



# DFT analysis of the [3 + 2] heterocyclization reaction of ((1,2,4-triazole(1,3,4-oxadiazole)-3(2)-yl)methyl)thiopyrimidines

Yu. V. Karpenko \*

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

The article examines the mechanisms of the heterocyclization reaction using density functional theory (DFT) methods. A quantum-chemical analysis of the starting compounds, transition states, and products was conducted, with energy barriers and key reaction stages identified. Particular attention was given to the influence of electronic and steric effects on the stability of the resulting heterocycles. The application of solvent models (PCM) allowed for more realistic simulation of reaction conditions. The study's findings provide a deeper understanding of chemical transformations in heterocyclic systems and can be utilized to optimize synthetic methods in medicine, agrochemistry, and materials science.

**The aim of this work** is to perform a DFT analysis of the heterocyclization reaction of ((1,2,4-triazole(1,3,4-oxadiazole)-3(2)-yl)methyl)thiopyrimidines and to evaluate the stability of the transition states, as well as the influence of substituents on the activation energy.

**Materials and methods.**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Bruker AC-500 spectrometer (500 MHz and 125 MHz, respectively) in  $\text{DMSO-d}_6$ , using TMS as the internal standard (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA). LC-MS analysis was performed using an Agilent 1260 Infinity HPLC System equipped with a diode-array detector and proton ionization. Elemental analysis (C, H, N, S) was conducted on an ELEMENTAR vario EL cube, with sulfanilamide as the standard. Melting points were determined using the capillary method on a Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100 (SRS, USA). The reagents were sourced from Sigma-Aldrich (Merck). All calculations were performed using the molecular visualization program GaussView 5.0.8 and the Gaussian 09 Rev E.01 software package.

**Results.** This article presents the results of a study on the mechanisms of [3 + 2] and [4 + 1] heterocyclization for the synthesis of 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives. The reaction stages are analyzed in detail, including the formation of intermediates and cyclization, culminating in aromatization and the formation of stable heterocyclic structures. Thermodynamic analysis was conducted using the Gaussian 09 software package, incorporating calculations of enthalpy, entropy, and Gibbs free energy in both the gas phase and ethanol medium. The resulting energy profiles illustrate the key stages of the reactions and define the temperature conditions required for their execution. Special attention is given to the role of the solvent and other factors influencing process efficiency.

**Conclusions.** The DFT analysis revealed that the [3 + 2] heterocyclization reaction for forming the 1,2,4-triazole ring proceeds through several sequential stages, with the cyclization stage being the most energy-intensive. The obtained thermodynamic parameters confirm the feasibility of the reaction at temperatures above 85 °C in the gas phase and 78 °C in ethanol solution. The heterocyclization mechanism involves a nucleophilic attack by the amino group of hydrazide, thiol-thiourea tautomerism, ring closure, and structure aromatization. The most significant energy transitions are associated with the activation of the thiourea group and the formation of a new heterocyclic bond.

**Keywords:** 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, DFT-analysis of the reaction, [3 + 2] heterocyclization, [4 + 1] heterocyclization.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.** 2025;18(1):5-11

## DFT-аналіз реакції [3 + 2] гетероциклізації ((1,2,4-тріазол(1,3,4-оксадіазол)-3(2)-іл)метил)тіопіримідинів

Ю. В. Карпенко

Розглянуто механізми реакції гетероциклізації за допомогою методів теорії функціоналу густини (DFT). Здійснили квантово-хімічний аналіз вихідних сполук, перехідних станів і продуктів, визначили енергетичні бар'єри та ключові стадії реакції. Особливу увагу приділили впливу електронних і стеричних ефектів на стабільність утворених гетероциклів. Застосування моделей розчинника (PCM) забезпечило більш реалістичне моделювання умов реакції. Результати дослідження сприяють детальнішому розумінню хімічних перетворень у гетероциклічних системах і можуть бути використані для оптимізації синтетичних методик у медицині, агрохімії та матеріалознавстві.

**Мета роботи** – здійснити DFT-аналіз реакції гетероциклізації ((1,2,4-тріазол(1,3,4-оксадіазол)-3(2)-іл)метил)тіопіримідинів, оцінити стабільність перехідних станів і вплив замісників на енергію активації.

**Матеріали і методи.** Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  записували на спектрометрі Bruker AC-500 (500 МГц і 125 МГц відповідно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , використовуючи ТМС як внутрішній стандарт (Agilent Technologies, Санта-Клара, Каліфорнія, США). Аналіз LC-MS здійснили на системі HPLC Agilent 1260 Infinity з діодним детектором, використали протонну іонізацію. Елементний аналіз (C, H, N, S) вико-

### ARTICLE INFO



UDC 547.792:793.4:854.83.057:544.18  
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.321480

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.** 2025;18(1):5-11

**Keywords:** 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, DFT-analysis of the reaction, [3 + 2] heterocyclization, [4 + 1] heterocyclization.

\*E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Received: 20.12.2024 // Revised: 23.01.2025 // Accepted: 24.01.2025

нали на ELEMENTAR vario EL cube із сульфаниламідом як стандартом. Температуру плавлення визначали капілярним методом на апараті Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100 (SRS, США). Реагенти придбано у Sigma-Aldrich (Merck). Усі обрахунки здійснили за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Gauss-View 5.0.8 і програмного пакета Gaussian 09 Revesio-A.02-SMP.

**Результати.** Наведено результати дослідження механізмів [3 + 2] і [4 + 1] гетероциклізації для синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-оксадіазолу. Детально розглянуто стадії реакції, включаючи утворення проміжних продуктів і циклізацію, що завершується ароматизацією та утворенням стабільних гетероциклічних структур. Виконали термодинамічний аналіз за допомогою програмного пакета Gaussian 09, зокрема обчислення ентальпії, ентропії та енергії Гіббса в газовій фазі й етанольному середовищі. Отримані енергетичні профілі ілюструють ключові етапи реакцій і визначають температурні умови їхньої реалізації. Особливу увагу приділено ролі розчинника та інших факторів, що впливають на ефективність процесів.

**Висновки.** Результати DFT-аналізу показали: реакція [3 + 2] гетероциклізації для утворення 1,2,4-тріазольного кільця проходить через кілька послідовних стадій, найбільш енергомісткий – етап циклізації. Отримані термодинамічні параметри підтверджують можливість проведення реакції за температури вище ніж 85 °C у газовій фазі та 78 °C у розчині етанолу. Механізм гетероциклізації включає нуклеофільну атаку аміногрупи гідразиду, тиол-тіокарбамідну таутомерію, замикання кільця й ароматизацію структури. Найважливіші енергетичні переходи пов'язані з активацією тіокарбамідної групи й утворенням нового гетероциклічного зв'язку.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, 1,3,4-оксадіазол, DFT-аналіз реакції, [3+2] гетероциклізація, [4+1] гетероциклізація.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 5-11**

Density Functional Theory (DFT) analysis of heterocyclization reactions enables the investigation of reaction mechanisms, energy barriers, transition states, and the stability of the resulting products. This approach relies on quantum mechanical calculations to provide insights into the electronic processes within chemical systems. In heterocyclization reactions, such as the formation of triazoles or pyrimidines, DFT allows for the evaluation of transition state stability and the influence of substituents on activation energy. This information is invaluable for designing efficient synthetic pathways and predicting reaction outcomes [1].

Heterocyclization reactions are fundamental processes in modern organic chemistry, enabling the synthesis of structurally complex heterocyclic compounds that find extensive application across various scientific and industrial fields. Heterocycles play a critical role in pharmaceuticals, agrochemistry, and materials science, serving as structural components of numerous biologically active substances, catalysts, and functional materials. Given the significance of these compounds, optimizing synthesis conditions and elucidating the reaction mechanisms underlying heterocyclization represent pressing challenges in contemporary chemistry.

DFT is a powerful tool for investigating reaction mechanisms, enabling the evaluation of energy parameters, transition states, and reaction pathways. This method not only allows for the prediction of chemical transformation outcomes but also provides deeper insights into the nature of electronic interactions that govern the course of a reaction. The application of DFT is particularly valuable in the study of heterocyclization, as these reactions are often accompanied by complex electronic and steric effects that are difficult to analyze using experimental methods alone.

This study presents a comprehensive DFT analysis of a heterocyclization reaction, focusing on identifying key energy barriers, characterizing transition states, and investigating the electronic properties of intermediates and final products. The calculations were performed with consideration of solvent effects, enabling the modeling of more realistic

reaction conditions. The obtained results not only enhance the understanding of heterocyclization mechanisms but also provide a scientific foundation for the rational design of synthetic methods and the prediction of properties of the resulting compounds.

Thus, this work not only expands theoretical understanding of chemical transformations in heterocyclic systems but also holds practical significance for the development of applied fields such as the creation of new medicines, agrochemicals, and functional materials.

### Aim

The aim of this work is to perform a DFT analysis of the heterocyclization reaction of ((1,2,4-triazole(1,3,4-oxadiazol)-3(2)-yl)methyl)thiopyrimidines and to evaluate the stability of the transition states, as well as the influence of substituents on the activation energy.

### Materials and methods

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker AC-500 spectrometer (500 and 125 MHz, respectively) in DMSO-d<sub>6</sub>, using TMS as the internal standard (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA). LC-MS analysis was performed on an Agilent 1260 Infinity HPLC System with a diode-array detector using proton ionization. Elemental analysis (C, H, N, S) was carried out on an ELEMENTAR vario EL cube, with sulfanilamide as the standard. Melting points were determined using the capillary method in a Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100 (SRS, USA). The used reagents were purchased from Sigma-Aldrich (Merck).

The compounds were synthesized using a known method [2,3], and the constants obtained corresponded to the literature data.

*Preparation of 4-methyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol 1.3 (general methods).* A mixture of 10 mmol of 2-(pyrimidin-2-ylthio)acetohydrazide, 10 mmol of sodium hydroxide, and 50 mL of purified water is boiled

Table 1. Calculated thermochemical values using Gaussian for the [3 + 2] heterocyclization of 1,2,4-triazole

Parameter, units of measurement	Compound 1.1	Compound 1.2	Compound TS1	Compound 1.3
Gas				
E (Thermal), kJ/mol	454.67528	134.9591	616.88896	523.76986
S, kJ/mol-kelvin	459.34462·10 <sup>-3</sup>	260.5795·10 <sup>-3</sup>	558.92801·10 <sup>-3</sup>	720.83008·10 <sup>-3</sup>
E <sub>0</sub> + H <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3857.0019694	-2221.287382	-6072.04358126	-5753.9529980
E <sub>0</sub> + G <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3857.2202194	-2221.411191	-6072.30914811	-5754.1886325
Ethanol				
E (Thermal), kJ/mol	425.21992	139.8753	616.41198x'	490.02171
S, kJ/mol-kelvin	478.87135·10 <sup>-3</sup>	305.0764·10 <sup>-3</sup>	563.53459·10 <sup>-3</sup>	720.84815·10 <sup>-3</sup>
E <sub>0</sub> + H <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3873.1564562	-2221.306327	-6072.16739419	-5774.8174387
E <sub>0</sub> + G <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3873.3839863	-2221.451282	-6072.43514508	-5775.0644286

for 2 hours. After complete cooling, 2 mL of concentrated acetic acid is added to the filtrate. The formed precipitate is filtered and washed with purified water. For analysis, the product is purified by recrystallization from DMF. The final product appears as a light yellow powder, soluble in aqueous solutions of alkali, DMF, and 1,4-dioxane.

*4-Methyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (1.3)*. Yield 72 %, light yellow powder, mp 266 °C (DMF). <sup>1</sup>H NMR, δ, ppm. (J, Hz): 3,55 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 4,43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 7,19 (t, J = 4,4 Hz, 1H, Ar), 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 2H, Ar), 12,83 (s, 1H, -SH). Mass spectrum, m/z (I<sub>rel</sub>, %) 240 [M+H]<sup>+</sup> (100). Anal. calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C: 40.15 %; H: 3.79 %; N: 29.26 %; S: 26.79 %; Found: C: 40.11 %; H: 3.82 %; N: 29.35 %; S: 26.71 %.

*Preparation of 5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol 1.5 (general methods)*. A mixture of 0.01 mol of 2-(pyrimidin-2-ylthio)acetohydrazide, 0.01 mol of carbon disulfide, and 0.02 mol of potassium hydroxide in 50 mL of ethanol is boiled for 8 hours. After complete cooling, the mixture is filtered, and 5 mL of concentrated acetic acid is added to the filtrate. The resulting precipitate is filtered and washed with purified water. For analysis, the product is purified by recrystallization from DMF. The final product is a light yellow powder, soluble in aqueous alkali solutions, DMF, and 1,4-dioxane.

*5-((Pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (1.5)*. Yield: 63 %, light yellow powder, melting point: 195 °C (DMF). <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (J, Hz): 4,51 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO), 4,95 (1H, s, SH), 7,21 (1H, t, J=3,7 Hz, H<sub>arom</sub>), 8,51 (2H, d, J=3,7 Hz, H<sub>arom</sub>). Mass spectrum, m/z (I<sub>rel</sub>, %): 227 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 37.18; H 2.62; N 24.82; S 28.25. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>. Calculated, %: C 37.16; H 2.67; N 24.76; S 28.34.

**Computational quantum chemical methods.** All calculations were performed using the GaussView 5.0.8 molecular visualization program [4] and the Gaussian 09 Revesio-A.02-SMP software package [5]. Ground state geometries were fully optimized using the widely used B3LYP method [6,7], with the 6-311-G(d,p) [8] basis set, without symmetry constraints, and using the default convergence criteria. Geo-

metry optimization was followed by frequency calculations. Stationary structures were confirmed by ensuring that all ground states had only real frequencies, and all transition states had exactly one imaginary frequency, using the same method and basis set as those used for geometry optimization. The polarizable continuum model (IEFPCM) [9] was employed to account for the effect of bulk solution at the same level of theory.

## Results

The mechanism of [3 + 2] heterocyclization to form 1,2,4-triazole from carboxylic acid hydrazide and methyl isothiocyanate involves several consecutive steps (*Fig. 1*).

First, the nucleophilic amino group of the hydrazide attacks the electrophilic carbon of methyl isothiocyanate, forming the intermediate thiosemicarbazide. This intermediate undergoes thiol-thiourea tautomerism, which activates it for subsequent cyclization. Next, the interaction between the activated thiourea group and the carbonyl group of the hydrazide leads to ring closure and the elimination of a water molecule. In the final stage, a stable aromatic structure of 1,2,4-triazole with an added S-alkyl fragment is formed. Reaction conditions, such as temperature, pH of the medium, and the choice of solvent, play a crucial role in ensuring the efficiency of the process.

Thermodynamic calculations, performed using the Gaussian 09 Revesio-A.02-SMP software package, are presented in *Table 1*.

To calculate the enthalpy of a reaction in the standard way, Hess's law is applied:

$$\Delta_r H^\circ(298\text{K}) = \sum \Delta_f H^\circ_{\text{prod}}(298\text{K}) - \sum \Delta_f H^\circ_{\text{react}}(298\text{K}).$$

Using calculations in Gaussian (*Table 1*), the enthalpy of reaction can be simply calculated using the following equation:

$$\Delta_r H^\circ(298\text{K}) = (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{reactants}}.$$

For the [3 + 2] heterocyclization reaction equation, which forms 4-methyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, the enthalpy of the reaction in both the gas

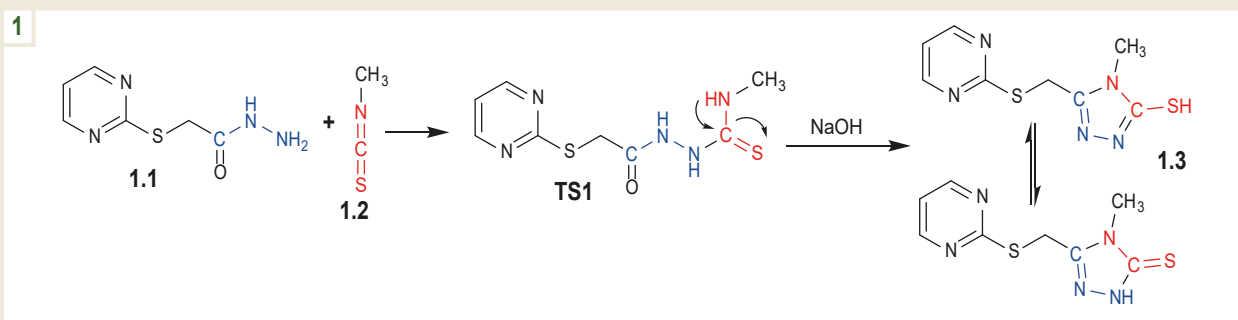


Fig. 1. Mechanism of [3 + 2] heterocyclization of 1,2,4-triazole.

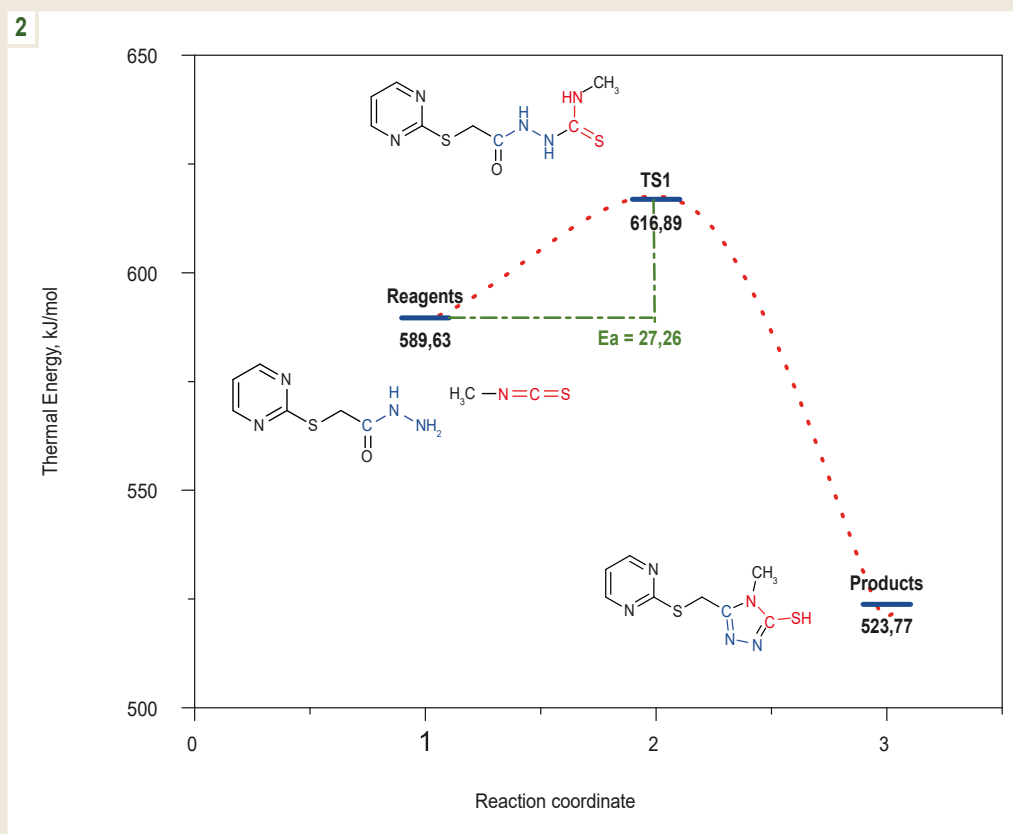


Fig. 2. Energy profile of the [3 + 2] heterocyclization of 1,2,4-triazole.

phase and ethanol solution (using the polarizable continuum approximation, IEFPCM) is:

$$\begin{aligned} \Delta_r H^\circ(298\text{K, gas}) &= (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = \\ &= -5753.9529980 - (-3857.0019694 + (-2221.287382)) = \\ &= 324.3363 \text{ kJ/mol}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta_r H^\circ(298\text{K, ethanol}) &= (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = \\ &= -5774.8174387 - (-3873.1564562 + (-2221.306327)) = \\ &= 319.645345 \text{ kJ/mol}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta_r S^\circ(298\text{K, gas}) &= S_{\text{products}} - S_{\text{reactants}} = 720.83008 \cdot 10^{-3} - \\ &- (260.5795 \cdot 10^{-3} + 459.34462 \cdot 10^{-3}) = \\ &= 0.90596 \text{ kJ/mol-kelvin}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta_r S^\circ(298\text{K, ethanol}) &= S_{\text{products}} - S_{\text{reactants}} = \\ &= 739.45085 \cdot 10^{-3} - (260.5795 \cdot 10^{-3} + 478.87135 \cdot 10^{-3}) = \\ &= 0.92403 \text{ kJ/mol-kelvin}. \end{aligned}$$

The same short path can be used to calculate the Gibbs free energy of the reaction:

$$\begin{aligned} \Delta_r G^\circ(298\text{K, gas}) &= (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = \\ &= -5754.1886325 - (-3857.2202194 + (-2221.411191)) = \\ &= 324.442778 \text{ kJ/mol}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta_r G^\circ(298\text{K, ethanol}) &= (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = \\ &= -5775.0644286 - (-3873.3839863 + (-2221.451282)) = \\ &= 319.77084 \text{ kJ/mol}. \end{aligned}$$

3

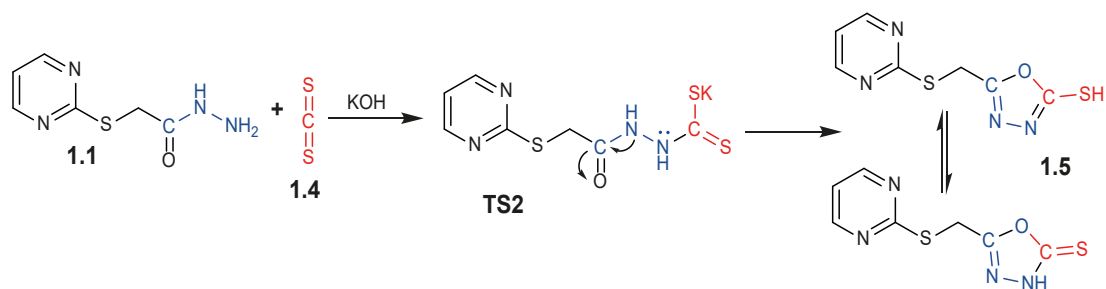


Fig. 3. Mechanism of [4 + 1] heterocyclization of 1,3,4-oxadiazole.

