



вдалося здійснити бібліометричний аналіз. Використавши функціонал програми VOSviewer, побудували й візуалізували бібліометричні мережі. Загальна кількість джерел, які проаналізували, – 1606. Дослідження передбачало кілька етапів.

Результати

Під час бібліометричного аналізу відібрано 1606 наукових джерел у базі даних PubMed за ключовим словосполученням prostate cancer. Їх можна структурувати як 14

предметних сфер, переважна більшість яких належить до медицини, біохімії, генетики, фармації, фармакології, менеджменту, економіки, штучного інтелекту (ШІ), молекулярної біології, біофізики, хімії, статистики, комп'ютерних технологій + штучного інтелекту тощо (рис. 1).

Наступний етап роботи – аналіз публікацій за запитом prostate cancer, що проіндексовані у базі PubMed за період з 2014 до 2024 року (табл. 1). Фільтрування за афіліацією показало, що найбільша кількість публікацій припадає на 2014–2015 рр.

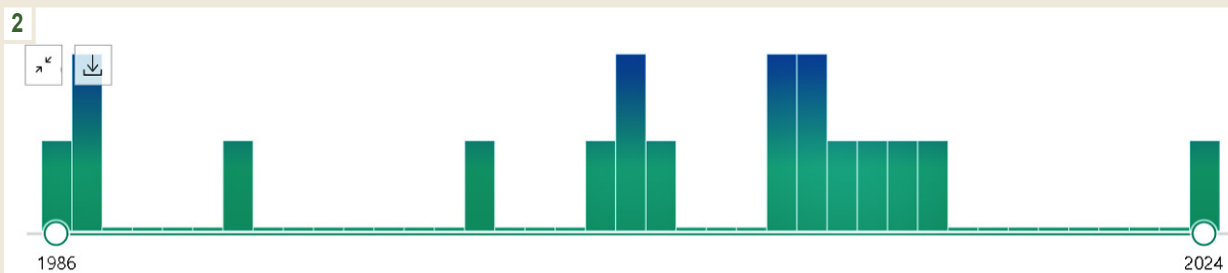


Рис. 2. Хронологія виходу публікацій за запитом prostate cancer AND suppositories, проіндексованих у базі PubMed, за період з 1986 до 2024 року.

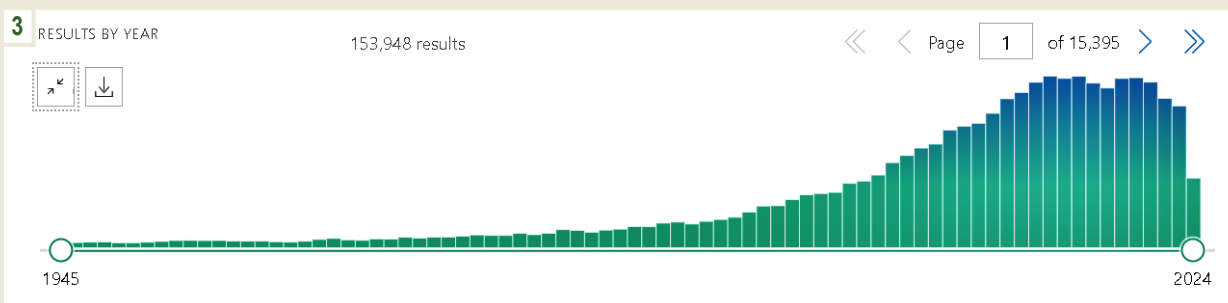


Рис. 3. Динаміка публікацій, проіндексованих в електронній базі даних PubMed, за запитом prostate cancer.

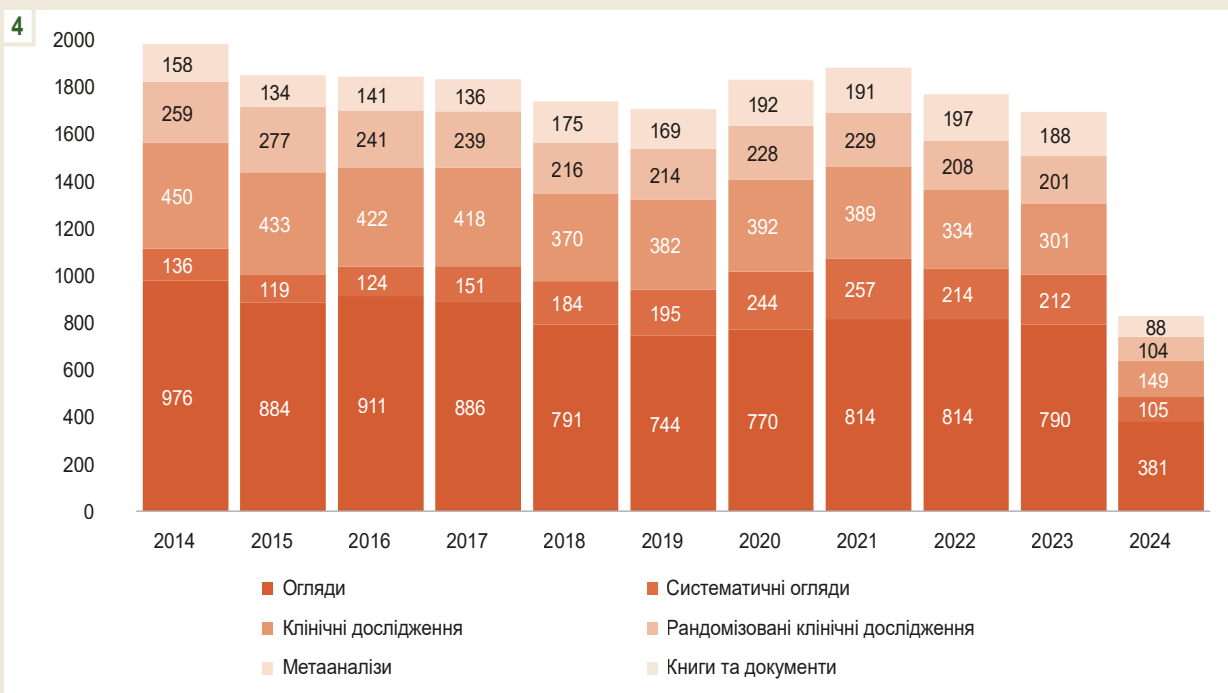


Рис. 4. Динаміка публікацій за запитом prostate cancer, проіндексованих у базі PubMed, за період з 2014 до 2024 року.

На наступному етапі дослідження під час аналізу наукових публікацій за цією проблемою з найбільшої медичної електронної бази даних PubMed за запитом prostate cancer and suppositories встановлено, що за майже 40 років (станом на 02.07.2024 року) опубліковано лише 18 статей, перші статті датовані 1986 роком. Помітне збільшення кількості публікацій зафіксовано в 1987, 2005 році та у період 2010–2011 рр. (рис. 2).

Обговорення

Під час дослідження проаналізували бібліометричні дані публікацій, що проіндексовані в найбільшій медичній базі PubMed за запитом prostate cancer. Встановили, що перші статті з цієї теми датовані 1945 роком, а кількість публікацій станом на 02.07.2024 р. становить 153 948 статей. У результаті аналізу виявили помітне і стабільне зростання кількості публікацій з цієї теми (рис. 3).

5



Рис. 5. Динаміка публікацій за запитом prostate cancer, проіндексованих у базі PubMed як книги та документи (Books and Documents), за період з 2014 до 2024 року.