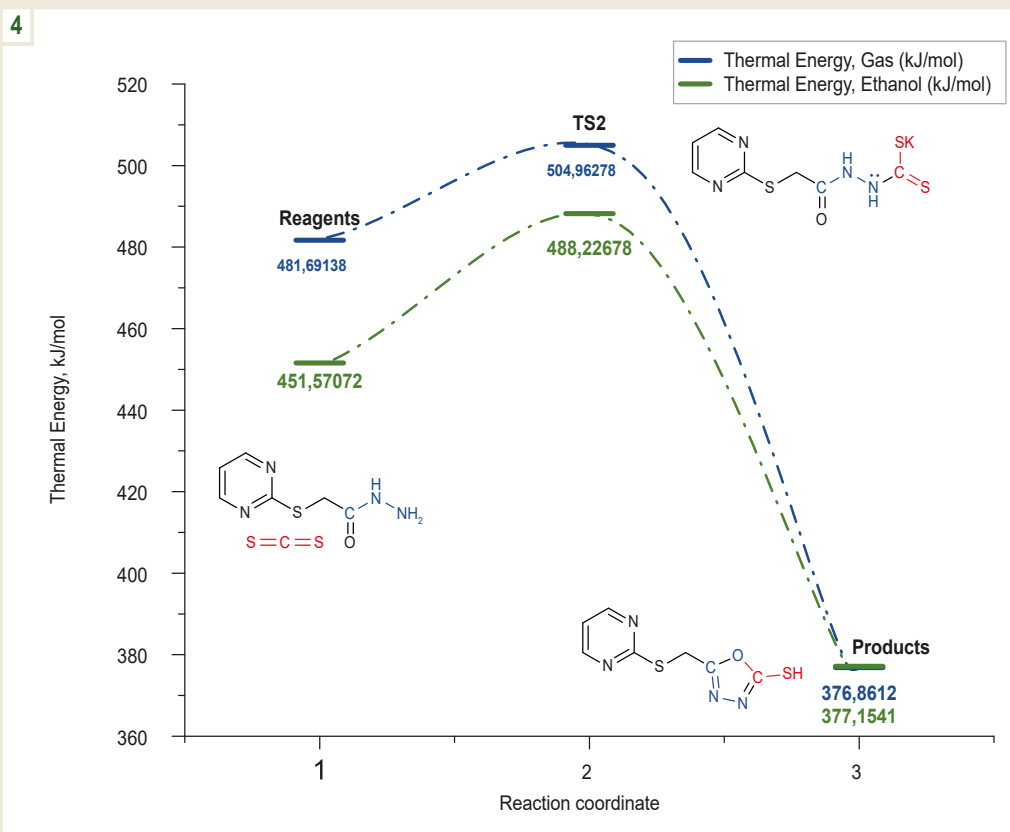


Fig. 4. Energy profile of the [4 + 1] heterocyclization of 1,3,4-oxadiazole.

The obtained data indicate the fundamental impossibility of carrying out the reaction at a temperature of  $T = 298$  K. Using the Gibbs free energy equation, we can calculate the temperature at which heterocyclization becomes feasible:

$$T(\text{gas}) = \Delta H / \Delta S = 324.3363 / 0.90596 = 358 \text{ K (85 } ^\circ\text{C)};$$

$$T(\text{ethanol}) = \Delta H / \Delta S = 324.3363 / 0.92403 = 351 \text{ K (78 } ^\circ\text{C)}.$$

Fig. 2 shows the energy profile of the [3 + 2] heterocyclization of 1,2,4-triazole, illustrating the changes in the system's free energy at each reaction step. The process begins with the interaction of hydrazide and methyl isothiocyanate, leading to the formation of an intermediate thiosemicarbazide complex.

This step has a relatively low energy barrier due to the high nucleophilicity of the amino group.

Subsequent thiol-thiourea tautomerism activates the thiourea group, as indicated by a small increase in energy. The following cyclization, which involves the formation of a new heterocyclic bond, is the most critical and energy-intensive step, requiring the overcoming of a significant energy barrier. After this, the system stabilizes through aromatization and the formation of a 1,2,4-triazole ring, as reflected by a sharp decrease in energy in the profile.

The mechanism of [4 + 1] heterocyclization to form 1,3,4-oxadiazole from carboxylic acid hydrazide and carbon disulfide consists of several sequential stages (Fig. 3).

The reaction begins with a nucleophilic attack by the amino group of hydrazide on the electrophilic carbon atom of



**Table 2.** Calculated thermochemistry values using Gaussian for the [4 + 1] heterocyclization of 1,3,4-oxadiazole

Parameter, units of measurement	Compound 1.1	Compound 1.4	Compound TS2	Compound 1.5
Gas				
E (Thermal), kJ/mol	454.67528	27.0161	504.96278	376.8612
S, kJ/mol-kelvin	459.34462·10 <sup>-3</sup>	235.9358·10 <sup>-3</sup>	612.84722·10 <sup>-3</sup>	699,85886·10 <sup>-3</sup>
E <sub>0</sub> + H <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3857.0019694	-3484.739996	-9872.39785174	-5693.5003987
E <sub>0</sub> + G <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3857.2202194	-3484.852097	-9872.68903304	-5693.7316233
Ethanol				
E (Thermal), kJ/mol	425.21992	26.3508	488.22678	377.1541
S, kJ/mol-kelvin	478.87135·10 <sup>-3</sup>	236.0153·10 <sup>-3</sup>	619.77174·10 <sup>-3</sup>	719.65248·10 <sup>-3</sup>
E <sub>0</sub> + H <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3873.1564562	-3484.743774	-9872.60398487	-5693.5612968
E <sub>0</sub> + G <sub>corr</sub> , kJ/mol	-3873.3839863	-3484.855913	-9872.89845897	-5693.7932912

carbon disulfide, leading to the formation of an intermediate dithiocarbamate complex. This intermediate then undergoes intramolecular cyclization: the sulfur atom interacts with the carbonyl group of the hydrazide fragment, forming a heterocyclic structure. In the final stage, the ring undergoes aromatization, accompanied by the elimination of the H<sub>2</sub>S molecule and the formation of a stable aromatic system of 1,3,4-oxadiazole.

Thermodynamic calculations, performed using the Gaussian 09 Revesio-A.02-SMP software package, are presented in Table 2.

For the [4 + 1] heterocyclization reaction equation, which forms 5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol, the enthalpy of the reaction in both the gas phase and ethanol solution (using the polarizable continuum approximation, IEFPCM) is:

$$\Delta_r H^\circ(298\text{K, gas}) = (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = -5693.5003987 - (-3857.0019694 + (-3484.739996)) = 1648.2416 \text{ kJ/mol};$$

$$\Delta_r H^\circ(298\text{K, ethanol}) = (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + H_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = -5693.7932912 - (-3873.1564562 + (-3484.855913)) = 1664.2191 \text{ kJ/mol};$$

$$\Delta_r S^\circ(298\text{K, gas}) = S_{\text{products}} - S_{\text{reactants}} = 699.85886 \cdot 10^{-3} - (235.9358 \cdot 10^{-3} + 459.34462 \cdot 10^{-3}) = 4.57844 \text{ kJ/mol-kelvin}$$

$$\Delta_r S^\circ(298\text{K, ethanol}) = S_{\text{products}} - S_{\text{reactants}} = 719.65248 \cdot 10^{-3} - (236.0153 \cdot 10^{-3} + 478.87135 \cdot 10^{-3}) = 4.76853 \text{ kJ/mol-kelvin}.$$

The same method can be used to calculate the Gibbs free energy of the reaction:

$$\Delta_r G^\circ(298\text{K, gas}) = (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = -5693.7316233 - (-3857.2202194 + (-3484.739996)) = 1648.3984 \text{ kJ/mol};$$

$$\Delta_r G^\circ(298\text{K, ethanol}) = (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{products}} - (E_0 + G_{\text{corr}})_{\text{reactants}} = -5693.7932912 - (-3873.3839863 + (-3484.743774)) = 1664.5664 \text{ kJ/mol}.$$

The obtained data indicate the fundamental impossibility of carrying out the reaction at a temperature of T = 298 K. Using the Gibbs free energy equation, we calculate the temperature at which heterocyclization becomes feasible:

$$T(\text{gas}) = \Delta H / \Delta S = 1648.2416 / 4.57844 = 360 \text{ K (87 }^\circ\text{C)};$$

$$T(\text{ethanol}) = \Delta H / \Delta S = 1664.2191 / 4.76853 = 349 \text{ K (76 }^\circ\text{C)}.$$

Fig. 4 shows the energy profile of the [4 + 1] heterocyclization of 1,3,4-oxadiazole, demonstrating the sequential changes in the system's energy during the reaction between carboxylic acid hydrazide and carbon disulfide. In the first stage, the formation of an intermediate dithiocarbamate complex occurs, accompanied by a slight increase in energy due to overcoming the initial energy barrier for nucleophilic attack.

The subsequent intramolecular cyclization is the most energy-intensive step, as indicated by the peak in the profile. This stage requires overcoming a significant energy barrier to close the heterocyclic ring. The final step is aromatization, accompanied by the elimination of the H<sub>2</sub>S molecule, which leads to a sharp decrease in energy and the formation of a stable aromatic product.

## Discussion

The results of the thermodynamic analysis of the [3 + 2] heterocyclization reaction of 1,2,4-triazole indicate significant energetic and entropic differences between the compounds at different stages of the reaction, both in the gas phase and in ethanol. The transition state TS1 exhibits the highest values of thermal energy, which indicates its energetic tension and the great complexity of its structure. At the same time, the most thermodynamically stable compound is 1.1, which has the lowest values of Gibbs energy (E<sub>0</sub> + G<sub>corr</sub>) in both environments, indicating its preference as the final reaction product.

In the ethanol medium, compared to the gas phase, a decrease in Gibbs energy is observed for all compounds, highlighting the stabilizing effect of the solvent. This effect is particularly noticeable for **1.2**, whose entropy increases significantly in solution, indicating an increase in molecular mobility. Compound **1.3**, which has the highest entropy in both media, is characterized by significant branching or degrees of freedom in its structure.

The overall energy profile of the reaction confirms that heterocyclization proceeds through the high-barrier transition state TS1, after which the thermodynamically favorable compound **1.1** is formed.

When considering the [4 + 1] heterocyclization of 1,3,4-oxadiazole, the results of the thermodynamic analysis demonstrate significant differences in the energetic characteristics of the compounds at different stages, both in the gas phase and in ethanol solution. In the gas phase, the transition state TS2 exhibits the highest values of thermal energy and entropy, indicating the energetic complexity and tension of this stage. Compound **1.4**, on the other hand, is characterized by the lowest values of thermal energy and entropy, indicating its simple structure and high stability in the gas phase.

In the ethanol phase, a decrease in thermal energies is observed for all compounds, especially for TS2, indicating the stabilizing effect of the solvent. Similarly, the decrease in Gibbs energy in the ethanol phase for all compounds confirms that the solvent contributes to the thermodynamic stability of the molecules.

Overall, the transition state TS2 exhibits the highest energy barriers, while the stability of the final compounds, particularly **1.1**, emphasizes the thermodynamic directionality of the reaction. The obtained results confirm that the solvent (ethanol) lowers the energy barriers, contributing to the stabilization of both the transition and final states. This is important for optimizing the conditions for the synthesis of heterocyclic compounds.

The obtained data provide a better understanding of the mechanisms of this reaction and allow us to predict the stability of the products in different environments, which may be useful for developing new methods for the synthesis of heterocyclic compounds.

## Conclusions

1. The DFT analysis showed that the [3 + 2] heterocyclization reaction forming the 1,2,4-triazole ring proceeds through several consecutive stages, the most energy-intensive of which is the cyclization stage. The obtained thermodynamic parameters confirm the possibility of carrying out the reaction at temperatures above 85 °C in the gas phase and 78 °C in an ethanol solution.

2. The mechanism of heterocyclization involves the nucleophilic attack of the amino group of the hydrazide, thiol-thiourea tautomerism, ring closure, and aromatization of the structure. The most significant energy transitions are associated with the activation of the thiourea group and the formation of a new heterocyclic bond.

3. The characterization of the synthesized compounds was confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, LC-MS, and elemental analysis. All results indicate high purity of the products, and the obtained spectra match the expected data for the target structures.

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

## Information about the author:

Karpenko Yu. V., PhD, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-4390-9949

## Відомості про автора:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## References

1. El-Naggar M, Hasan K, Khanfar MA, Delmani FA, Shehadi IA, Al-Qawasmeh R, et al. Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, and DFT calculation of 4-(5-(((1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine. *Heliyon*. 2024;10(22):e40318. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e40318](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40318)
2. Hotsulia AS, Al Khalaf NA, Fedotov SO, Solomennyi AM, Pidlisnyi OV. [Synthesis and properties of 2-(5-methyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetamides]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024;5(2):110-9. Ukrainian. doi: [10.46847/ujmm.2024.2\(5\)-110](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2(5)-110)
3. Karpenko Y, Gulnur K, Parchenko V, Burak T, Parham T, Omer FK, et al. A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J Biomol Struct Dyn*. 2024;42(3):1220-36. doi: [10.1080/07391102.2023.2253906](https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2253906)
4. Karpenko YV, Panasenko OI, Kulish SM, Domnich AV. Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thio-pyrimidines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023;16(2):158-64. doi: [10.14739/2409-2932.2023.2.274586](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586)
5. Varynskyi B, Parchenko V, Kaplaushenko A, Panasenko O, Knysh Y. Development and validation of a LC-ESI-MS method for detection of piperidin-1-ium {[5-(2-furyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetate residues in poultry eggs. *Ankara Ecz Fak Derg*. 2016;40(3):29-40. doi: [10.1501/Eczfak\\_0000000586](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000586)
6. Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Ecz Fak Derg*. 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)
7. Kethireddy S, Eppakayala L, Maringanti TC. Synthesis and antibacterial activity of novel 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrimidine-2-carbohydrazide derivatives. *Chem Cent J*. 2015;9(1):51. doi: [10.1186/s13065-015-0121-4](https://doi.org/10.1186/s13065-015-0121-4)
8. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 09, Revision A.02 [Internet]. Scienceopen.com. [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://www.scienceopen.com/document?vid=6be7271f-f651-464b-aeef-ef20b0743b6b>
9. Karpenko Y, Omelyanchik L, Panasenko T. Experimental and theoretical spectroscopic study of thione-thiol tautomerism of new hybrids 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one. *Chemistry and Chemical Technology*. 2018;12(4):419-28. doi: [10.23939/chcht12.04.419](https://doi.org/10.23939/chcht12.04.419)



# Chromatography-mass spectrometric study of *Arceuthobium oxicedri* raw material

O. I. Panasenko<sup>ID</sup>\*A,E,F, V. M. Odyntsova<sup>ID</sup>A,E,F, O. M. Denysenko<sup>ID</sup>B,D,E,F, V. I. Mozul<sup>ID</sup>B,E,F, V. V. Holovkin<sup>ID</sup>B,C,D,E

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

*Arceuthobium oxicedri*, M. Bieb., commonly known as dwarf mistletoe, is widespread in the Mediterranean region, parasitizing the branches of *Juniperus oxycedrus* as a host plant. Compared to white mistletoe, it is more aggressive. It exhibits antibacterial, antifungal, phytotoxic, cytotoxic, and insecticidal activities.

**Aim.** The study aimed to investigate the qualitative and quantitative composition of biologically active substances and the biological activity of the methanol extract of juniper dwarf mistletoe (*Arceuthobium oxicedri*, M. Bieb.) as a potential source of medicinal substances.

**Materials and methods.** The object of the study was the shoots and branches of juniper dwarf mistletoe collected during the fruiting phase. The qualitative and quantitative determination of components was carried out at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

**Results.** Chromatography-mass spectrometric analysis of juniper dwarf mistletoe identified 34 components, the main ones being  $\gamma$ -curcumin (20.405 %), cedrol (17.619 %), epimanoil oxide (5.142 %), and humulene (3.893 %).

**Conclusions.** The data obtained indicate the significant value of juniper dwarf mistletoe as a source of biologically active compounds, providing a basis for further study to develop promising medicinal substances.

**Keywords:** juniper dwarf mistletoe, gas chromatography-mass spectrometry, plant extract, qualitative composition, quantitative composition.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):12-16**

## Хромато-мас-спектрометричне дослідження сировини *Arceuthobium oxicedri*

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

*Arceuthobium oxicedri*, M. Bieb., або омела карликова поширена в Середземноморському регіоні і живе на гілках *Juniperus oxycedrus* – рослині-господарі. Омела карликова є більш агресивною порівняно з омелою білою. Характеризується антибактеріальною, протигрибковою, фітотоксичною, цитотоксичною та інсектицидною діями.

**Мета роботи** – дослідження якісного та кількісного складу біологічно активних речовин і біологічної активності метанольного екстракту арцеутобіума ялівцевого (*Arceuthobium oxicedri*, M. Bieb.) як потенційного джерела лікарських засобів.

**Матеріали і методи.** Об'єкт дослідження – омели карликової пагони та гілки, зібрані у фазу плодоношення. Дослідження якісного складу та кількісне визначення компонентів здійснили на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Результати.** У результаті хромато-мас-спектрометричного дослідження арцеутобіума ялівцевого ідентифіковано 34 компоненти, основні з них –  $\gamma$ -куркумін (20,405 %), кедрол (17,619 %), епіманойлідоксид (5,142 %), гумулен (3,893 %).

**Висновки.** Результати дослідження дали підстави зробити висновок, що арцеутобіум ялівцевий має особливу цінність як джерело біологічно активних сполук, а отже доцільно продовжити його вивчення для розроблення перспективних лікарських засобів.

**Ключові слова:** арцеутобіум ялівцевий, хромато-мас-спектрометричне дослідження, рослинний екстракт, якісний склад, кількісний склад.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 12-16**

### ARTICLE INFO

UDC 615.322:582.728.2].074:543.51:543.544  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.321193](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.321193)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):12-16**

**Keywords:** juniper dwarf mistletoe, gas chromatography-mass spectrometry, plant extract, qualitative composition, quantitative composition.

\*E-mail: [panasenko.o.i@zsmu.edu.ua](mailto:panasenko.o.i@zsmu.edu.ua)

Received: 14.01.2025 // Revised: 31.01.2025 // Accepted: 06.02.2025



Expanding the arsenal of official medicinal plants and developing phytopreparations with diverse pharmacological effects based on them is a pressing issue in modern pharmacy.

In recent years, the demand for original phytopreparations has increased, explaining the growing interest in juniper dwarf mistletoe as a potential source of biologically active compounds.

The species currently under investigation is *Arceuthobium oxycedri*, M. Bieb., or dwarf mistletoe, a plant widespread in the Mediterranean region. It parasitizes the branches of juniper, larch, and cypress as a host plant. The genus is related to *Viscum*, but it is distinguished by the fact that its anthers differ from the petals and do not adhere to them along their entire length or most of it.

*Arceuthobium oxicedri* (juniper dwarf mistletoe) is a semiparasitic plant found across the Carpathian region, as well as in Crimea, the Caucasus, Central Asia, the Mediterranean, Central Europe, the Balkan Peninsula, Asia Minor, Armenia, Iran, Africa, and North and South America. It parasitizes juniper at altitudes of up to 2,000–2,500 meters above sea level [1,2].

Research on the distribution of *Arceuthobium oxycedri* in the Carpathians highlights its dependence on host plants and unique local ecological conditions. This is also supported by the analysis of the distribution of other endemic Carpathian species, particularly in the context of their response to climate change and landscape fragmentation.

*Arceuthobium oxycedri* is a herbaceous plant of the sandalwood family (*Viscaceae*), with a height ranging from two to twenty centimeters. Its branches are compressed, jointed, and evergreen. The plant is glabrous, with small, scaly leaves arranged in pairs and fused into small sheaths. Flowers are solitary in the leaf axils, unisexual, and dioecious; staminate flowers have a 2–5-lobed perianth, while pistillate flowers have a two-lobed perianth. The small, highly branched parasitic branches are woody [3].

This plant is classified as a hemiparasite due to its ability to photosynthesize. It is a specialized parasite, as it primarily infects plants of the family *Cupressaceae*. *Arceuthobium oxicedri* parasitizes juniper species, particularly *Juniperus oxycedrus* and *Juniperus communis*. In Crimea, this species has been documented parasitizing 20 species and forms of plants from the genera *Cupressus*, *Platyclusus*, and *Juniperus*, typically affecting the trunks rather than the shoots. With severe development over 5–10 years, it can cause the death of mature host plants.

The plant contains saponins, alkaloids (0.7 %), flavonoids (myricetin, quercetin), leucoanthocyanins, and anthocyanins (delphinidin, cyanidin). Catechin and myricetin 3-O-glucoside have been identified in its leaves, while the fruits contain essential oils and higher fatty acids (linoleic and linolenic acids, 8–15 %) [4,5].

Studies of the ethyl acetate extract from *Arceuthobium vaginatum* have revealed the presence of polyphenols, glycosylated flavanones, quercetin-glucoside, cinnamates, coumarin, derivatives of cinnamic acid, ferulic acid, coumarate, naringenin, protocatechuic acid, and naringin [6]. Reports

also indicate the detection of chlorogenic acid and shatekin in *A. oxycedri* [7].

According to a study by N. Y. Khan et al., gas chromatography-mass spectrometry analysis of the n-hexane fraction identified 21 compounds, including aromatic hydrocarbons, alcohols, tricyclic sesquiterpenes, palmitic and phthalic acids, phytol, and others [5].

The research focused on the chemical composition and biological activity of the methanol extract of *A. oxycedri*. The extract was tested for antibacterial, antifungal, phytotoxic, cytotoxic, and insecticidal activities. Antibacterial and antifungal activities were assessed against ten bacterial and ten fungal strains using agar diffusion and disk diffusion methods. The extract demonstrated high efficacy against three bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, and the fungus *Candida albicans*. Phytotoxic effects indicated extreme toxicity to *Lemna aquinoctialis*. The extract exhibited significant cytotoxicity against brine shrimp at all tested concentrations and notable cytotoxicity against *Candida albicans* in flow cytometry assays [8].

The stems and leaves of *Arceuthobium oxicedri* have been widely used in traditional medicine as antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, anticholinesterase, and anticonvulsant agents [4,7,8].

Studies suggest that the n-hexane extract of *A. oxycedri* could serve as an alternative anticancer agent in the future, with fewer side effects than other mistletoe species currently used in cancer treatment in European countries [5].

In Turkish traditional medicine, the plant is considered a panacea for various ailments, including infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and gastrointestinal system, as well as a hypotensive agent [9].

A detailed analysis of scientific literature revealed a lack of comprehensive studies on the chemical composition and pharmacological activity of *Arceuthobium oxicedri*. Therefore, further research on this plant is highly relevant.

## Aim

The study aimed to investigate the qualitative and quantitative composition of biologically active substances and the biological activity of the methanol extract of juniper dwarf mistletoe (*Arceuthobium oxicedri*, M. Bieb.) as a potential source of medicinal substances.

## Materials and methods

The object of the study was the shoots and branches of *Arceuthobium oxycedri*, collected during the fruiting phase, which served as a source for obtaining a methanol extract. The methanol extract was stored at room temperature.

Qualitative and quantitative analyses of the components were conducted at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (headed by O. I. Panasenکو, PhD, DSc) using an Agilent Technologies 6890 chromatograph with a 5973 mass spectrometer detector. Analysis conditions:

chromatographic column – Capillary DB-5; column length – 30 m; internal diameter – 0.25 mm; carrier gas – helium; carrier gas flow rate – 1 mL/min; sample volume – 0.1–0.5  $\mu$ L; thermostat temperature – programmed from 50 °C to 220 °C; detector and evaporator temperature – 250 °C.

Components were identified by comparing the obtained mass spectra of the chemical compounds in *Arceuthobium oxycedri* with data from the NIST05 and WILEY 2007 mass spectrum libraries, containing over 470,000 spectra. Identification software AMIDIS and NIST were used.

## Results

The gas chromatography-mass spectrometry analysis of biologically active compounds of *Arceuthobium oxycedri* identified 34 components (Table 1, Fig. 1), including 2 monoterpenes, 1 monoterpene alcohol, 15 sesquiterpenes, 2 triterpenes, 3 terpene esters, 1 terpene oxide, 6 aliphatic hydrocarbons, 1 aldehyde, 1 ketone, and 1 amide.

The most abundant compounds were  $\gamma$ -curcumene (20.405 %), cedrol (17.619 %), pi-mannoxy oxide (5.142 %), and humulene (3.893 %).

**Table 1.** Qualitative and quantitative content of biologically active compounds of *Arceuthobium oxycedri*

No.	Retention time	Components	Content, %	Class of compounds
1	16.24	Terpinen-4-ol	0.454	Monoterpene alcohol
2	22.95	$\beta$ -Cubebene	0.358	Monoterpene
3	23.12	Thujopsene	0.234	Sesquiterpene
4	23.50	$\beta$ -Elemene	0.991	Sesquiterpene
5	23.55	Humulene	3.893	Sesquiterpene
6	23.86	$\gamma$ -Curcumene	20.405	Sesquiterpene
7	24.01	Germacrene D	1.130	Sesquiterpene
8	24.16	Zingiberene	0.192	Monoterpene
9	24.27	$\alpha$ -Farnesene	0.181	Sesquiterpene
10	24.63	$\delta$ -Cadinene	0.351	Sesquiterpene
11	25.07	Cedrene	0.192	Sesquiterpene
12	25.13	Elemol	0.540	Sesquiterpene
13	25.26	Nerolidol	0.488	Sesquiterpene
14	25.78	Caryophyllene oxide	0.427	Sesquiterpene
15	26.06	Spathulenol	1.185	Sesquiterpene
16	26.28	Cedrol	17.619	Sesquiterpene
17	27.76	Valerenal	0.555	Aldehyde
18	28.54	Valeranone	1.082	Ketone
19	29.38	Hexahydrofarnesyl acetate	1.098	Terpene ester
20	30.64	Biformene	2.608	Amide
21	30.76	Myrtenyl acetate	0.507	Terpene ester
22	31.31	Sandaracopimaradiene	1.144	Triterpene
23	31.65	Pi-mannoxy oxide	5.142	Terpene oxide
24	31.74	Isopimaradiene	0.603	Sesquiterpene
25	32.35	Dehydroabietane	1.225	Triterpene
26	32.61	Heneicosane	0.674	Aliphatic hydrocarbon
27	32.78	Cedryl acetate	1.130	Terpene ester
28	32.92	$\beta$ -Caryophyllene	2.944	Sesquiterpene
29	34.86	Tricosane	1.855	Aliphatic hydrocarbon
30	35.92	Tetracosane	0.823	Aliphatic hydrocarbon
31	36.93	Pentacosane	2.262	Aliphatic hydrocarbon
32	37.27	Docosane	0.974	Aliphatic hydrocarbon
33	37.91	Hexacosane	0.722	Aliphatic hydrocarbon

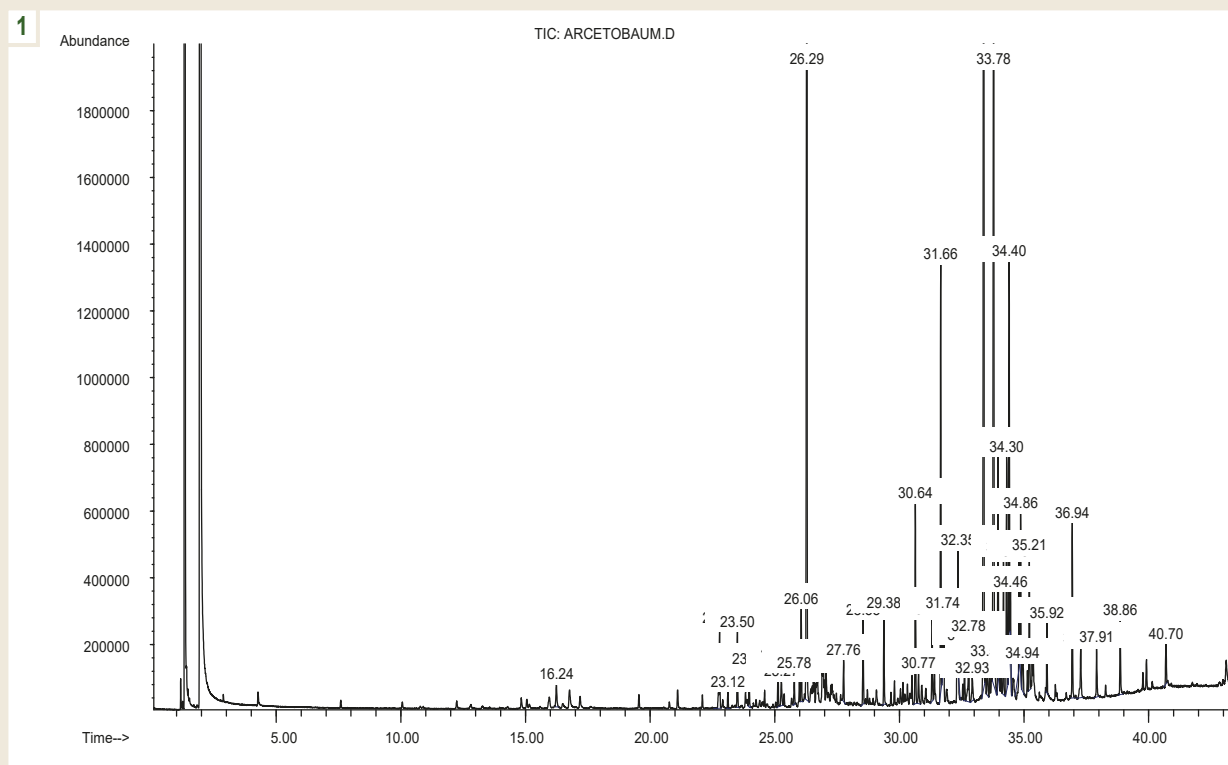


Fig. 1. Chromatogram of biologically active compounds of *Arceuthobium oxycedri*.

## Discussion

A review of the literature showed that curcumene exhibits anti-inflammatory properties for the treatment of chronic inflammatory diseases and antitumor activity in the therapy of certain cancers. Curcumene effectively alleviates chemotherapy-induced hepatotoxicity [8,10,11,12].

Cedrol possesses cardioprotective, sedative, tonic, bactericidal, antiviral, antiseptic, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, antiallergic, spasmolytic, and insecticidal effects.

Studies of humulene confirm its antitumor activity against malignant tumor growth. Humulene is also an antibacterial agent effective against *Staphylococcus aureus* and in treating skin diseases, gastrointestinal infections, and respiratory infections [13,14].

## Conclusions

1. The gas chromatography-mass spectrometry analysis of *Arceuthobium oxycedri* identified 34 components, with the major ones being  $\gamma$ -curcumene (20.405 %), cedrol (17.619 %), pi-mannoxy oxide (5.142 %), and humulene (3.893 %).

2. The obtained data indicate the exceptional value of *Arceuthobium oxycedri* as a source of biologically active compounds, warranting further research to develop promising medicinal products.

3. Considering the biological properties of the main active compounds, the raw material of *Arceuthobium oxy-*

*cedri* can be recommended for further pharmacological screening for antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activity.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-6102-3455

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

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

ORCID ID: 0000-0002-0448-4677

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

ORCID ID: 0000-0002-4099-8042

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

ORCID ID: 0000-0001-7787-0969

### Відомості про авторів:

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, 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.  
 Денисенко О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
 Мозуль В. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
 Головкін В. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

14. Becker L, Holtmann D. Anti-inflammatory effects of  $\alpha$ -humulene on the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced THP-1 cells. *Cell Biochem Biophys*. 2024;82(2):839-47. doi: [10.1007/s12013-024-01235-7](https://doi.org/10.1007/s12013-024-01235-7)

## References

1. Elpitiforov EM. Hemiparasitic european mistletoe (*Viscum album* L.) in National botanical garden MM Grishko: an overview of its distribution and hosts. In: Roslyny ta urbanizatsiia. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference [Internet]; 2020 Mar 5; Dnipro, Ukraine: Dnipro State Agrarian and Economic University; 2020. p. 20-22. Ukrainian. Available from: [https://dspace.dsau.dp.ua/bitstream/123456789/4420/1/20\\_Рослини\\_та\\_урбанізація.pdf](https://dspace.dsau.dp.ua/bitstream/123456789/4420/1/20_Рослини_та_урбанізація.pdf)
2. Krasylenko YA, Janošiková K, Kukushkin OV. Juniper dwarf mistletoe (*Arceuthobium oxycedri*) in the Crimean Peninsula: novel insights into its morphology, hosts, and distribution. *Botany*. 2017;95(9):897-911. doi: [10.1139/cjb-2016-0289](https://doi.org/10.1139/cjb-2016-0289)
3. Wahid HA, Barozai MY, Din M. Dwarf mistletoe (*Arceuthobium oxycedri*) and damage caused by dwarf mistletoe to family Cupressaceae. *P Pure Appl Biol*. 2021;4(1):15-23. doi: <https://dx.doi.org/10.19045/bspab.2015.41003>
4. Orhan IE, Senol FS, Ercetin T, Kahraman A, Celep F, Akaydin G, et al. Assessment of anticholinesterase and antioxidant properties of selected sage (*Salvia*) species with their total phenol and flavonoid contents. *Ind Crops Prod*. 2013;41:21-30. doi: [10.1016/j.indcrop.2012.04.002](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.04.002)
5. Khan NY, Panzai MA, Achakzai JK, Haq IU, Noreen F, Masood A, et al. In vitro anticancer (Hela), anti-inflammatory, Brine Shrimp Lethality assay and gc-ms analysis of whole plant *Arceuthobium oxycedri* (dwarf mistletoe) n-hexane fraction. *J Anim Plant Sci*. 2023;33(3):544-52. doi: [10.36899/JAPS.2023.3.0647](https://doi.org/10.36899/JAPS.2023.3.0647)
6. Becerril-Gil MM, Estrada-Flores JG, González-Cortazar M, Zamilpa A, Endara-Agramont ÁR, Mendoza-de Gives P, et al. Bioactive compounds from the parasitic plant *Arceuthobium vaginatum* inhibit *Haemonchus contortus* egg hatching. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2023;33(1):e013223. doi: [10.1590/S1984-29612024004](https://doi.org/10.1590/S1984-29612024004)
7. Erdogan Orhan I, Küpeli Akkol E, Suntar I, Yesilada E. Assessment of anticholinesterase and antioxidant properties of the extracts and (+)-catechin obtained from *Arceuthobium oxycedri* (D.C.) M. Bieb (dwarf mistletoe). *S Afr J Bot*. 2019;120:309-12. doi: [10.1016/j.sajb.2018.09.023](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.09.023)
8. Zaidi M, Huda A, Crow S. Biological activity and elemental composition of *Arceuthobium oxycedri* (Dwarf Mistletoe) of juniper forest of Pakistan. *Acta Bot Hung*. 2008;50(1-2):223-30. doi: [10.1556/abot.50.2008.1-2.17](https://doi.org/10.1556/abot.50.2008.1-2.17)
9. Akkol EK, Orhan I, Kartal M, Yeşilada E. Bioactivity guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Arceuthobium oxycedri* (D.C.) M. Bieb. *J Ethnopharmacol*. 2010;128(1):79-84. doi: [10.1016/j.jep.2009.12.028](https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.12.028)
10. Farooqui T, Farooqui AA. Curcumin: Historical background, chemistry, pharmacological action, and potential therapeutic value. In: *Curcumin for Neurological and Psychiatric Disorders*. Elsevier; 2019. p. 23-44. doi: [10.1016/B978-0-12-815461-8.00002-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815461-8.00002-5)
11. Kaur K, Al-Khazaleh AK, Bhuyan DJ, Li F, Li CG. A Review of Recent Curcumin Analogues and Their Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anticancer Activities. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(9):1092. doi: [10.3390/antiox13091092](https://doi.org/10.3390/antiox13091092)
12. Rastegar-Moghaddam SH, Amirahmadi S, Akbarian M, Sharizina M, Beheshti F, Rajabian A, et al. Cardioprotective effect of cedrol in an inflammation systemic model induced by lipopolysaccharide: Biochemical and histological verification. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2024;16(2):120-8. doi: [10.34172/jcvtr.33112](https://doi.org/10.34172/jcvtr.33112)
13. Mendes de Lacerda Leite G, de Oliveira Barbosa M, Pereira Lopes MJ, de Araújo Delmondes G, Bezerra DS, Araújo IM, et al. Pharmacological and toxicological activities of  $\alpha$ -humulene and its isomers: A systematic review. *Trends in Food Science and Technology*. 2021;115:255-74. doi: [10.1016/j.tifs.2021.06.049](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.049)



# Фармакологічний потенціал 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти та її естерів

С. О. Федотов<sup>ID A,D</sup>, А. С. Гоцуля<sup>ID \*E,F</sup>

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

Поєднання індольного фрагмента, який має активність завдяки ароматичній структурі, з ядром 1,2,4-тріазолу, що вирізняється хімічною стабільністю та здатністю утворювати водневі зв'язки, створює перспективну основу для розроблення нових терапевтичних засобів із покращеними властивостями. Активне впровадження різних модифікацій індольного та 1,2,4-тріазольного каркасів спрямоване на оптимізацію фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик лікарських засобів. Завдяки унікальним структурним особливостям і широкому спектру біологічної активності ці сполуки залишаються перспективним напрямом досліджень для створення інноваційних фармацевтичних препаратів.