6

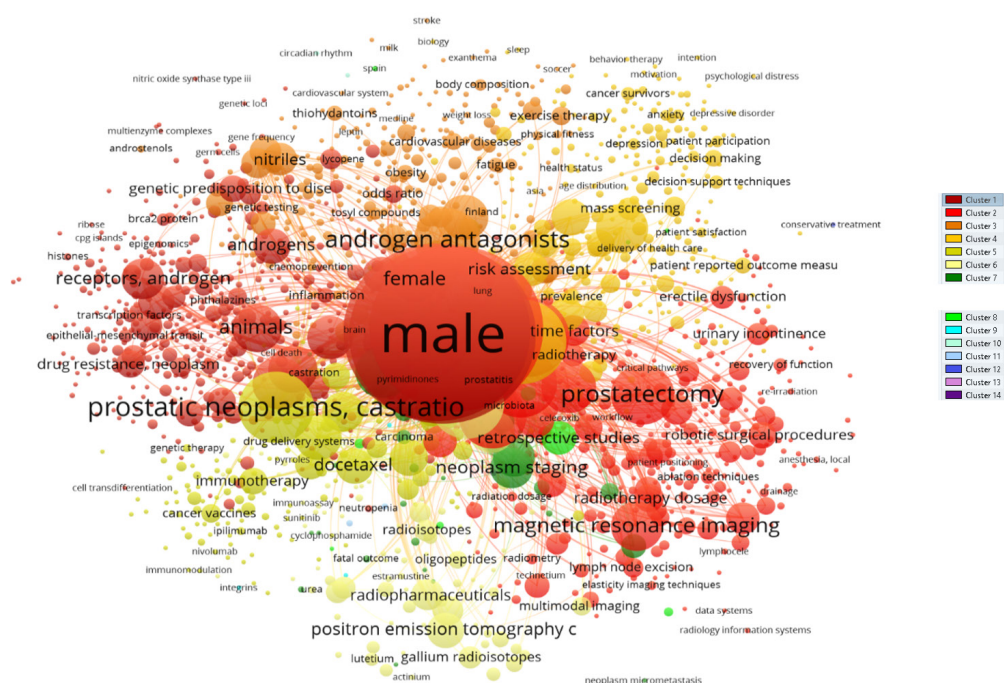


Рис. 6. Карта взаємозв'язків між найуживанішими ключовими словами за тематикою prostate cancer, що згруповані за кластерами, за період з 2014 до 2024 року (розроблено авторами у результаті аналізу бази даних PubMed).

За останні 10 років (2014–2024 рр.) опубліковано більше ніж 18 тис. праць. Визначено категорійність публікацій за видом: огляди, клінічні дослідження, метааналізи, систематичні огляди, рандомізовані клінічні дослідження, книги та документи (рис. 4).

Кількість публікацій, що визначені у базі PubMed як книги та документи (Books and Documents), у період з 2014 до 2024 рр. – 6, зокрема у 2015 році – 2; у 2016 – 1; у 2018 – 2, у 2020 році – 1 (рис. 5).

З використанням функціоналу програми VOSviewer отримано бібліометричну карту взаємозв'язків публікацій за період за запитом prostate cancer, що проіндексовані в базі PubMed, за період з 2014 до 2024 року. Як одиницю аналізу застосували Medical Subject Headings / MeSH

keywords (ключові слова медичних предметних рубрик). Це дало змогу одержати карту, яка включала 1606 ключових слів (рис. 6).

За допомогою VOSviewer ключові слова поділили на 14 кластерів за методом щільності зв'язків (табл. 2, рис. 7).

Використавши функціонал програми VOSviewer, одержали також бібліометричну карту взаємозв'язків публікацій за період з 1986 до 2024 року. Як одиницю аналізу використали Medical Subject Headings / MeSH keywords (ключові слова медичних предметних рубрик). Ключові слова за допомогою VOSviewer поділили на 8 кластерів за методом щільності зв'язків (табл. 3). У результаті отримали карту взаємозв'язків, що включала 113 ключових слів (рис. 8).

Таблиця 2. Кластеризація публікацій за запитом prostate cancer, проіндексованих у базі PubMed, за період з 2014 до 2024 року

Кластер, кількість (n) ключових слів	Колір	Кластер, кількість (n) ключових слів	Колір
Кластер 1, n = 422	Темно-червоний	Кластер 8, n = 11	Яскраво-зелений
Кластер 2, n = 338	Червоний	Кластер 9, n = 3	Яскраво-блакитний
Кластер 3, n = 277	Темно-помаранчевий	Кластер 10, n = 2	Зеленувато-блакитний
Кластер 4, n = 261	Яскраво-жовтий	Кластер 11, n = 2	Блакитний
Кластер 5, n = 159	Темно-жовтий	Кластер 12, n = 1	Синій
Кластер 6, n = 95	Світло-жовтий	Кластер 13, n = 1	Світло-бузковий
Кластер 7, n = 33	Темно-зелений	Кластер 14, n = 1	Фіолетовий

Таблиця 3. Кластеризація публікацій за запитом prostate cancer and suppositories у публікаціях, проіндексованих у базі PubMed, за період з 2014 до 2024 року