**Мета роботи** – попереднє оцінювання потенціалу індоловмісних похідних 1,2,4-тріазолу як основи для розроблення біологічно активної субстанції.

**Матеріали і методи.** Вибір структур для *in silico* досліджень ґрунтувався на результатах аналізу відомостей наукової літератури та основних положеннях теорії органічної хімії, що дало змогу раціонально інтегрувати відомі фармакофорні фрагменти у конденсованому стані. Для визначення безпеки й потенційного токсичного впливу сполук застосовували *in silico* методи з залученням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool), що створене Агентством з охорони навколишнього середовища США. Для аналізу фізико-хімічних властивостей і фармакокінетичних параметрів сполук використано онлайн-ресурс SwissADME. Метод молекулярного докінгу, що ґрунтується на обчислювальних алгоритмах, використано для прогнозування та дослідження взаємодій, включаючи визначення потенційних сайтів зв'язування, оцінювання енергетичних параметрів і просторової конфігурації молекул. Для створення моделей лігандів застосували програми MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 і AutoDock Tools-1.5.6. Ензими до аналізу готували за допомогою програмних засобів Discovery Studio 4.0 і AutoDock Tools-1.5.6. Молекулярний докінг виконали, застосувавши програму Vina, що забезпечує моделювання й оцінювання взаємодій між лігандом і тривимірною структурою білка, враховуючи їхню енергетичну та просторову сумісність.

**Результати.** Найсприятливіший профіль безпеки в *in silico* дослідженнях показала 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота. Її ізопропіловий та *n*-бутиловий естери потребують особливої уваги через високий рівень токсичності та потенційну небезпеку для екосистеми, а також генетичної цілісності організмів. Найширший спектр взаємодій з ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазою, пептидною деформілазою, циклооксигеназою-2 та, відповідно, високий потенціал впливу на ці ферменти має бутил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат. Етил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат характеризувався високою імовірністю впливу на кіназу анапластичної лімфоми. Значний потенціал зв'язування із цією кіназою мала й 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота. Усі досліджені структури мали високий рівень лікоподібності. Здатність долати всі фільтри, що пов'язані з фармакокінетичними параметрами, разом із високою прогнозованою біодоступністю свідчить про їхню придатність для створення пероральної лікарської форми.

**Висновки.** У результаті досліджень встановлено, що 6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її естери мають позитивний фармакологічний потенціал для створення біологічно активної субстанції.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, індол, *in silico* дослідження, властивості.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2025. Т. 18, № 1(47). С. 17-26

## Pharmacological potential of 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]-pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid and its esters

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia

The combination of the indole fragment, which demonstrates activity due to its aromatic structure, with the 1,2,4-triazole nucleus, which is characterised by chemical stability and the ability to form hydrogen bonds, creates a promising basis for the development of new therapeutic agents with improved properties. The active implementation of various modifications of indole and 1,2,4-triazole frameworks is aimed at

### ARTICLE INFO



UDC 547.792/826/.827+547-326]:615.31.015.4  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.321425](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.321425)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):17-26

Keywords: 1,2,4-triazole, indole, *in silico* study, properties.

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

Received: 27.12.2024 // Revised: 22.01.2025 // Accepted: 28.01.2025



optimizing the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medicinal products. Due to their unique structural features and a wide range of biological activities, these compounds remain an attractive area of research for the development of innovative pharmaceuticals.

**The aim** of this work has been to preliminarily evaluate the potential of indole-containing 1,2,4-triazole derivatives as a basis for the development of biologically active substances.

**Materials and methods.** The selection of structures for *in silico* studies has been based on the results of the scientific literature analysis and the basic principles of organic chemistry, which allowed us to integrate known pharmacophore fragments in the condensed state rationally. To determine the safety and potential toxic effects of the studied compounds, *in silico* methods have been applied using the TEST (Toxicity Estimation Software Tool) software developed by the US Environmental Protection Agency. The online resource SwissADME has been used to analyse the physicochemical properties and pharmacokinetic parameters of the studied compounds. The molecular docking method, based on computational algorithms, has been used to predict and study interactions, including the identification of potential binding sites, estimation of energy parameters and spatial configuration of molecules. MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, and AutoDock Tools-1.5.6 were used for creating ligand models. The enzymes had been prepared for analysis using Discovery Studio 4.0 and AutoDock Tools-1.5.6. Molecular docking was performed using Vina software, which provides modelling and evaluation of interactions between ligand and three-dimensional protein structure, considering their energy and spatial compatibility.

**Results.** The most favourable safety profile of *in silico* studies has been shown by 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid. Instead, its *iso*-propyl and *n*-butyl esters require special attention due to their high level of toxicity and potential danger to the ecosystem and genetic integrity of organisms. Butyl-6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylate demonstrates the widest range of interactions with lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase, peptide deformylase, cyclooxygenase-2 and, accordingly, a high potential for influence on these enzymes. On the other hand, ethyl-6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylate is highly likely to affect the anaplastic lymphoma kinase. Similarly, 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid demonstrates a significant potential for binding to the mentioned kinase. All the structures submitted for the study demonstrate a high level of drug-like properties. Their ability to overcome all the filters associated with pharmacokinetic parameters, together with their high predicted bioavailability, indicates their suitability for oral dosage form development.

**Conclusions.** According to the results of the study, it has been found that 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid and its esters demonstrate positive pharmacological potential for the creation of a biologically active substance.

**Keywords:** 1,2,4-triazole, indole, *in silico* study, properties.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):17-26**

Молекулярна гібридизація є важливою стратегією сучасного дизайну біологічно активних сполук [1]. Цей підхід передбачає об'єднання різних фармакофорних субодиниць, що зумовлюють біологічну активність, у межах однієї молекули [2]. Молекулярна гібридизація сприяє підвищенню афінності та селективності до біологічних мішеней, а також дає змогу зменшити токсичність і мінімізувати ризик виникнення побічних ефектів цільового продукту хімічного синтезу [3]. Об'єднання двох або більше активних фрагментів сприяє створенню молекул, що можуть одночасно взаємодіяти з кількома молекулярними мішенями, а це є ключовим чинником під час лікування пацієнтів з тяжкими захворюваннями [4]. Синергія між 1,2,4-тріазоловим та іншими фармакофорними фрагментами поєднує їхні унікальні біологічні властивості, формуючи сполуки з широким спектром дії [5,6,7,8,9,10]. Такий підхід є особливо важливим у терапії мультифакторних патологій, що зумовлюють необхідність комплексного поліфармакологічного впливу.

## Мета роботи

Попереднє оцінювання потенціалу індоловмісних похідних 1,2,4-тріазолу для розроблення біологічно активної субстанції.

## Матеріали і методи дослідження

Віртуальний ряд сполук для *in silico* досліджень сформував, беручи до уваги результати аналізу відомостей наукових публікацій та основні принципи теорії орга-

нічної хімії. Це дало змогу обґрунтовано інтегрувати відомі фармакофорні фрагменти в цільові конденсовані системи (рис. 1).

Для оцінювання безпеки та потенційної токсичності сполук застосували *in silico* аналіз із залученням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool) [11]. Ця програма прогнозує потенційну мутагенність хімічних сполук, використовуючи методи кількісного аналізу зв'язку між структурою та активністю (QSAR), аналізує структурні аналоги. TEST визначає мутагенність речовин (мутаген / не мутаген) на основі ідентифікації структурних фрагментів, що можуть спричинити генетичні мутації. Результати прогнозування гострої токсичності сформовано як значення LD<sub>50</sub> (доза, що спричиняє загибель 50 % щурів у разі перорального введення), наведено в мг/кг і моль/кг.

Наступний етап – оцінювання впливу досліджених речовин на водні екосистеми та їхню безпечність для живих організмів, зокрема для *Daphnia magna* та *Pimephales promelas*. Для цього використали показник LC<sub>50</sub> (концентрація, що викликає загибель 50 % тестових організмів протягом певного часу), кількісно оцінили токсичність речовин.

Метод молекулярного докінгу застосували для прогнозування й аналізу взаємодій із відповідними ензимами, включаючи визначення можливих місць зв'язування, оцінювання енергії взаємодії та просторового розташування молекул. Моделі лігандів створювали за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 і AutoDock Tools-1.5.6. Для підготовки ензимів до аналізу використали програмні

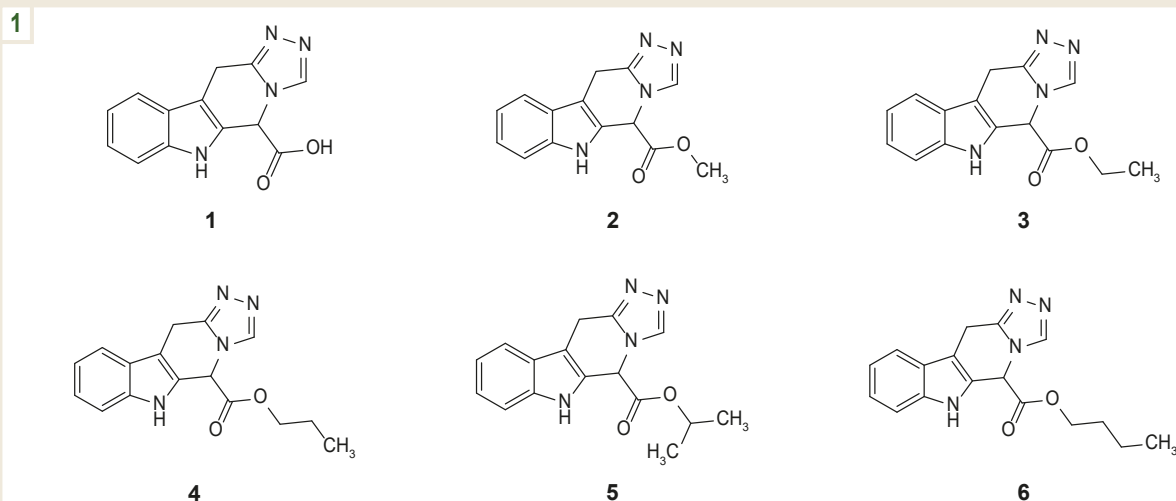


Рис. 1. Структура обраних для *in silico* досліджень сполук.

засоби Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools-1.5.6. Молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Vina, що дає змогу моделювати й оцінювати взаємодії між лігандом і тривимірною структурою цільового білка [12,13,14].

Для дослідження фізико-хімічних властивостей і фармакокінетичних параметрів сполук використали онлайн-ресурс SwissADME.

## Результати

**Токсикологічні характеристики.** Предиктивне оцінювання показників гострої токсичності для *Daphnia magna* (48 год) показало: сполуки **5** і **6** можуть мати більшу імовірність наявності екотоксичних властивостей. Сполука **1** є предиктивно найменш токсичною. Відповідно до результатів аналізу токсичності для *Pimephales promelas* (96 год), сполуки **5** і **6** предиктивно показали найвищу токсичність (табл. 1). Сполуку **1** предиктивно можна вважати найбезпечнішою в аспекті екотоксичності. Одержані дані свідчать, що сполуки з низькими значеннями  $LC_{50}$  (наприклад, 0,32 мг/л для сполуки **6**) становлять ризик для водних організмів навіть у невеликих концентраціях (табл. 1).

Сполуки **2, 3, 4** і **5** мають позитивний прогноз мутагенності, що свідчить про ризик їхньої генетичної активності. Особливо висока імовірність зафіксована у сполуки **2** (0,71). Сполуки **1** і **6** мають негативний прогноз мутагенності, що свідчить про їхню потенційну безпеку в аспекті генетичних ризиків. Значення імовірності у межах 0,5–0,7 свідчать про доцільність додаткових експериментальних тестів для підтвердження мутагенного впливу.

Найбільш токсична сполука – **5** ( $LD_{50} = 299,71$  мг/кг). Найменш токсична сполука – **1** ( $LD_{50} = 990,02$  мг/кг). Сполуки **4–6** за результатами прогнозу оцінено як помірно токсичні (3 клас), **1–3** – малотоксичні (4 клас токсичності).

**Молекулярний докінг.** Перший етап докінгових досліджень пов'язаний із визначенням мінімальної енергії комплексоутворення та природи взаємодій сформованих

структур лігандів з активним центром ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази (табл. 2).

За результатами докінгових досліджень встановлено, що 6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота (**1**) утворює водневий зв'язок із залишком треоніну (THR A: 260),  $\pi$ -алкільні взаємодії з аланіном (ALA A: 256),  $\pi$ - $\sigma$  взаємодії з лейцином (LEU A: 321) і  $\pi$ - $\pi$  Т-стекингові взаємодії з тирозином (TYR A: 76). Одержані значення мінімальної енергії комплексоутворення вказують на помірно здатність 6,11-дигідро-[1,2,4]-тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти зв'язуватися з ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазою, і ключову роль у цьому процесі відіграють водневі зв'язки та  $\pi$ -алкільні взаємодії. Перетворення карбоксильної групи на естерну в низці випадків характеризується посиленням впливу на цей ензим, що супроводжується розширенням спектра та різноманітності хімічних зв'язків (табл. 3). Особливий інтерес викликають естери з парною кількістю атомів Карбону у спиртовому фрагменті.

Серед таких сполук вирізняють бутил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло-[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат (**6**), що характеризується енергією комплексоутворення -7,9 ккал/моль і має найширший спектр взаємодій: водневі зв'язки з треоніном (THR A: 260) і аланіном (ALA A: 256),  $\pi$ - $\sigma$  взаємодії з гліцином (GLY A: 396) і валіном (VAL A: 395), алкільні та  $\pi$ -алкільні взаємодії з фенілаланіном (PHE A: 387), лейцином (LEU A: 100, 152, 315) і цистеїном (CYS A: 394), а також  $\pi$ - $\pi$  Т-стекингові взаємодії з фенілаланіном (PHE A: 399). Завдяки такій розмаїтості зв'язків сполука **6** характеризується високою стабільністю в комплексі з ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазою.

Мінімальна енергія зв'язування досліджених сполук з активним центром пептидної деформілази варіює в інтервалі значень від -6,7 до -8,7 ккал/моль. При цьому бутил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат (**6**) має найнижчу енергію

Таблиця 1. *In silico* оцінювання токсичності досліджених сполук

№	LC <sub>50</sub> ( <i>Daphnia magna</i> ), 48 год, -log <sub>10</sub> моль/л / мг/л	LC <sub>50</sub> ( <i>Pimephales promelas</i> ), 96 год, log <sub>10</sub> моль/л / мг/л	Мутагенність	LD <sub>50</sub> (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг
1	3,62 / 61,32	4,56 / 7,02	0,25 / –	990,02 / 2,41
2	4,30 / 13,53	5,38 / 1,12	0,71 / +	777,85 / 2,54
3	4,62 / 6,81	5,54 / 0,81	0,54 / +	624,06 / 2,66
4	4,67 / 6,32	5,78 / 0,49	0,51 / +	407,59 / 2,86
5	4,70 / 5,89	5,68 / 0,62	0,52 / +	299,71 / 3,00
6	4,74 / 5,59	5,99 / 0,32	0,49 / –	417,58 / 2,87

Таблиця 2. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із ланостерол 14α-деметилазою

R	E <sub>min</sub>	R	E <sub>min</sub>	R	E <sub>min</sub>
1	-7,6	3	-8,1	5	-7,7
2	-7,9	4	-7,4	6	-7,7
Флуконазол	-10,9				

E<sub>min</sub>: мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Таблиця 3. Природа та типи взаємодій із ланостерол 14α-деметилазою

№	Природа амінокислотних залишків
1	THR A: 260 (Н-зв'язок), ALA A: 256 (π-алкіл), LEU A: 321 (π-σ), TYR A: 76 (π-π Т-подібний зв'язок)
2	CYS A: 394, GLN A: 72 (С-Н зв'язок, π-донорний Н-зв'язок), LEU A: 321 (π-σ), LEU A: 324 (π-алкіл)
3	ALA A: 256, CYS A: 394 (Н-зв'язок), ARG A: 96, LEU A: 100, LEU A: 321 (алкіл, π-алкіл), GLY A: 396, VAL A: 395 (π-σ), PHE A: 399 (π-π Т-подібний)
4	ALA A: 256, THR A: 260 (Н-зв'язок), ALA A: 400, CYS A: 394, LEU A: 100, LEU A: 105, LEU A: 152 (алкіл, π-алкіл), VAL A: 395, PHE A: 399 (π-π Т-подібний), GLY A: 396 (π-σ)
5	TYR A: 76 (π-π Т-подібний), LEU A: 321 (π-σ), ALA A: 256, CYS A: 394, MET A: 79, PHE A: 83 (алкіл, π-алкіл), ARG A: 96 (Н-зв'язок)
6	ALA A: 256, THR A: 260 (Н-зв'язок), GLY A: 396 (π-σ), PRO A: 320, PHE A: 387, CYS A: 394, LEU A: 105, LEU A: 152, LEU A: 315, LEU A: 100, VAL A: 395 (алкіл, π-алкіл), PHE A: 399 (π-π Т-подібний)

Таблиця 4. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із пептидною деформілазою

R	E <sub>min</sub>	R	E <sub>min</sub>	R	E <sub>min</sub>
1	-6,8	3	-5,6	5	-6,6
2	-5,7	4	-6,7	6	-7,7
Актіонін	-6,7				

E<sub>min</sub>: мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

комплексоутворення (-7,7 ккал/моль); це свідчить про його найстабільніше зв'язування з пептидною деформілазою. Для порівняння, контрольний препарат актіонін має енергію зв'язування -6,7 ккал/моль – це середнє значення серед усіх досліджених сполук (табл. 4). Характер взаємодій з амінокислотними залишками підтверджує можливість специфічного зв'язування лігандів в активному центрі ферменту.

Перспективність сполуки 6 підтверджена різноманіттям хімічних контактів, включаючи водневі зв'язки з гліци-

ном (GLY B: 89), π-σ взаємодію з ізолейцином (ILE B: 44), С-Н зв'язок із глутаміновою кислотою (GLU B: 42), π-катіонну взаємодію з аргініном (ARG B: 97), а також алкільні взаємодії з проліном (PRO B: 94) і лейцином (LEU B: 91) (табл. 5).

Такий спектр зв'язків підтверджує потенціал сполуки 6 щодо формування стабільного комплексу з пептидною деформілазою.

Енергія зв'язування лігандів з активним центром ЦОГ-2 коливається в межах від -8,2 до -8,7 ккал/моль, що вказує

Таблиця 5. Природа та типи взаємодій із пептидною деформілазою

№	Природа амінокислотних залишків
1	ILE B: 93 (Н-зв'язок), GLY B: 89 (С-Н-зв'язок), ARG B: 97 (π-катион), ILE B: 44 (π-алкіл)
2	GLU B: 95 (С-Н-зв'язок, π-донорний Н-зв'язок), PRO B: 94 (π-алкіл), GLU B: 41 (С-Н-зв'язок, π-донорний Н-зв'язок, π-аніонний)
3	GLU B: 41 (Н-зв'язок, π-катионна та π-аніонна взаємодія), LEU B: 91 (π-алкіл), CYS B: 90 (Н-зв'язок), ARG B: 97 (π-катионна та π-аніонна взаємодія)
4	GLY B: 43 (С-Н-зв'язок), LEU B: 91 (алкіл, π-алкіл, π-σ), ILE B: 44 (алкіл, π-алкіл)
5	GLU B: 41 (Н-зв'язок, π-катионна та π-аніонна взаємодія), ARG B: 97 (π-катионна та π-аніонна взаємодія), CYS B: 90 (Н-зв'язок), LEU B: 91 (π-алкільна взаємодія)
6	GLY B: 89 (Н-зв'язок), ILE B: 44 (π-σ), GLU B: 42 (С-Н-зв'язок, π-донорний Н-зв'язок), ARG B: 97 (Н-зв'язок, π-катион), PRO B: 94 (алкіл, π-алкіл), LEU B: 91 (алкіл, π-алкіл)

Таблиця 6. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із ЦОГ-2

N	E <sub>min</sub>	N	E <sub>min</sub>	N	E <sub>min</sub>
1	-8,2	3	-8,4	5	-8,6
2	-8,3	4	-8,2	6	-8,7
Целекоксиб	-13,4				

E<sub>min</sub>: мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Таблиця 7. Природа та типи взаємодій з ЦОГ-2

№	Природа амінокислотних залишків
1	TYR A: 356 (Н-зв'язок), ALA A: 528 (π-σ), LEU A: 360, LEU A: 532, VAL A: 350 (π-алкіл), GLY A: 527 (амід-π-стекинг)
2	LEU A: 353 (С-Н-зв'язок), TYR A: 356 (Н-зв'язок), LEU A: 360, LEU A: 532, VAL A: 350 (алкіл, π-алкіл), ALA A: 528 (π-σ), GLY A: 527 (амід-π-стекинг)
3	ALA A: 528, LEU A: 353, LEU A: 360, VAL A: 117 (алкіл, π-алкіл), TYR A: 356 (С-Н-зв'язок), SER A: 354, VAL A: 524 (π-σ),
4	GLY A: 527 (С-Н-зв'язок), VAL A: 524 (π-σ), ALA A: 528, LEU A: 353, LEU A: 532, TYR A: 386, TRP A: 388, VAL A: 350 (алкіл, π-алкіл)
5	ALA A: 528 (π-σ), GLY A: 527 (амід-π-стекинг), LEU A: 353, LEU A: 532, PHE A: 519, VAL A: 350, VAL A: 524 (алкіл, π-алкіл)
6	TYR A: 356 (Н-зв'язок), ALA A: 517, HIS A: 90, LEU A: 360, LEU A: 532, PHE A: 519, VAL A: 350, VAL A: 524 (алкіл, π-алкіл), LEU A: 353 (С-Н-зв'язок), ALA A: 528 (π-σ), GLY A: 527 (амід-π-стекинг)

на потенційну можливість наявності протизапальної активності (табл. 6).

Серед досліджених структур особливий інтерес викликає сполука 6. Вона, хоч й поступається референс-ліганду целекоксибу за енергією зв'язування, але демонструє значущий спектр взаємодій з активним сайтом ЦОГ-2. Так, π-контакти відіграють найважливішу роль, підкреслюючи можливу специфічність сполуки до активного центру модельного ензиму. Ці взаємодії включають π-σ контакти з аланіном (ALA A: 528), валіном (VAL A: 524), амід-π стекингіві контакти з гліцином (GLY A: 527), що додатково посилюються π-алкільними взаємодіями з аланіном (ALA A: 517), валіном (VAL A: 350, VAL A: 524), лейцином (LEU A: 360, LEU A: 532), фенілаланіном (PHE A: 519), гістидином (HIS A: 90) (табл. 7).

Референтний інгібітор кінази анапластичної лімфоми кризотиніб (мінімальна енергія зв'язування становить -9,4 ккал/моль) має найвищу афінність до ензиму. Найнижчу енергію зв'язування серед досліджених сполук

зафіксували в речовини 3 (-7,8 ккал/моль). Ці дані кардинально відрізняються від попередніх результатів з іншими ферментами (табл. 8). Крім того, подовження спиртового залишку естерної групи не має прямого зв'язку з можливістю впливу на активність цього ензиму. Усі досліджені сполуки характеризувалися здатністю зв'язуватися з ключовими амінокислотними залишками активного центру кінази.

Основні типи взаємодій – водневі зв'язки з залишками аргініну (ARG A: 1253), алкільні та π-алкільні контакти, переважно з аланіном (ALA A: 1148), лейцином (LEU A: 1256, LEU A: 1122). Ці взаємодії додатково посилюються π-σ контактами з залишками лейцину (LEU A: 1256) і валіну (VAL A: 1130), а також катион-π взаємодією з лізином (LYS A: 1150) (табл. 9).

**ADME-аналіз.** Використавши радар біодоступності, виявлено надмірну ліпофільність сполуки 1, що може призводити до проблем із токсичністю або накопиченням у тканинах. Подібний профіль також мала сполука 2. На-

Таблиця 8. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із кіназою анапластичної лімфоми

N	$E_{min}$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$
1	-7,6	3	-7,8	5	-7,3
2	-7,6	4	-7,0	6	-6,6
Кризотиніб	-9,4				

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

Таблиця 9. Природа та типи взаємодій із кіназою анапластичної лімфоми

№	Природа амінокислотних залишків
1	ARG A: 1253 (Н-зв'язок), ALAA: 1148, LEU A: 1122, VAL A: 1130 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-σ), LYS A: 1150 (π-катион)
2	ARG A: 1253 (С-Н-зв'язок), ALAA: 1148, LEU A: 1122, VAL A: 1130 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-σ), LYS A: 1150 (π-катион)
3	ARG A: 1253 (С-Н-зв'язок), LYS A: 1150 (π-катион), LEU A: 1256 (π-σ), ALAA: 1148, LEU A: 1122, VAL A: 1130 (π-алкіл)
4	ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), VAL A: 1130 (π-σ), LYS A: 1150 (π-катион)
5	ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256, LYS A: 1150 (π-алкіл), VAL A: 1130 (π-σ)
6	ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), VAL A: 1130 (π-σ)

томість подовження спиртового залишку естерної групи призводить до формування сприятливішого характеру фармакологічних властивостей, що показали радарі біодоступності сполук 3–6.

Молекулярна вага (М) досліджених сполук (254–310 г/моль) відповідає межах, що узгоджуються з правилом Ліпінського ( $\leq 500$  г/моль), яке є важливим критерієм для оцінювання drug-likeness (табл. 10). Кількість важких атомів (КВА) у досліджених сполуках створює інтервал значень 19–23, що відповідає критеріям лікоподібності. Сполуки з такою кількістю важких атомів зазвичай характеризуються високою біодоступністю й ефективною абсорбцією. У всіх сполуках кількість ароматичних важких атомів (КАВА) становить 14, що свідчить про істотну наявність ароматичних структур у структурі. Ароматичні кільця зазвичай підвищують ліпофільність і забезпечують стабільність молекули завдяки делокалізації електронів (табл. 10).

Фракція  $Csp^3$  – важливий показник у фармакології, оскільки впливає на такі параметри, як ліпофільність, розчинність, метаболічна стабільність і біодоступність молекул. Значення 0,27 (3), 0,31 (4, 5) та 0,35 (6) вважають сприятливими, оскільки вони забезпечують оптимальний баланс між ліпофільністю та розчинністю. Значення 0,15 (1) низьке, може вказувати на підвищену ліпофільність і потенційно знижену розчинність (табл. 10).

Кількість обертових зв'язків (КОЗ) – ключовий показник, що характеризує гнучкість молекули. Відповідно до правила Вебера, сполуки з гарною пероральною біодоступністю зазвичай мають не більше ніж 10 обертових зв'язків (табл. 10). Оптимальними вважають молекули з менше ніж 6 обертовими зв'язками, оскільки надмірна гнучкість негативно впливає на проникність через клітинні мембрани.

За правилом Ліпінського, для забезпечення оптимальної пероральної біодоступності кількість акцепторів

водневого зв'язку (КАВЗ) не має перевищувати 10. Значення КАВЗ, що дорівнює 4, є ідеальним для багатьох фармацевтично перспективних молекул. Воно забезпечує достатню водорозчинність для ефективного транспортування в організмі, не обмежуючи здатність молекули проникати через ліпофільні мембрани. Цей чинник є важливим для її фармакокінетичних характеристик.

Низька кількість донорів водневих зв'язків (КДВЗ), наприклад 1–2, зумовлює підвищену ліпофільність і здатність молекули проникати через клітинні мембрани. Це важливо для ліків, що застосовують перорально.

Молекулярна рефракція (МР) залежить від розміру, складу та поляризованості молекули. Для типових фармацевтичних молекул значення МР зазвичай становлять 40–130. Сполуки з МР 76,34 і більше можуть бути значно ліпофільними, і це зумовлює доцільність додаткового контролю за їхньою розчинністю у воді та метаболічною стабільністю. Значення МР у діапазоні 67–76 забезпечують оптимальний баланс між розчинністю та біодоступністю.

Для забезпечення сприятливої пероральної біодоступності топологічна площа полярної поверхні (ТППП) має бути  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ . Якщо ТППП не перевищує  $90 \text{ \AA}^2$ , можливе ефективне проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Значення ТППП, встановлене для досліджених сполук, відповідають інтервалу 72,80–83,80  $\text{ \AA}^2$ , є оптимальними для фармакологічного використання (табл. 10).

Згідно з моделлю ESOL, усі досліджені сполуки класифіковано як розчинні, а значення Log S змінюються в діапазоні від -2,53 до -3,52. Це свідчить про поступове зниження розчинності в ряду сполук 1–6. Розчинність за цією моделлю варіює від 0,7470 мг/мл (1) до 0,0945 мг/мл (6). Модель Ali також підтвердила розчинність усіх сполук, але значення Log S (Ali) змінюються від -2,36 до -3,77, підтверджуючи тенденцію до зниження. Разом із



Таблиця 10. Фізико-хімічні властивості досліджених сполук

Показник	1	2	3	4	5	6
M, г/моль	254,24	268,27	282,30	296,32	296,32	310,35
KBA	19	20	21	22	22	23
KABA	14	14	14	14	14	14
Фракція Csp <sup>3</sup>	0,15	0,21	0,27	0,31	0,31	0,35
KOЗ	1	2	3	4	3	5
KABЗ	4	4	4	4	4	4
KДВЗ	2	1	1	1	1	1
MP	67,22	71,54	76,34	81,15	81,15	85,96
ТППП, А <sup>2</sup>	83,80	72,80	72,80	72,80	72,80	72,80

Таблиця 11. Розчинність досліджених сполук у воді

Показник	1	2	3	4	5	6
Log S: ESOL	-2,53	-2,73	-2,96	-3,29	-3,30	-3,52
Розчинність						
мг/мл	$7,47 \times 10^{-1}$	$4,96 \times 10^{-1}$	$3,07 \times 10^{-1}$	$1,52 \times 10^{-1}$	$1,49 \times 10^{-1}$	$9,45 \times 10^{-2}$
моль/л	$2,94 \times 10^{-3}$	$1,85 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^{-3}$	$5,14 \times 10^{-4}$	$5,03 \times 10^{-4}$	$3,05 \times 10^{-4}$
Клас	P	P	P	P	P	P
Log S: Ali	-2,36	-2,47	-2,85	-3,39	-3,30	-3,77
Розчинність						
мг/мл	1,11	$9,08 \times 10^{-1}$	$3,95 \times 10^{-1}$	$1,20 \times 10^{-1}$	$1,48 \times 10^{-1}$	$5,30 \times 10^{-2}$
моль/л	$4,37 \times 10^{-3}$	$3,38 \times 10^{-3}$	$1,40 \times 10^{-3}$	$4,04 \times 10^{-4}$	$5,00 \times 10^{-4}$	$1,71 \times 10^{-4}$
Клас	P	P	P	P	P	P
Log S: SILICOS-IT	-3,14	-3,84	-4,24	-4,64	-4,26	-5,04
Розчинність						
мг/мл	$1,85 \times 10^{-1}$	$3,89 \times 10^{-2}$	$1,63 \times 10^{-2}$	$6,82 \times 10^{-3}$	$1,61 \times 10^{-2}$	$2,86 \times 10^{-3}$
моль/л	$7,26 \times 10^{-4}$	$1,45 \times 10^{-4}$	$5,77 \times 10^{-5}$	$2,30 \times 10^{-5}$	$5,45 \times 10^{-5}$	$9,20 \times 10^{-6}$
Клас	P	P	ПР	ПР	ПР	ПР

P: розчинний; ПР: помірно розчинний.

тим, розчинність за моделлю Ali є дещо вищою: для сполуки 1 вона становить 1,11 мг/мл, а для сполуки 6 – 0,053 мг/мл. У моделі SILICOS-IT розчинність змінюється значно сильніше, і сполуки 3–6 класифіковано як помірно розчинні. Значення Log S у цій моделі відповідають діапазону від -3,14 до -5,04, а розчинність суттєво нижча – від 0,185 мг/мл (1) до 0,00286 мг/мл (6) (табл. 11). Виявлене зниження розчинності може бути пов'язане з високою ліпофільністю або специфічними структурними особливостями досліджених сполук.

Значення Log Po/v (показник розподілу між *n*-октанолом і водою) поступово зростає в ряду сполук від 1 до 6 у всіх моделях; це вказує на збільшення ліпофільності (табл. 12). Модель iLOGP показала найнижчі значення Log Po/v серед усіх, варіюючи в межах від 0,76 до 2,04. Це підтвердило її більш консервативний підхід. Результати

моделей XLOGP3 і WLOGP є близькими, але дещо вищими, з діапазонами від 1,01 до 2,59 для XLOGP3 та від 1,34 до 2,60 для WLOGP. Значення, одержані за допомогою MLOGP, також нижчі, ніж у XLOGP3 і WLOGP, але мали схожу тенденцію – від 0,49 до 1,50. Найвищі показники ліпофільності дає модель SILICOS-IT із діапазоном від 1,10 до 2,71; це свідчить про її схильність до більш ліпофільно орієнтованого підходу. Інтегрований показник консенсусного значення Log Po/v становить від 0,94 (1) до 2,29 (6) (табл. 12).

6,11-Дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її естери характеризуються високою адсорбцією через шлунково-кишковий тракт. Це є позитивним чинником в аспекті перорального введення (табл. 13). Сполуки 1 і 2 не можуть подолати ГЕБ, і це може обмежувати їхній вплив на центральну нервову

Таблиця 12. Ліпофільність досліджених сполук

Показник	1	2	3	4	5	6
Log Po/v (iLOGP)	0,76	1,26	1,70	1,98	1,98	2,04
Log Po/v (XLOGP3)	1,01	1,34	1,71	2,23	2,14	2,59
Log Po/v (WLOGP)	1,34	1,43	1,82	2,21	2,20	2,60
Log Po/v (MLOGP)	0,49	0,75	1,01	1,26	1,26	1,50
Log Po/v (SILICOS-IT)	1,10	1,60	1,96	2,33	2,16	2,71
Консенсус Log Po/v	0,94	1,27	1,64	2,00	1,95	2,29

Таблиця 13. Фармакокінетика досліджених речовин

Показник	1	2	3	4	5	6
Шлунково-кишкова адсорбція	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Подолання ГЕБ	–	–	+	+	+	+
P-гр субстрат	–	–	+	+	+	+
CYP1A2 інгібітор	–	–	–	–	–	–
CYP2C19 інгібітор	–	+	+	+	+	+
CYP2C9 інгібітор	–	–	–	–	–	+
CYP2D6 інгібітор	–	–	–	–	–	+
CYP3A4 інгібітор	–	–	–	–	–	+
Log Kp, см/с	-7,13	-6,99	-6,81	-6,52	-6,59	-6,35

Таблиця 14. Лікоподібність

Показник	1	2	3	4	5	6
Фільтр Ліпінського	+	+	+	+	+	+
Фільтр Гозе	+	+	+	+	+	+
Фільтр Вебера	+	+	+	+	+	+
Фільтр Ігана	+	+	+	+	+	+
Фільтр Мугге	+	+	+	+	+	+
Біодоступність	0,56	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

систему (ЦНС). Сполуки 3–6 можуть подолати ГЕБ, а отже потенційно можуть впливати на ЦНС, але це може й підвищувати ризик побічних ефектів у ЦНС (табл. 13).

Сполуки 1 і 2 не взаємодіють із Р-глікопротеїном (P-гр), і це полегшує їх транспортування через клітинні мембрани. Сполуки 3–6 є субстратами P-гр, що може зменшувати їх накопичення в тканинах через активне виведення. Усі сполуки не інгібують CYP1A2; це знижує імовірність взаємодії з ліками, які метаболізуються цим ферментом. Сполуки 2–6 інгібують CYP2C19, що може впливати на метаболізм лікарських засобів, залежних від цього ферменту. Сполука 6 також інгібує CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4, що значно підвищує ризик лікарських взаємодій. Значення Log Kp варіюють від -7,13 см/с (1) до -6,35 см/с (6); на підставі цих даних зробили висновок про дуже низьку імовірність проникнення цих сполук через шкіру.

Для всіх сполук зафіксовано високоімовірну пероральну адсорбцію, і це додатково робить їх практично перспективними. Сполуки 3–6, імовірно, можуть подолати ГЕБ і є субстратами P-гр, це підтверджує їхній потенціал як біологічно активних сполук із можливим впливом на ЦНС. Інгібування ферментів CYP450 сполуками 2–6 може спричинити небажані лікарські взаємодії. Окрему увагу привертає сполука 6, що інгібує кілька ключових ферментів. Крім того, низька здатність до проникнення через шкіру обмежує можливість використання цих сполук трансдермально (табл. 13).

**PAINS (Pan-Assay Interference Compounds):** одне попередження для всіх сполук, що пов'язане з індолімовим фрагментом. Це свідчить про потенційний ризик неспецифічної активності в біологічних дослідженнях. Жодна з досліджених сполук не порушувала критеріїв фільтра

Бренка, що є свідченням хімічної прийнятності для розроблення лікарських засобів. Досліджена кислота та її естери відповідають критеріям лікоподібності, а отже має властивості, що роблять їх перспективними для оптимізації на шляху до створення лікарських засобів. Крім того, ці речовини мають прийнятний рівень синтетичної доступності.

Досліджені структури успішно пройшли усі ключові фільтри лікоподібності:

- 1) фільтр Ліпінського (відповідають «правилу п'яти», що свідчить про їхній фармакологічний потенціал);
- 2) фільтр Гозе (підтверджує потенціал сполук для використання у фармацевтичних цілях);
- 3) фільтр Вебера (сполуки мають допустимі молекулярні розміри й полярну поверхню);
- 4) фільтр Ігана (підтверджує сприятливу біодоступність і розчинність);
- 5) фільтр Мугге (виключає можливі структурні обмеження для біологічно активних речовин) (табл. 14).