Кластер, кількість (n) ключових слів	Колір	Ключові слова в кластері (мовою запиту)
Кластер 1, n = 22	Червоний	analgesia, patient-controlled; analgesics, opioid; anesthesia recovery period; atropa belladonna; atropine; drug therapy, combination; incidence; laparoscopy; length of stay; morphine; muscarinic antagonists; opium; pain, postoperative; phytotherapy; plant extracts; plant preparations; postoperative period; preoperative care; prostatectomy; robotic; scopolamine
Кластер 2, n = 19	Помаранчевий	analgesia; analgesics; anesthesia, local; anesthetics, local; anti-inflammatory agents; biopsy; biopsy, needle; cost and cost analysis; diclofenac; gels; lidocaine; pain; pain measurement; patient acceptance of health care; patient satisfaction; premedication; propofol; prostate; ultrasonography, interventional
Кластер 3, n = 17	Жовтий	acute disease; administration, rectal; aged, 80 and over; aminosalicylic acids; case-control studies; hyaluronic acid; kaplan-meier estimate; medication adherence; mesalamine; multivariate analysis; proctitis; prospective studies; radiation-protective agents; random allocation; risk assessment; risk factors; time factors
Кластер 4, n = 16	Зелений	adult; aged; bleomycin; clinical trials as topic; female; fluorouracil; humans; kidney neoplasms; male; middle aged; peplomycin prostatic neoplasms; suppositories; tegafur urinary bladder; urinary bladder neoplasms, statistics
Кластер 5, n = 15	Блакитний	administration, topical; anti-inflammatory agents; beclomethasone; butyrates; chronic disease; enema; follow-up studies; gastrointestinal hemorrhage; italy; metformin; statistics, odds ratio; radiation injuries; rectal diseases; treatment outcome; white people
Кластер 6, n = 13	Синій	adenocarcinoma; adrenergic alpha-antagonists; alprostadil; equipment and supplies; erectile dysfunction; injections; Papaverine; phentolamine; phosphodiesterase 5 inhibitors; statistics, radiotherapy; ultrasonic therapy; vasodilator agents; vibration
Кластер 7, n = 9	Фіолетовий	anti-ulcer agents; chi-square distribution; double-blind method; glycerol; misoprostol; placebos; rectum; statistics, nonparametric; ultrasonography
Кластер 8, n = 2	Рожевий	bone neoplasms; methadone

Згідно з результатами бібліографічного аналізу, піки наукового інтересу до цієї теми зафіксовано у 2014 та 2021 роках.

Перший кластер (червоний) містив найбільшу кількість пов'язаних ключових слів (22 MeSH keywords) та об'єднував публікації, що присвячені сучасним методам лікування РПЗ, знеболюванню, до- і післяопераційному догляду. Другий кластер (помаранчевий) складається з публікацій (19 MeSH keywords), присвячених передусім лікарській терапії, де наведені такі ключові слова: аналгезія, анальгетики, анестезія місцева, анестетики місцеві, протизапальні засоби, вартість і аналіз витрат, диклофенак, гелі, лідокаїн, прийняття пацієнтом медичної допомоги, задоволеність пацієнтів. Третій кластер

(жовтий) складається з публікацій (17 MeSH keywords), де висвітлено дослідження випадок-контроль, надана оцінка за Капланом–Меєром, вивчено питання щодо дотримання комплаєнсу, проведено багатофакторний аналіз захворювання, здійснено аналіз проспективних досліджень, оцінювання ризику, факторів ризику, вплив чинників часу. Четвертий (зелений), п'ятий (блакитний), шостий (синій) і сьомий (фіолетовий) кластери включали 16, 15, 13 і 9 ключових слів (MeSH keywords) відповідно; у цих працях вивчали супутні захворювання та статистику онкопатології – РПЗ. Восьмий (рожевий) кластер включав найменшу кількість ключових слів (2 MeSH keywords) і представлений публікаціями, у яких автори описували нові ЗН.

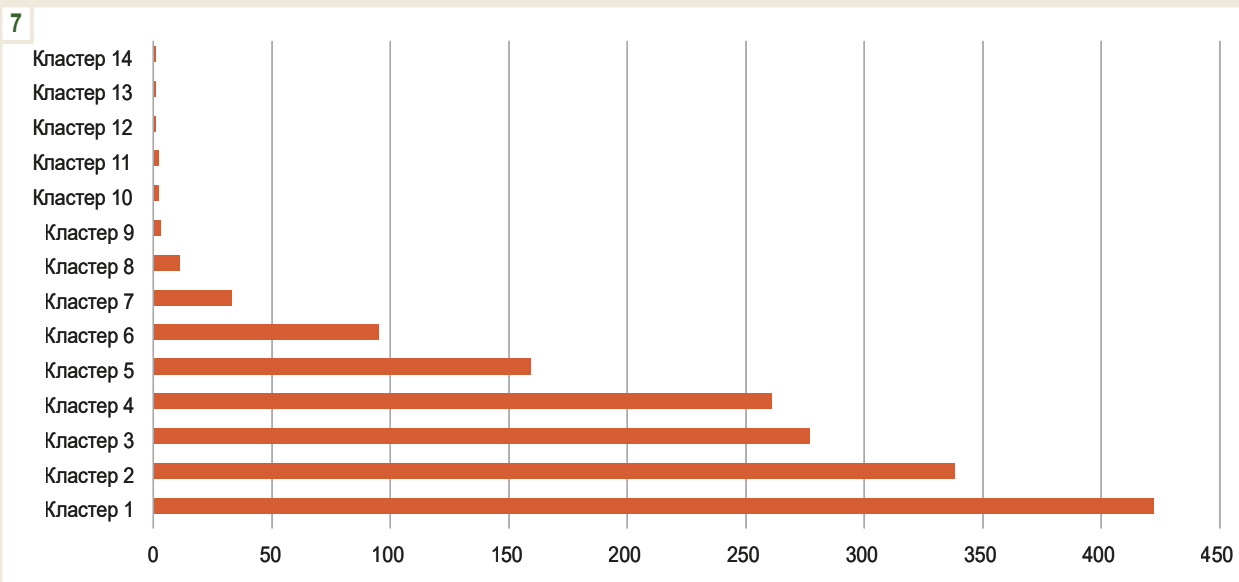


Рис. 7. Поділені на кластери найуживаніші ключові слова у статтях, що проіндексовані в базі даних PubMed, за тематикою prostate cancer за період з 2014 до 2024 року.

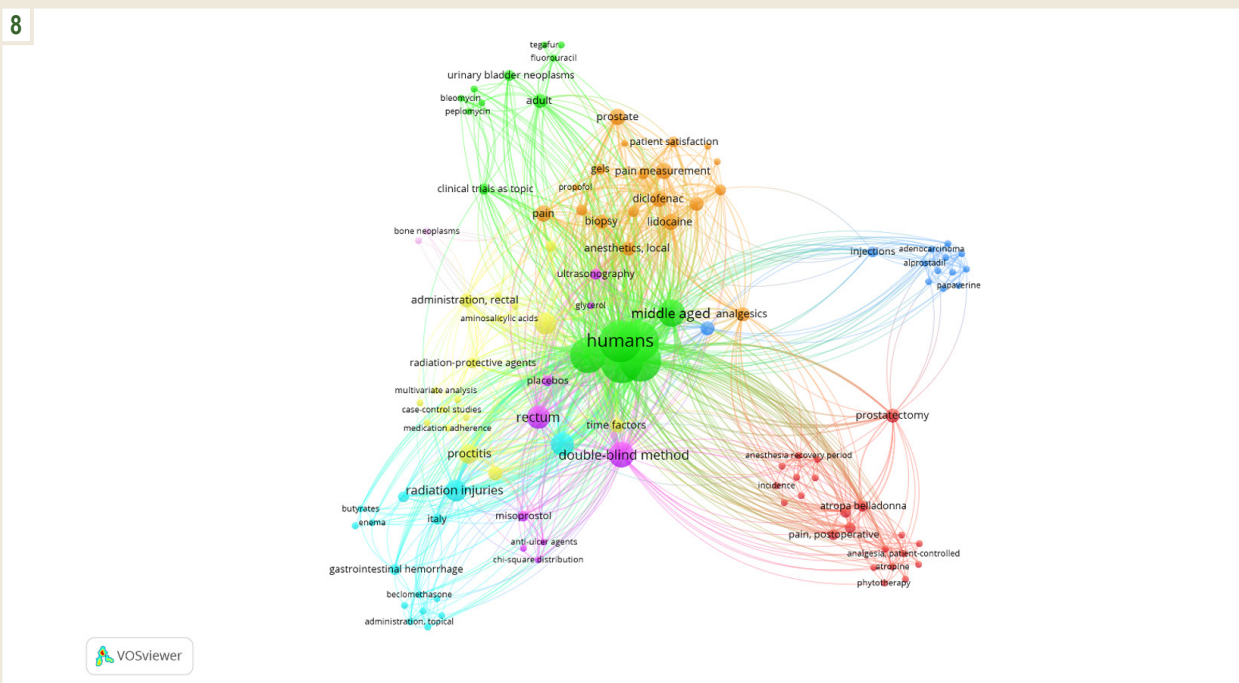


Рис. 8. Карта взаємозв'язків між найуживанішими ключовими словами за тематикою prostate cancer And suppositories, що згруповані за кластерами, за період з 1986 до 2024 року (розроблено авторами у результаті аналізу бази даних PubMed).