Показники біодоступності всіх сполук становлять 0,55–0,56, а отже вони мають позитивний прогноз щодо реалізації цієї властивості в разі перорального застосування (табл. 14).

## Обговорення

У дослідженнях *in silico* модельний гідробіонт *Daphnia magna* показав високу чутливість до сполук, що вивчали, особливо до тих, які мають низьке значення  $LC_{50}$ . Це свідчить про високий ризик для зоопланктону, який є основною ланкою харчового ланцюга у водних екосистемах. У предиктивних дослідженнях із використанням моделі *Pimephales promelas* також прогнозовано високу чутливість до 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти та її естерів. Загалом одержані результати підкреслюють високу імовірність наявності екоотоксичних властивостей у сполук цього ряду. Цим зумовлена доцільність ретельного контролю на всіх етапах їхнього «життєвого» циклу: від виробництва та використання до утилізації.

У результаті докінгових досліджень встановили, що ключову роль у комплексоутворенні між дослідженими похідними 6,11-дигідро-[1,2,4]-тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти та ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазою відіграють водневі зв'язки,  $\pi$ -алкільні та  $\pi$ - $\pi$  взаємодії. Модифікація карбоксильної групи на естерну суттєво впливає на характеристики зв'язування, сприяючи зниженню енергії комплексоутворення, а також розширенню спектра і різноманітності хімічних взаємодій. Унікальний характер взаємодій бутіл-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло-[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилату з амінокислотними залишками пептидної деформілази, включаючи водневі,  $\pi$ - $\sigma$ , C-H,  $\pi$ -катіонні та алкільні зв'язки, забезпечує формування стабільного комплексу з цим ферментом. Таке різноманіття зв'язків підтверджує високий потенціал сполуки як антимікробного агента. Істотний потенціал щодо впливу цього естеру зафіксовано також до ЦОГ-2. Втім, мінімальна енергія взаємодії

з активним сайтом цього ферменту істотно поступається референс-ліганду целекоксибу. Це можна компенсувати шляхом спрямованої структурної модифікації.

Серед досліджених сполук найбільшу кількість взаємодій із кіназою анапластичної лімфоми має етил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло-[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат, який має здатність до активного формування збалансованих водневих і алкільних контактів, що забезпечує високу стабільність зв'язування. Крім того, варто вирізнити 6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонову кислоту, оскільки її стабільність комплексу додатково посилюється водневими зв'язками.

Результати SwissADME дають змогу попередньо спрогнозувати, що розчинність сполук поступово буде зменшуватись від 1 до 6 відповідно до всіх моделей. Це є підтвердженням структурних змін, що впливають на їхню гідрофільність. Відмінності моделей (ESOL, Ali, SILICOS-IT) за оцінками підкреслюють важливість застосування різних методів для комплексного аналізу розчинності. Модель SILICOS-IT забезпечує більш консервативні прогнози. Хоча більшість сполук залишаються в категорії «розчинні», згідно з SILICOS-IT, сполуки 3–6 переходять до класу «помірно розчинних»; це може вказувати на зниження їхньої фармакокінетичної доступності.

Визначили, що ліпофільність сполук зростає в ряду 1–6, що свідчить про гідрофобність, яка посилюється, та потенціал до більшої проникності крізь мембрану. Висока ліпофільність (зокрема, для сполук 5 і 6) може спричинити накопичення в жирових тканинах, а також впливати на метаболізм і екскрецію. Оптимальний рівень ліпофільності важливий для ефективності ліків, оскільки надмірна ліпофільність може призводити до поганій водорозчинності, низької біодоступності та токсичності. Одержане попередження PAINS для сполук не є критичним, але потребує додаткової перевірки результатів для уникнення хибнопозитивних сигналів у скринінгових дослідженнях. Усі сполуки мають високий рівень лікоподібності та перспективні для подальшого дослідження. Здатність проходити всі фільтри лікоподібності та висока прогнозована біодоступність підтверджують їхню придатність для перорального застосування.

## Висновки

1. Показано, що 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її естери є перспективним джерелом для одержання біологічно активної субстанції.

2. Предиктивно визначено, що в дослідженому ряду сполук найбільш перспективним виявився бутіл-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо-[3,4-*b*]-5-карбоксилат, що має високий потенціал протигрибкової, антимікробної та протизапальної активності.

3. Встановлено, що 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її етиловий естер є досить перспективним джерелом для створення біоактивної субстанції з протираковими властивостями.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

**Information about authors:**

Fedotov S. O., PhD, Senior Lecturer of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

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

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

**Відомості про авторів:**

Федотов С. О., д-р філософії, старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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

**References**

1. Rohilla S, Goyal G, Berwal P, Mathur N. A review on indole-triazole molecular hybrids as a leading edge in drug discovery: current landscape and future perspectives. *Current topics in medicinal chemistry*. 2024;24(18):1557-88. doi: [10.2174/0115680266307132240509065351](https://doi.org/10.2174/0115680266307132240509065351)
2. Berwal P, Rohilla S, Mathur N, Rani K. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of novel indole-triazole conjugates. *Curr Drug Discov Technol*. 2024;21(6):e120324227917. doi: [10.2174/0115701638295739240222074426](https://doi.org/10.2174/0115701638295739240222074426)
3. Yele V, Pindiprolu S, Sana S, Ramamurty D, Madasi J, Vadlamani S. Synthesis and preclinical evaluation of indole triazole conjugates as microtubule targeting agents that are effective against MCF-7 breast cancer cell lines. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(8):1047-55. doi: [10.2174/1871520620666200925102940](https://doi.org/10.2174/1871520620666200925102940)
4. Pravin NJ, Kavalapure RS, Alegaon SG, Gharge S, Ranade SD. Indoles as promising therapeutics: a review of recent drug discovery efforts. *Bioorg Chem*. 2025;154:108092. doi: [10.1016/j.bioorg.2024.108092](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.108092)
5. Shcherbina 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 Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 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. Safonov AA. Method of synthesis novel N'-substituted-2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2020;44(2):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
8. Gotsulya A, Fedotov S, Zynych O, Trofimova T, Brytanova T. Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(3):1020-32. doi: [10.52794/hujpharm.1011368](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368)
9. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutyj 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):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)
10. Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhankov S, Demchenko A. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91(2):26. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
11. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). 2020. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
12. Bionvia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019. Available from: <http://www.3dsbionvia.com>
13. ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software]. 2015. Available from: <http://www.chemaxon.com>
14. Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). Protein Data Bank (PDB) [Database]. Available from: <http://www.pdb.org>



# Визначення й аналіз експресії генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, за умов розвитку експериментального діабету дексаметазонового типу (цукрового діабету 2 типу)

Т. В. Іваненко<sup>1</sup>, А. В. Винокурова<sup>2</sup>

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

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на цукровий діабет невідомо зростає, що робить цю проблему актуальною не лише для медичної науки, але й для системи охорони здоров'я загалом. Особливу увагу науковців привертають механізми функціонування та диференціювання бета-клітин підшлункової залози. Лабораторне виявлення генетичних механізмів, які регулюють ці процеси, є важливим для розуміння молекулярних основ розвитку цукрового діабету 2 типу та пошуку нових підходів до його профілактики та лікування.

**Мета роботи** – визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

**Матеріали і методи.** Аналіз експресії генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, здійснили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT<sup>2</sup>Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина).

**Результати.** За результатами ПЛР-дослідження розрізняли активність досліджених генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин: *Vara* – ген із високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins*, *Mark*, *Neurod*, *Stxbp*, *Vamp* – гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Nfkb*, *Nsf*, *Rab4a*, *Stx*, *Stxbp* – гени, у яких не виявлено зміни в зразках щодо контрольної групи тварин; *Pdx*, *Pparg*, *Ptfn*, *Sod* – гени, експресію яких не виявили.

**Висновки.** Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де  $\Delta\Delta Ct < 30$ ) підвищує експресію гена *Vara* в 2,81 раза порівняно з контрольною групою тварин. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де  $\Delta\Delta Ct < 30$ ) низьку експресію мали гени *Glp1r* – в 5,71 раза, *Hnf1b* – в 7,45 раза, *Hnf4a* – в 16,06 раза, *Inpp1* – в 22,81 раза, *Ins* – в 9,53 раза, *Mark* – в 2,07 раза, *Neurod* та *Stxbp* – у 3 рази, *Stxbp* – в 28,46 раза, *Vamp* 2 та *Vamp* 3 – у 12 разів щодо контрольної групи тварин. Експресія генів *Pdx*, *Pparg*, *Ptfn*, *Sod* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлена.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, цукровий діабет, гени, інсулін, інсулінорезистентність, диференціювання, бета-клітини, лабораторна діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 27-31

## Determination and analysis of the gene expression, involved in the differentiation and functioning of beta cells under the conditions of the development of experimental diabetes of the dexamethasone type (type 2 diabetes)

T. V. Ivanenko, A. V. Vynokurova

According to the World Health Organization, the number of patients with diabetes is constantly increasing, making this issue relevant not only for medical science, but also for the healthcare system as a whole. The mechanisms of functioning and differentiation of beta cells of the pancreas have attracted significant scientific attention. Laboratory identification of the genetic mechanisms regulating these processes is crucial for understanding the molecular basis of the development of type 2 diabetes and for finding new approaches to its prevention and treatment.

**The aim of the work** is to identify and analyze a panel of genes, involved in the differentiation and functioning of beta cells under the conditions of the development of experimental type 2 diabetes.

### ARTICLE INFO



UDC 616.379-008.64-018.1:577.218]-074-092.9  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.322232](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.322232)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):27-31

**Keywords:** pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, differentiation, beta cells, laboratory diagnostics.

\*E-mail: [ivanenkotv@zsmu.edu.ua](mailto:ivanenkotv@zsmu.edu.ua)

Received: 09.01.2025 // Revised: 27.01.2025 // Accepted: 04.02.2025



**Materials and methods.** Analysis of the gene expression, involved in the differentiation and functioning of beta cells 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.** According to the results of the PCR study, the activity of the studied genes, involved in the differentiation and functioning of beta cells can be divided as follows: *Vapa* – a gene with high expression, compared to the control group of animals, *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins*, *Mapk*, *Neurod*, *Stxbp*, *Vamp* – genes with low expression, compared to the control group of animals, *Nfkb*, *Nsf*, *Rab4a*, *Stx*, *Stxbp* – genes, in which no changes were detected in the samples in relation to the control group of animals, *Pdx*, *Pparg*, *Ptfn*, *Sod* – genes, whose expression was not detected.

**Conclusions.** The development of type 2 dexamethasone diabetes significantly (where  $\Delta\Delta Ct < 30$ ) increases the expression of the *Vapa* gene by 2.81 times, compared to the control group of animals. During the development of type 2 dexamethasone diabetes, significantly (where  $\Delta\Delta Ct < 30$ ) genes *Glp1r* showed a low expression by 5.71 times, *Hnf1b* by 7.45 times, *Hnf4a* by 16.06 times, *Inpp1* by 22.81 times, *Ins* by 9.53 times, *Mapk* by 2.07 times, *Neurod* and *Stxbp* by 3 times, *Stxbp* by 28.46 times, *Vamp* 2 and *Vamp* 3 by 12 times in relation to the control group of animals. The expression of *Pdx*, *Pparg*, *Ptfn*, *Sod* genes during the development of type 2 dexamethasone diabetes was not detected.

**Keywords:** pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, differentiation, beta cells, laboratory diagnostics.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):27-31**

Цукровий діабет – одна з найпоширеніших ендокринних патологій, характеризується порушенням обміну глюкози внаслідок абсолютного або відносного дефіциту інсуліну. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на цукровий діабет невпинно зростає, що робить цю проблему актуальною не лише для медичної науки, але й для системи охорони здоров'я загалом [1].

Особливу увагу науковців привертають механізми функціонування та диференціювання бета-клітин підшлункової залози, оскільки саме вони є головними продуцентами інсуліну в організмі.

В найновіших дослідженнях показано, що дисфункція бета-клітин є ключовим фактором у патогенезі цукрового діабету 1 і 2 типу [2]. Лабораторне виявлення генетичних механізмів, які регулюють ці процеси, є важливим для розуміння молекулярних основ розвитку цукрового діабету та пошуку нових підходів до його профілактики й лікування.

Експресія генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, може змінюватися під впливом різних чинників, включаючи метаболічні порушення, запальні процеси та дію лікарських засобів. Дослідження цих змін в умовах експериментального моделювання цукрового діабету 2 типу (дексаметазонова модель) дає змогу краще зрозуміти механізми розвитку захворювання та потенційні мішені для терапевтичного втручання.

## Мета роботи

Визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, 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). Тварини 1 групи – контрольні (інтактні). Щурам 2 групи експериментальний цукровий діабет 2 типу моделювали так: 18-місячним щурам-самцям лінії Вістар протягом 30 днів

до загального раціону додавали 5 % від харчової маси гідрогенізовані рослинні жири, через день замінювали питну воду на 20 % водний розчин фруктози; паралельно зі зміною харчового раціону з 1 до 7 та з 24 до 30 дня цим тваринам 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 визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра Gluco Card-II (Японія).

Після декапітації експериментальних щурів під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) брали кров (для біохімічного визначення рівня інсуліну) й вилучали підшлункову залозу, яку фіксували в розчині Буена (20 годин), 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 RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин була підшлункова залоза та гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою; гени, у яких не виявлено достовірні зміни в зразках щодо контрольної групи, а також гени, експресію яких не виявили.

Статистичний аналіз даних полімеразної ланцюгової реакції виконали за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина) з використанням  $\Delta\Delta Ct$  методу [3].

## Результати

За результатами ПЛР-дослідження розрізняли активність генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин: гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де  $\Delta\Delta Ct < 30$ ; гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин,

Таблиця 1. Активність експресії генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, щодо показників інтактних щурів

Гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$	Гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$	Гени, у яких не виявлено зміни в зразках щодо контрольної групи тварин	Гени, експресію яких не виявили
<i>Vara</i> – в 2,81 раза	<i>Glp1r</i> – в 5,71 раза; <i>Hnf1b</i> – в 7,45 раза; <i>Hnf4a</i> – в 16,06 раза; <i>Inpp1</i> – в 22,81 раза; <i>Ins 1</i> – в 9,53 раза; <i>Mapk 8</i> – в 2,07 раза; <i>Neurod 1</i> – в 3,5 раза; <i>Stxbp 1</i> – в 28,46 раза; <i>Stxbp 4</i> – в 3,35 раза; <i>Vamp 2</i> – в 12,26 раза; <i>Vamp 3</i> – в 12,66 раза.	<i>Nfkb 1</i> , <i>Nsf</i> , <i>Rab4a</i> , <i>Stx 4</i> , <i>Stxbp 2</i>	<i>Pdx 1</i> , <i>Pparg</i> , <i>Ptpn 1</i> , <i>Sod 2</i>

де  $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$ ; гени, у яких не виявлено достовірні зміни в зразках щодо контрольної групи; та гени, експресію яких не виявили (табл. 1).

## Обговорення

Бета-клітини підшлункової залози відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу глюкози шляхом синтезу та секреції інсуліну у відповідь на зміни рівня глюкози в крові. Їхнє формування та функціонування регулюється складною мережею генів і сигнальних шляхів, що контролюють диференціювання, проліферацію, виживання та секреторну активність цих клітин.

Наводимо кілька ключових генів, що мають значення у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин та досліджені у межах цього дослідження: *Vara* – ген із високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins 1*, *Mapk 8*, *Neurod 1*, *Stxbp 1*, *Stxbp 4*, *Vamp 2*, *Vamp 3* – гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Nfkb 1*, *Nsf*, *Rab4a*, *Stx 4*, *Stxbp 2* – гени, у яких не виявлено зміни в зразках щодо контрольної групи тварин; *Pdx 1*, *Pparg*, *Ptpn 1*, *Sod 2* – гени, експресію яких не виявили.

Ген *Vara* характеризувався високою експресією. Він кодує білок, що бере участь у регуляції мембранного транспорту, взаємодії везикул і динаміці ендоплазматичного ретикулу. Він відіграє важливу роль у процесах міжклітинного обміну ліпідів, ендоцитозу та секреції білків. У бета-клітинах підшлункової залози *Vara* залучений до процесів секреції інсуліну, оскільки взаємодіє з мембранними білками та бере участь у формуванні й транспортуванні секреторних гранул. Дисфункція цього гена впливає на клітинний транспорт і зумовлює метаболічні порушення, пов'язані з розвитком цукрового діабету. Опубліковано результати досліджень, що показали зв'язок між порушенням мембранного транспорту, ендоплазматичним стресом і розвитком дисфункції бета-клітин при цукровому діабеті 2 типу [4].

Дослідження генів *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins 1*, *Mapk 8*, *Neurod 1*, *Stxbp 1*, *Stxbp 4*, *Vamp 2*, *Vamp 3* показало зниження їх експресії при цукровому діабеті 2 типу. Названі гени відіграють важливу роль у функціонуванні та виживанні бета-клітин підшлункової залози. Їх знижена експресія при цукровому діабеті 2 типу, яку показали у результаті дослідження, свідчить про дисфункцію секреторного апарату клітин і зміну їхнього метаболізму.

Зниження секреції гена *Glp1r* пов'язане з розвитком цукрового діабету 2 типу. У хворих на діабет 2 типу часто

визначають знижену чутливість або кількість *Glp1r*, що призводить до порушення регуляції рівня глюкози. Це може бути одним із факторів, що зумовлюють розвиток інсулінорезистентності та дисфункції  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Рекомендовані терапевтичні підходи, як-от використання аналогів GLP-1, свідчать про важливість підтримання рівня секреції *Glp1r* та спрямовані на активацію цього шляху, сприяють покращенню контролю за рівнем глюкози в крові пацієнтів із діабетом 2 типу [5].

Зниження секреції генів *Hnf1b* і *Hnf4a* істотно впливає на розвиток цукрового діабету 2 типу, оскільки обидва гени беруть участь у регуляції функцій підшлункової залози. Ген *Hnf1b* відповідає за розвиток  $\beta$ -клітин підшлункової залози. У пацієнтів із діабетом 2 типу встановлено зниження експресії *Hnf1b*, що може спричинити порушення функцій  $\beta$ -клітин і розвиток інсулінорезистентності [6]. *Hnf4a* – ще один транскрипційний фактор, який відіграє важливу роль у розвитку та функціонуванні підшлункової залози. Як і щодо *Hnf1b*, зниження активності *Hnf4a* може впливати на функціонування  $\beta$ -клітин підшлункової залози, призводячи до порушення продукції інсуліну [7].

Зниження експресії *Inpp1* може мати суттєвий вплив на диференціацію та функціонування  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що є важливими в розвитку цукрового діабету 2 типу [8]. *Inpp1* бере участь у регуляції сигнальних шляхів, які пов'язані з розвитком і диференціацією  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Ці клітини формуються з попередників під час ембріонального розвитку та зберігають свою здатність до диференціації протягом життя. Зниження експресії *Inpp1* може порушити ці процеси і негативно впливати на диференціацію  $\beta$ -клітин, зменшуючи їхню кількість і здатність до нормального функціонування [9]. Це може призвести до зниження потенціалу організму до регенерації  $\beta$ -клітин у відповідь на пошкодження або стрес, а отже є чинником розвитку діабету.