Висновки

1. За даними бібліографічного аналізу, науковий інтерес до теми лікування хворих на РПЗ зростає від 2014 року і до сьогодні з коливанням $\pm 20\%$ (max = 867 – 2014; min = 690 – 2023). Отримані дані за 2024 рік не враховували. Найбільш активно цим питанням займаються вчені із США, Китаю, Німеччини, Великої Британії, Індії.
2. Аналіз публікаційної активності за допомогою інструмента візуалізації бібліометричних мереж VOSviewer

за період з 2014 до 2024 року за ключовим словосполученням prostate cancer дав змогу визначити 12 кластерів, що містили 1606 наукових статей. Найбільший кластер присвячений сучасним методам лікування РПЗ, дослідженням перебудови генів, таргетній терапії, канцерогенезу. Ключові слова за тематикою prostate cancer and suppositories структуровані у 8 кластерів, що містять 113 одиниць. Тільки четвертий кластер включає інформацію щодо згадування у наукових джерелах лікарських засобів у формі супозиторіїв для лікування та профілактики РПЗ.

3. Результати кластеризації обґрунтовують доцільність розроблення нового лікарського препарату протирадикальної дії у формі супозиторіїв, а також дають змогу сформулювати структуру факторів, що впливають на призначення специфічних лікарських засобів під час лікування РПЗ.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження, що здійснили, є підґрунтям для наступного фармакоекономічного аналізу схеми терапії з введенням потенційної лікарської форми – ректального супозиторія для лікування злоякісних новоутворень передміхурової залози.

Фінансування

Дослідження здійснено у рамках спільної науково-дослідної роботи фармацевтичних кафедр Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Подяки

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати їх результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

Парченко М. В., аспірант каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7380-040X

Малюгіна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4909-4250

Information about authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Parchenko M. V., graduate student of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Maliuhina O. O., PhD, Associate Professor IHE of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2023;24. Ukrainian. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24
2. Shtuchnyi intelekt v diahnozytsi raku [Artificial intelligence in cancer diagnosis]. Medikom.ua. 2023 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://medikom.ua/iskusstvennyj-intelekt-v-diaagnostike-raka>
3. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. VOOZ prohnozuie zrostannia zakhvoriuvanosti na rak. Yak znyztyt ryzyk roz-

vytku onkoneduhy? [WHO predicts an increase in the incidence of cancer. How to reduce the risk of developing cancer?]. Phc.org.ua. 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://phc.org.ua/news/vooz-prohnozue-zrostannya-zakhvoriuvanosti-na-rak-yak-znizyti-ryzyk-rozvitku-onkonedugi>

4. Poia A. Do 2050 roku kilkist vypadkiv raku u sviti zroste na 77% – VOOZ [By 2050, the number of cancer cases in the world will increase by 77% – WHO]. Ukrainska Pravda; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://life.pravda.com.ua/health/2024/02/01/259202>
5. Cabinet of Ministers of Ukraine. Pro zatverdzhennia Natsionalnoi stratehii kontroliu onkolohichnykh zakhvoriuvan do 2030 roku (Proiekt) [On approval of the National Cancer Control Strategy until 2030 (Project)]. 2021 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <http://surl.li/jjdlnn>
6. Ministry of Health of Ukraine. [On the approval of priority areas of development of the health care sector for 2023-2025. Order dated 2022 Oct 7, No. 1832] [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 2]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>
7. Shkola I, Andriichuk M, Petruniuk A. [Using VOSviewer to analyze articles, indexing in pubmed database, about emerging infections]. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;134(4):53-61. Ukrainian. doi: 10.32345/USMJ.4(134).2022.53-61
8. Moskalenko YV, Kurochkin AV. [Bibliometric analysis of scientific literature on biopsy of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer]. Bukovynskiy medychniy visnyk. 2022;26(3):84-90. Ukrainian. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.14