Інсулін відіграє важливу роль у розвитку і підтримці функцій  $\beta$ -клітин. Під час ембріонального розвитку та в дорослому віці інсулін бере участь у підтримці диференціації  $\beta$ -клітин та їхньої зрілості. Це важливо для забезпечення нормального функціонування підшлункової залози, оскільки інсулін стимулює розвиток молекул і механізмів, що регулюють гомеостаз глюкози. Під час цього дослідження виявили зниження експресії *Ins 1*, що може порушити нормальний процес диференціації  $\beta$ -клітин, оскільки інсулін впливає на сигнальні шляхи, які регулюють розвиток і функцію цих клітин [10]. У

результаті цього може зменшитися кількість  $\beta$ -клітин, що функціонують, або їхня здатність до нормальної роботи та диференціювання.

*Mapk 8* є частиною сімейства мітохондріальних активованих протеїнкіназ (МАРК), що регулюють численні клітинні процеси: ріст, диференціацію, запальні реакції та апоптоз [11]. *Mapk 8* бере участь у регуляції процесу диференціації  $\beta$ -клітин [12], допомагаючи їм адаптуватися до змін рівня глюкози та інших метаболічних факторів. *Mapk 8* регулює пластичність  $\beta$ -клітин, зокрема їхню здатність адаптуватися до змінних умов, як-от високого рівня глюкози або стресу. Зниження експресії *Mapk 8* може мати значні наслідки для диференціації та функції  $\beta$ -клітин, оскільки порушує їхню здатність адекватно реагувати на зміни рівня глюкози та регулювати секрецію інсуліну.

*Neurod 1* – важливий транскрипційний фактор для процесу диференціації інсулін-продукувальних  $\beta$ -клітин із клітин-попередників у підшлунковій залозі. Недостатня експресія *Neurod 1* призводить до дефіциту диференціації  $\beta$ -клітин, що може зменшити їхню кількість і знижує здатність до інсулінової секреції [13]. Зниження або відсутність *Neurod 1* може бути важливим фактором розвитку інсулінорезистентності та діабету 2 типу. В умовах оксидативного стресу або дії інших стресових факторів, що характерні для діабету 2 типу, експресія *Neurod 1* може бути знижена [14], і це ще більше погіршує стан  $\beta$ -клітин. Зниження цього транскрипційного фактора посилює дисфункцію  $\beta$ -клітин і їхню схильність до апоптозу.

*Stxbp 1* і *Stxbp 4* беруть безпосередню участь у синтезі та секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами. Зниження їх експресії може порушити синтез і транспортування інсуліну до клітинної мембрани, спричиняючи зниження секреції інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові [15,16]. Це може призвести до розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності. *Stxbp 1* і *Stxbp 4* мають значення для процесів, що забезпечують нормальний розвиток  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Їх зниження, що виявили, може порушити диференціацію прогеніторних або недиференційованих клітин у зрілі  $\beta$ -клітини; це зменшує їхню кількість і функціональність.

Гени *Vamp 2* і *Vamp 3* не лише регулюють секрецію інсуліну [17], але й впливають на диференціацію  $\beta$ -клітин із клітин-попередників. Зниження експресії цих генів може порушити нормальний розвиток  $\beta$ -клітин підшлункової залози, обмеживши їхню кількість і функціональність. Це врешті зменшує здатність організму підтримувати нормальний рівень інсуліну та глюкози в крові [18].

Зниження експресії генів *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1l*, *Ins 1*, *Mapk 8*, *Neurod 1*, *Stxbp 1*, *Stxbp 4*, *Vamp 2*, *Vamp 3* негативно впливає на функціонування та диференціацію  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що є ключовою ланкою розвитку цукрового діабету 2 типу, спричиняючи зменшення кількості  $\beta$ -клітин, їхню дисфункцію, недостатню секрецію інсуліну та розвиток гіперглікемії як основні прояви патогенезу цукрового діабету 2 типу.

Показана в дослідженні відсутність експресії генів *Pdx 1*, *Pparg*, *Ptpn 1*, *Sod 2* істотно впливає на функцію та диференціювання  $\beta$ -клітин підшлункової залози, зумовлюючи їхню дисфункцію, зниження секреції інсуліну та розвиток цукрового діабету 2 типу. Ген *Pdx 1* – ключовий фактор транскрипції, що необхідний для розвитку та збереження функції  $\beta$ -клітин [19]. *Pparg* – ген-регулятор метаболізму ліпідів і чутливості до інсуліну, і втрата його експресії порушує функцію адипоцитів, спричиняючи інсулінорезистентність [20]. Відсутність *Pparg* у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози зменшує їхню адаптацію до глюкозного навантаження, а отже призводить до їх дисфункції та загибелі. Відсутність *Ptpn 1*, що виявлена, може призвести до гіперчутливості до інсуліну, а також порушувати нормальну регуляцію метаболічних шляхів [21]. *Sod 2* – ключовий антиоксидантний фермент, що захищає  $\beta$ -клітини від оксидативного стресу, а його відсутність призводить до апоптозу  $\beta$ -клітин [22].

Важливість ідентифікації генів, які беруть участь у диференціюванні та функціонуванні  $\beta$ -клітин, за допомогою методів лабораторної діагностики є важливим етапом під час дослідження механізмів розвитку цукрового діабету 2 типу. Аналіз експресії цих генів дає змогу оцінити їхній вплив на дисфункцію  $\beta$ -клітин, формування порушення секреції інсуліну та прогресування діабету. Використання сучасних методів лабораторної діагностики, як-от ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу, дає змогу визначити молекулярні маркери патологічних змін у  $\beta$ -клітинах та розробити нові підходи до ранньої діагностики й потенційної терапії цукрового діабету 2 типу.

## Висновки

1. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де  $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$ ) підвищує експресію гена *Vapa* в 2,81 раза порівняно з контрольною групою тварин.

2. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де  $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$ ) низьку експресію мали гени *Glp1r* – в 5,71 раза, *Hnf1b* – в 7,45 раза, *Hnf4a* – в 16,06 раза, *Inpp1l* – в 22,81 раза, *Ins 1* – в 9,53 раза, *Mapk 8* – в 2,07 раза, *Neurod 1* та *Stxbp 4* – у 3 рази, *Stxbp 1* – в 28,46 раза, *Vamp 2* та *Vamp 3* – у 12 разів щодо контрольної групи тварин.

3. Експресія генів *Pdx 1*, *Pparg*, *Ptpn 1*, *Sod 2* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлена.

**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 of the 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**

- 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, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: [10.1016/j.diabres.2019.107843](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843)
- Hudish LI, Reusch JE, Sussel L.  $\beta$  Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4001-8. doi: [10.1172/JCI129188](https://doi.org/10.1172/JCI129188)
- 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](https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262)
- Zhang XJ, Li XJ, Xia JL, Yan SX, Ji F, Zhang YC, et al. Expression status of diabetes-associated genes in middle and aged cynomolgus monkeys. *Dongwuxue Yanjiu.* 2011;32(3):300-6. doi: [10.3724/SP.J.1141.2011.03300](https://doi.org/10.3724/SP.J.1141.2011.03300)
- Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides.* 2023;161:170939. doi: [10.1016/j.peptides.2023.170939](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.170939)
- Huang T, Wang L, Bai M, Zheng J, Yuan D, He Y, et al. Influence of IGF2BP2, HMG20A, and HNF1B genetic polymorphisms on the susceptibility to Type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. *Biosci Rep.* 2020;40(5):BSR20193955. doi: [10.1042/BSR20193955](https://doi.org/10.1042/BSR20193955)
- Mohlke KL, Boehnke M. The role of HNF4A variants in the risk of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2005;5(2):149-56. doi: [10.1007/s11892-005-0043-y](https://doi.org/10.1007/s11892-005-0043-y)
- Marion E, Kaisaki PJ, Pouillon V, Gueydan C, Levy JC, Bodson A, et al. The gene INPPL1, encoding the lipid phosphatase SHIP2, is a candidate for type 2 diabetes in rat and man. *Diabetes.* 2002;51(7):2012-7. doi: [10.2337/diabetes.51.7.2012](https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2012)
- Kaisaki PJ, Delépine M, Woon PY, Sebag-Montefiore L, Wilder SP, Menzel S, et al. Polymorphisms in type II SH2 domain-containing inositol 5-phosphatase (INPPL1, SHIP2) are associated with physiological abnormalities of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004;53(7):1900-4. doi: [10.2337/diabetes.53.7.1900](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1900)
- Ma Y, Wang X, Peng Y, Ding X. Forkhead box O1 promotes INS1 cell apoptosis by reducing the expression of CD24. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):2991-8. doi: [10.3892/mmr.2016.4896](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4896)
- Yu J, Li X, Cao J, Zhu T, Liang S, Du L, et al. Components of the JNK-MAPK pathway play distinct roles in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(19):17495-509. doi: [10.1007/s00432-023-05473-9](https://doi.org/10.1007/s00432-023-05473-9)
- Lee KI, Su CC, Yang CY, Hung DZ, Lin CT, Lu TH, et al. Etoposide induces pancreatic  $\beta$ -cells cytotoxicity via the JNK/ERK/GSK-3 signaling-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway. *Toxicol In Vitro.* 2016;36:142-52. doi: [10.1016/j.tiv.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.07.018)
- Kim JW, You YH, Jung S, Suh-Kim H, Lee IK, Cho JH, et al. miR-NA-30a-5p-mediated silencing of Beta2/NeuroD expression is an important initial event of glucotoxicity-induced beta cell dysfunction in rodent models. *Diabetologia.* 2013;56(4):847-55. doi: [10.1007/s00125-012-2812-x](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2812-x)
- Fu X, Shen Y, Wang W, Li X. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting Neurod 1 through MAPK/ERK signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(1):68-74. doi: [10.1111/1440-1681.12856](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12856)
- Lang H, Ai Z, You Z, Wan Y, Guo W, Xiao J, et al. Characterization of miR-218/322-Stxbp1 pathway in the process of insulin secretion. *J Mol Endocrinol.* 2015;54(1):65-73. doi: [10.1530/JME-14-0305](https://doi.org/10.1530/JME-14-0305)
- Saito T, Okada S, Yamada E, Ohshima K, Shimizu H, Shimomura K, et al. Syntaxin 4 and Synip (syntaxin 4 interacting protein) regulate insulin secretion in the pancreatic beta HC-9 cell. *J Biol Chem.* 2003;278(38):36718-25. doi: [10.1074/jbc.M305114200](https://doi.org/10.1074/jbc.M305114200)
- Cheng ZJ, Singh RD, Wang TK, Holicky EL, Wheatley CL, Bernlohr DA, et al. Stimulation of GLUT4 (glucose transporter isoform 4) storage vesicle formation by sphingolipid depletion. *Biochem J.* 2010;427(1):143-50. doi: [10.1042/BJ20091529](https://doi.org/10.1042/BJ20091529)
- Xu S, Kim JH, Hwang KH, Das R, Quan X, Nguyen TT, et al. Auto-crine insulin increases plasma membrane K(ATP) channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(4):752-7. doi: [10.1016/j.bbrc.2015.11.028](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.028)
- Zhang Y, Fang X, Wei J, Miao R, Wu H, Ma K, et al. PDX-1: A Promising Therapeutic Target to Reverse Diabetes. *Biomolecules.* 2022;12(12):1785. doi: [10.3390/biom12121785](https://doi.org/10.3390/biom12121785)
- Wagner R, Hieronimus A, Lamprinou A, Heni M, Hatzigelaki E, Ullrich S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) modulates free fatty acid receptor 1 (FFAR1) dependent insulin secretion in humans. *Mol Metab.* 2014;3(6):676-80. doi: [10.1016/j.molmet.2014.07.001](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.07.001)
- Alswat KA, Nasr A, Al Dubayee MS, Talaat IM, Alsulaimani AA, Mohamed IA, et al. The Potential Role of PTPN-22 C1858T Gene Polymorphism in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes in Saudi Population. *Immunol Invest.* 2018;47(5):521-33. doi: [10.1080/08820139.2018.1458109](https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1458109)
- Bandeira Sde M, Guedes Gda S, da Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, et al. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:819310. doi: [10.1155/2012/819310](https://doi.org/10.1155/2012/819310)



# Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування та коронавірусної інфекції (COVID-19)

Б. Б. Самура<sup>id</sup>A,C,D,E,F, М. О. Панасенко<sup>id</sup>\*B,C,D,E, Т. О. Самура<sup>id</sup>B,C, І. В. Чорна<sup>id</sup>C,D

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

Множинна мієлома – агресивне онкогематологічне захворювання, результати лікування якого за останні десятиліття значно покращилися завдяки впровадженню ефективних таргетних препаратів. Виникнення серцево-судинних ускладнень після протипухлинного лікування множинної мієломи є одним із ключових негативних факторів, що впливають на тривалість життя пацієнтів.

**Мета роботи** – визначення прогностичної цінності показників регіональної скорочувальної функції міокарда для виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 107 пацієнтів, які досягли ремісії множинної мієломи після курсу протипухлинної терапії та не мали ознак прогресування захворювання протягом усього періоду спостереження. Усі етапи дослідження здійснили, дотримуючись вимог щодо організації та виконання клінічних досліджень. Учасників дослідження поділили на групи залежно від того, чи мали вони серцево-судинні ускладнення протягом періоду спостереження. Для оцінювання біомаркерів аналізували зразки плазми крові за допомогою методу імуноферментного аналізу, який давав змогу кількісно визначити речовини, що циркулюють.

**Результати.** У 29 пацієнтів зафіксовано 65 серцево-судинних ускладнень, що становить 27,1 % контингенту дослідження. Спектр ускладнень включав 4 випадки серцево-судинної смерті, 15 епізодів аритмії, що потребували лікування, та 8 ішемічних подій. Серед інших відомих інцидентів – 2 інсульти, 4 випадки тромбоемболії легеневої артерії та 2 випадки тромбозу глибоких вен. Крім того, в 11 пацієнтів виявили декомпенсацію хронічної серцевої недостатності, а 19 хворих госпіталізовані з приводу серцево-судинної патології.

Значення параметра  $e'$  значно нижчі порівняно з контрольною групою у пацієнтів із множинною мієломою – на 17,6 % ( $p < 0,05$ ), особливо в підгрупі хворих із перенесеною симптоматичною формою COVID-19, де зниження становило 23,5 % ( $p < 0,05$ ). Нижчі значення  $E$  та співвідношення  $E/A$  встановили в пацієнтів із перенесеною симптоматичною формою COVID-19 порівняно з тими, хто не мав цього захворювання. Циркулярна систолічна деформація міокарда значно нижча в пацієнтів із множинною мієломою порівняно з контрольною групою – на 38,1 % ( $p < 0,001$ ), включаючи підгрупу пацієнтів із перенесеною симптоматичною формою COVID-19 (зниження становило 42,6 %,  $p < 0,001$ ) та підгрупу без перенесеної коронавірусної інфекції (зниження на 38,5 %,  $p < 0,001$ ).

У результаті уніваріантного аналізу встановлено, що найвищий відносний ризик виникнення кардіоваскулярних подій мали симптоматична форма COVID-19 (BP = 1,880; 95 % ДІ = 1,291–2,745,  $p = 0,009$ ), хіміотерапія з використанням антрациклінів (BP = 1,493; 95 % ДІ = 1,014–2,040,  $p = 0,041$ ), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP = 1,354; 95 % ДІ = 1,139–1,611,  $p = 0,008$ ), хіміотерапія з імуномодулювальними препаратами (BP = 1,210; 95 % ДІ = 1,009–1,345,  $p = 0,048$ ), циркулярна систолічна деформація міокарда (BP = 1,171; 95 % ДІ = 1,056–1,297,  $p = 0,028$ ). За результатами мультіваріантного аналізу, прогностична значущість збереглася лише для таких факторів: перенесена симптоматична форма COVID-19 (BP = 1,079; 95 % ДІ = 1,041–1,780,  $p = 0,025$ ) та поздовжня систолічна деформація міокарда (BP = 1,078; 95 % ДІ = 1,021–1,184;  $p = 0,032$ ).

**Висновки.** Зниження циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда має прогностичну цінність для виникнення кардіоваскулярних ускладнень в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи впродовж року після протипухлинного лікування. Прогностична значущість цих показників не залежала від наявності коронавірусної інфекції в анамнезі.

**Ключові слова:** кардіоваскулярні події, лімфопроліферативні захворювання, множинна мієлома, виживання, прогностичні маркери.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 32-39

## ARTICLE INFO



UDC 616.1-008-091-02:[616-006.44-08:[616.98:578/834COV]]-036.8  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.322559](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.322559)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):32-39

Keywords: cardiovascular events, lymphoproliferative diseases, multiple myeloma, survival, prognostic markers.

\*E-mail: [panasenkomari95@gmail.com](mailto:panasenkomari95@gmail.com)

Received: 26.12.2024 // Revised: 01.02.2025 // Accepted: 04.02.2025



## Structural-geometric and functional indicators of the heart in patients with multiple myeloma after anti-tumor treatment and COVID-19

B. B. Samura, M. O. Panasenko, T. O. Samura, I. V. Chorna

Multiple myeloma is a severe hematologic malignancy characterized by aggressive progression. Over the last decade, the introduction of novel targeted therapies has significantly improved treatment outcomes. Despite these advancements, cardiovascular complications following antitumor therapy continue to pose a significant challenge, adversely affecting patient life expectancy.

**The aim** of the study was to assess the predictive role of regional myocardial contractile function indicators in identifying the risk of cardiovascular events in patients with multiple myeloma.

**Materials and methods.** The study included 107 patients who achieved regression of multiple myeloma after completing a course of antitumor therapy and did not experience disease progression during the entire observation period. All stages of the study were conducted in compliance with strict compliance with clinical trial regulations. The study participants were categorized into distinct groups based on whether they experienced cardiovascular complications during the follow-up period. To assess biomarkers, blood plasma samples were analyzed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, which allowed for the quantification of circulating substances.

**Results.** A total of 65 cardiovascular complications were recorded among 29 patients, representing 27.1 % of the studied population. The spectrum of complications comprised 4 cardiovascular-related deaths, 15 arrhythmia episodes requiring treatment, and 8 ischemic events. Other notable incidents included 2 strokes, 4 cases of pulmonary embolism, and 2 instances of deep vein thrombosis. Moreover, 11 patients exhibited decompensation of pre-existing chronic heart disease, and 19 were hospitalized for cardiovascular pathologies.

The values of the parameter  $e'$  were significantly lower than in the control group in patients with multiple myeloma by 17.6 % ( $p < 0.05$ ), especially in the subgroup of patients with a history of symptomatic COVID-19, where the decrease was 23.5 % ( $p < 0.05$ ). The lowest values of the E and E/A indices were observed in patients with a history of symptomatic COVID-19 compared to those who did not have this disease. Circular systolic myocardial strain was significantly lower in the multiple myeloma group compared to the control group by 38.1 % ( $p < 0.001$ ), including the subgroup of patients with symptomatic COVID-19, where the reduction was 42.6 % ( $p < 0.001$ ), and the subgroup without a previous infection, where the reduction was 38.5 % ( $p < 0.001$ ).

Using univariate analysis, it was found that the highest relative risk of cardiovascular events was associated with: symptomatic COVID-19 (HR = 1.880; 95 % CI = 1.291–2.745,  $p = 0.009$ ), chemotherapy with anthracyclines (HR = 1.493; 95 % CI = 1.014–2.040,  $p = 0.041$ ), reduced longitudinal systolic myocardial strain (HR = 1.354; 95 % CI = 1.139–1.611,  $p = 0.008$ ), chemotherapy with immunomodulating drugs (HR = 1.210; 95 % CI = 1.009–1.345,  $p = 0.048$ ), and reduced circular systolic myocardial strain (HR = 1.171; 95 % CI = 1.056–1.297,  $p = 0.028$ ). During multivariate analysis, the prognostic significance was preserved only for some factors: prior symptomatic COVID-19 (HR = 1.079; 95 % CI = 1.041–1.780,  $p = 0.025$ ) and reduced longitudinal systolic myocardial strain (HR = 1.078; 95 % CI = 1.021–1.184,  $p = 0.032$ ).

**Conclusions.** A decrease in circular and longitudinal systolic myocardial strain has prognostic value for the occurrence of cardiovascular complications in multiple myeloma treatment within 12 months after anticancer treatment. The prognostic significance of these indicators did not depend on the presence of cardiac infection in the anamnesis.

**Keywords:** cardiovascular events, lymphoproliferative diseases, multiple myeloma, survival, prognostic markers.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):32-39**

Множинна мієлома – агресивне онкогематологічне захворювання, результати лікування якого за останні десятиліття значно покращилися завдяки впровадженню ефективних таргетних препаратів. Однак на цьому фоні зросла роль коморбідної патології у загальній виживаності пацієнтів. Виникнення серцево-судинних ускладнень після протипухлинного лікування множинної мієломи є одним із ключових негативних факторів, що впливають на тривалість життя пацієнтів [1]. Істотний вплив, який має ураження серцево-судинної системи, на прогноз хворих на множинну мієлому свідчить про доцільність детальної стратифікації ризику залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів.

Відомо, що перенесена коронавірусна інфекція (COVID-19) значно збільшує ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, що підтверджено численними дослідженнями [2]. Серед найімовірніших механізмів ураження серцево-судинної системи при COVID-19 – безпосереднє ураження міокарда вірусом SARS-CoV-2, викид запальних цитокінів та активація факторів коагуляції [3].

Враховуючи рекомендації Європейського кардіологічного товариства, до рутинної практики включено діагностичні інструменти для виявлення кардіотоксичності, зокрема визначення регіональної скорочувальної функції міокарда [4]. Втім, нез'ясованим залишається питання щодо діагностичної цінності показників систолічної та діастолічної функції міокарда в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи.

Дослідження, що здійснили, спрямоване на перевірку гіпотези щодо можливості деталізації стратифікації ризику виникнення кардіоваскулярних подій за допомогою оцінювання показників регіональної скорочувальної функції міокарда в пацієнтів із множинною мієломою. Одержані дані можуть сприяти розробленню схеми ризик-адаптованої терапії.

### Мета роботи

Визначення прогностичної цінності показників регіональної скорочувальної функції міокарда для виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 107 пацієнтів, які досягли ремісії множинної мієломи після курсу протипухлинної терапії та не мали ознак прогресування захворювання протягом усього періоду спостереження [5]. Усі етапи дослідження здійснили, дотримуючись вимог щодо організації та виконання клінічних досліджень. Пацієнтів поділили на групи залежно від наявності кардіоваскулярних ускладнень, що виникли під час періоду спостереження [6].

Гемодинамічні параметри оцінювали за допомогою ультразвукового сканера «MyLab 50» (Італія). Дослідження здійснили у М- і В-режимах ехокардіографії, використали трансторакальний доступ і датчик з частотою 2,5–3,5 МГц. Кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолический (КСО) об'єми лівого шлуночка оцінювали за допомогою модифікованого методу Сімпсона. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ) та індекс регіональної скорочувальної функції розраховували за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [7,8].

Характеристику учасників дослідження наведено в таблиці 1. Якщо в пацієнтів виявляли супутні захворювання, лікування призначали згідно з чинними клінічними рекомендаціями. Наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпертензією рекомендували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів до ангіотензину II (АРАII), а також антиагрегантну терапію та статини. Для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу основним препаратом був метформін. У групі пацієнтів, у яких зафіксовано кардіоваскулярні події, частіше використовували ІАПФ та діуретики. Це може свідчити про більш інтенсивний підхід до лікування хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Після залучення до дослідження пацієнтів щомісяця обстежували протягом 12 місяців. Під час кожного візиту реєстрували кардіоваскулярні події: ішемічні ускладнення (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), транзиторні ішемічні атаки, інсульти, смерть від будь-яких причин, смерть від кардіоваскулярних патологій, госпіталізації через серцево-судинні захворювання, випадки вперше виявленої серцевої недостатності, прогресування множинної мієломи, а також інсульти, підтвержені комп'ютерною томографією.

Для статистичного аналізу даних використали програму SPSS для Windows версії 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Залежно від характеру розподілу даних, для безперервних величин розраховували або середнє значення (М) та стандартне відхилення ( $\sigma$ ), або медіану та квартилі розподілу. Для порівняння груп пацієнтів за основними показниками застосували непарний t-критерій Стьюдента (для нормального розподілу) або U-критерій Манна-Вітні, якщо розподіл даних не відповідав закону нормального розподілу [9]. Для аналізу таблиць спряженості  $2 \times 2$  використали двосторонній точний критерій Фішера та критерій  $\chi^2$ . Потенційні фактори визначали за допомогою універсального аналізу (ANOVA), мультіваріантного ре-

гресійного аналізу. Різницю даних вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Отже, дослідження передбачало ретельний моніторинг кардіоваскулярних ускладнень в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи, які перенесли COVID-19. Використали сучасні методи статистичного аналізу для оцінювання результатів.

## Результати

До дослідження залучено 107 пацієнтів із множинною мієломою, яким здійснили обстеження в умовах стаціонара та лікування з досягненням ремісії захворювання в гематологічному відділенні, а також котрі зверталися по амбулаторну допомогу до поліклініки КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. До дослідження не залучали пацієнтів, у яких виявляли ознаки прогресування основного захворювання, а також тих, кому показані курси хіміє- або променевої терапії. Такий підхід дав змогу уникнути потенційних статистичних похибок, пов'язаних із неоднорідністю вибірки. До контрольної групи залучили 18 осіб без виражених проблем зі здоров'ям; це забезпечило об'єктивну основу для аналізу результатів.

У результаті дослідження частотності факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень серед учасників виявили низку закономірностей. Так, найпоширеніший фактор ризику – артеріальна гіпертензія, що діагностована в 55,1 % обстежених. Дисліпідемію Іа, Іб та ІV типів за класифікацією Фредриксона визначили у третини пацієнтів, а цукровий діабет 2 типу – у 4,7 % осіб із множинною мієломою. Серед інших факторів ризику – надмірна маса тіла (29,0 %) та ожиріння (11,2 %). Найменш поширений фактор – куріння, що виявили лише у 4,7 % пацієнтів.

Зауважимо, що в 35 (32,7 %) пацієнтів протягом 3–12 місяців до залучення до дослідження зафіксована симптоматична форма COVID-19, підтверджена виявленням РНК SARS-CoV-2 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у зразках із носоглотки. Дані про перенесений COVID-19 частіше визначали у підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями порівняно з тією, де таких ускладнень не було.

У пацієнтів із множинною мієломою зафіксовано більші значення медіани КСО на 23,6 % ( $p < 0,05$ ), зокрема у пацієнтів із перенесеним COVID-19 – на 23,9 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Медіана КДО більша в пацієнтів із множинною мієломою без перенесеного COVID-19 – на 24,1 % ( $p < 0,05$ ); значення ФВ нижчі на 8,9 % ( $p < 0,05$ ), зокрема у хворих, які перенесли симптоматичну форму COVID-19 – на 11,8 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою. Відповідно до критеріїв залучення до дослідження, в усіх пацієнтів ФВ становила не менше ніж 50 %. Втім зазначимо, що в пацієнтів із множинною мієломою цей показник нижчий порівняно з хворими, у яких в анамнезі не було COVID-19. Хоча медіана КДО у пацієнтів із множинною мієломою вища, ніж у контрольної групи, статистично значущі відмінності не визначено, разом із тим між КСО

Таблиця 1. Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на множинну мієлому, Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю, n = 18	Усі хворі на множинну мієлому, n = 107	Хворі на множинну мієлому з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19), n = 35	Хворі на множинну мієлому без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19), n = 72
КДО, мл	88,10 [82,43; 92,55]	99,20 [71,20; 121,15]	98,8 [83,45; 120,30]	93,85 [83,23; 105,10]
КСО, мл	34,55 [31,60; 37,00]	42,70 [30,10; 50,60]*	42,80 [36,40; 56,15]*	40,55 [34,73; 46,50]
ФВ, %	60,36 [57,66; 61,44]	54,99 [50,05; 58,44]*	53,27 [51,35; 56,92]**	55,46 [53,38; 59,89]
ТМШПд, мм	9,00 [8,25; 10,00]	9,00 [7,00; 10,00]	9,20 [9,00; 10,00]	9,30 [9,00; 10,00]
ТЗСЛШд, мм	10,00 [8,00; 11,00]	10,00 [8,00; 10,15]*	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [9,00; 11,00]
Е, м/с	1,14 [1,09; 1,19]	0,98 [0,49; 1,10]*	0,96 [0,87; 1,00]**	1,01 [0,92; 1,13]
А, м/с	0,89 [0,72; 0,86]	0,84 [0,38; 0,92]	0,84 [0,77; 0,91]	0,82 [0,69; 0,93]
Е/А, од.	1,26 [1,20; 1,37]	1,24 [0,70; 1,39]	1,10 [0,99; 1,35]	1,27 [1,14; 1,41]
е', м/с	0,17 [0,15; 0,18]	0,14 [0,06; 0,16]*	0,13 [0,11; 0,15]*	0,14 [0,12; 0,17]
Е/е', од.	6,72 [6,47; 7,79]	8,89 [4,23; 10,86]	7,22 [5,78; 10,26]	6,85 [6,22; 8,67]
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %	-26,50 [-28,80; -23,40]	-16,40 [-20,60; -15,80]***	-16,50 [-17,15; -15,80]***	-16,30 [-18,13; -15,80]***
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с <sup>-1</sup>	-1,33 [-1,41; -1,22]	-1,18 [-1,56; -1,13]	-1,20 [-1,41; -1,10]	-1,8 [-1,37; -1,14]
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %	-18,60 [-20,48; -15,95]	-18,40 [-22,10; -15,70]	-18,80 [-20,10; -16,05]	-17,65 [-20,33; -15,60]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с <sup>-1</sup>	-1,04 [-1,21; -0,90]	-1,00 [-1,37; -0,76]	-1,03 [-1,09; -0,75]	-0,99 [-1,09; -0,78]

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$  – вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю.

та КДО виявили сильний прямий кореляційний зв'язок ( $r = +0,82$ ;  $p < 0,05$ ).

Порівняння підгрупи пацієнтів із множинною мієломою, котрі перенесли симптоматичну форму COVID-19, із підгрупою без перенесеного COVID-19 не показало статистично значущих відмінностей за показниками скорочувальної функції міокарда ( $p > 0,05$ ). Проте у всіх обстежених пацієнтів виявили ехокардіографічні ознаки порушення релаксації лівого шлуночка, що підтверджено низькими значеннями піку раннього діастолічного наповнення (Е) ( $p < 0,05$ ). Особливо це було помітно у підгрупі пацієнтів, які перенесли симптоматичну форму COVID-19 ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

У хворих на множинну мієлому показник е' на 17,6 % нижчий порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Найбільше зниження зафіксовано в підгрупі пацієнтів, котрі перенесли симптоматичну форму COVID-19: значення е' у них знижено на 23,5 % ( $p < 0,05$ ). Втім не виявили статистично значущих відмінностей за показником Е/е' між групами дослідження. У пацієнтів, які перенесли симптоматичний COVID-19, зафіксовано особливо низькі показники Е та співвідношення Е/А порівняно з тими, хто не мав інфекції. Ці результати підтверджують більш виражені порушення діастолічної функції лівого шлуночка, що, ймовірно, пов'язано з додатковим впливом COVID-19 на серцево-судинну систему.

Циркулярна систолічна деформація міокарда значно нижча в осіб зі встановленим діагнозом множинної

мієломи порівняно з контрольною групою – на 38,1 % ( $p < 0,001$ ), включаючи підгрупу пацієнтів із перенесеною симптоматичною формою COVID-19 (зниження становило 42,6 %,  $p < 0,001$ ) та підгрупу без перенесеного COVID-19 (зниження на 38,5 %,  $p < 0,001$ ).

Протягом 12 місяців після досягнення ремісії пацієнти, які брали участь у дослідженні, перебували під постійним наглядом. У 29 (27,1 %) осіб зареєстровано 65 серцево-судинних ускладнень. Так, зафіксовано 4 випадки смерті, що пов'язані з серцево-судинними патологіями, 15 епізодів аритмій, які потребували медикаментозного втручання, 8 ішемічних подій, 2 інсульти, 4 випадки тромбоемболії легеневої артерії, 2 випадки тромбозу глибоких вен, 11 епізодів декомпенсації хронічної серцевої недостатності та 19 госпіталізацій, спричинених серцево-судинними захворюваннями. Усіх учасників дослідження з діагнозом множинної мієломи поділили на дві групи, залежно від того, чи мали вони серцево-судинні події протягом року після залучення до дослідження (табл. 2).

Отже, результати спостереження підкреслили значну частоту серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із множинною мієломою, що свідчить про необхідність ретельного моніторингу стану серцево-судинної системи у цих хворих.

У результаті дослідження не виявлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів за такими параметрами, як стать, вік, наявність факторів ризику серцево-судинних захворювань (дисліпідемія, артеріальна

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група без кардіоваскулярних подій, n = 78	Група з кардіоваскулярними подіями, n = 29	p
Вік, роки	62,23 [59,00; 68,00]	66,45 [63,00; 70,00]	>0,05
Чоловіки, n (%)	58 (74,4)	16 (55,2)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	43 (55,1)	16 (55,2)	>0,05
Дисліпідемія, n (%)	26 (33,3)	10 (34,5)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	3 (3,9)	2 (6,9)	>0,05
Коронавірусна хвороба (COVID-19)	16 (20,5)	19 (65,6)	<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,83 [22,40; 27,29]	26,55 [23,89-28,93]	>0,05
Ожиріння, n (%)	8 (10,3)	4 (13,8)	>0,05
Надлишкова маса тіла, n (%)	22 (28,2)	9 (31,0)	>0,05
Тютюнопаління, n (%)	3 (3,9)	2 (6,9)	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	76,02 [58,14; 93,22]	67,65 [46,16; 82,63]	>0,05
Креатинін, ммоль/л	100,51 [77,00; 116,50]	114,59 [82,00; 123,00]	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75 [4,25; 5,13]	4,85 [4,25; 5,04]	>0,05
САТ, мм рт. ст.	125,4 [115,7; 138,2]	129,2 [112,4; 144,0]	>0,05
ЧСС, удари за 1 хв	79,59 [68,25; 90,50]	81,44 [64,4; 92,40]	>0,05
ФВ, %	55,52 [53,20; 59,04]	53,85 [51,15; 57,67]	>0,05
Е/А, од.	1,31 [1,21; 1,44]	0,97 [0,91; 1,09]	<0,01
Е', см/с	0,15 [0,12; 0,17]	0,11 [0,08; 0,14]	<0,05
Е/Е', од.	6,76 [6,05; 8,00]	8,91 [6,74; 11,50]	<0,05
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	22 (28,2)	6 (20,9)	>0,05
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	35 (44,9)	9 (31,0)	>0,05
Статини, n (%)	27 (36,6)	9 (31,0)	>0,05
Діуретики, n (%)	12 (15,4)	3 (10,4)	<0,05

гіпертензія, куріння, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, індекс маси тіла), біохімічні показники (загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, креатинін, рівень глюкози натще) та гемодинамічні характеристики (систоличний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень).

Пацієнти з серцево-судинними ускладненнями значно частіше мали в анамнезі маніфестну форму COVID-19 (65,1 %, 19 осіб) порівняно з групою без таких ускладнень (20,5 %, 16 осіб). Ці дані підкреслюють, що перенесена коронавірусна інфекція може відіграти важливу роль у розвитку серцево-судинних патологій у пацієнтів із множинною мієломою.

На початку дослідження у пацієнтів із множинною мієломою, які досягли стадії ремісії, не зафіксовано суттєвих відмінностей за показниками скорочувальної функції міокарда між тими, у кого згодом виникли серцево-судинні ускладнення, та тими, у кого їх не було протягом періоду спостереження.

У підгрупі пацієнтів із серцево-судинними подіями через 12 місяців спостереження зафіксовано істотне погіршення показників скорочувальної функції міокарда. Так, медіана КСО зросла на 5,6 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з

даними на момент залучення до дослідження. Медіана ФВ знизилася на 13,3 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з вихідними значеннями, а також була на 13,1 % нижчою ( $p < 0,05$ ) порівняно з підгрупою пацієнтів без кардіоваскулярних ускладнень через рік спостереження.

Через рік спостереження у пацієнтів із серцево-судинними подіями зафіксовано суттєві відмінності за показниками діастолічної функції порівняно з початковими даними. Так, співвідношення Е/А знизилася на 12,4 % ( $p < 0,05$ ), показник Е – на 19,6 % ( $p < 0,001$ ), показник А – на 7,4 % ( $p < 0,05$ ), а значення е' зменшилося на 18,2 % ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів, у яких не виявлено серцево-судинні події, також зафіксовано певне погіршення діастолічної функції: показник А зріс на 9,1 % ( $p < 0,05$ ), а співвідношення Е/А зменшилося на 8,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковими даними до лікування.

На старті дослідження між групами пацієнтів із серцево-судинними подіями та без них встановлено значущі відмінності. У групі з ускладненнями показник А на 22,1 % вищий ( $p < 0,05$ ), співвідношення Е/А – на 26,0 % нижче ( $p < 0,01$ ), показник е' – на 26,7 % ниж-



Таблиця 3. Оцінювання анамнестичних, клінічних і гемодинамічних факторів в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи після курсу протипухлинної терапії за допомогою уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу

Характеристики	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	ВР	95 % ДІ	р	ВР	95 % ДІ	р
Вік	1,091	0,98–1,24	0,07	–	–	–
Чоловіча стать	1,260	1,15–1,68	0,155	–	–	–
Хіміотерапія з антрациклінами	1,493	1,014–2,040	0,041	1,090	0,992–1,112	0,614
Хіміотерапія з інгібіторами протеосом	1,067	0,968–1,196	0,756	–	–	–
Хіміотерапія з імуномодулювальними ліками	1,210	1,009–1,345	0,048	1,128	0,897–1,214	0,459
Хіміотерапія з дексаметазоном >160 мг/місяць	1,021	0,783–1,523	0,421	–	–	–
Артеріальна гіпертензія	1,019	0,635–1,367	0,378	–	–	–
Дисліпідемія	1,032	0,975–1,132	0,077	–	–	–
Цукровий діабет 2 типу	1,021	0,298–2,412	0,657	–	–	–
Перенесена коронавірусна хвороба (COVID-19)	1,880	1,291–2,745	0,009	1,079	1,041–1,780	0,025
ІМТ	1,27	0,99–1,20	0,130	–	–	–
Тютюнопаління	1,062	0,790–1,414	0,157	–	–	–
ШКФ	1,107	0,995–1,030	0,874	–	–	–
e'	0,302	0,201–0,106	0,052	–	–	–
Циркулярна систолічна деформація міокарда	1,171	1,056–1,297	0,004	1,031	0,954–1,187	0,357
Поздовжня систолічна деформація міокарда	1,354	1,139–1,611	0,008	1,078	1,021–1,184	0,032

ВР: відносний ризик, ДІ: довірчий інтервал.

чий ( $p < 0,05$ ), а співвідношення  $E/e'$  – на 31,8 % вище ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою без подій.

Після завершення року спостереження у пацієнтів, які мали серцево-судинні ускладнення, встановлено суттєве зниження ключових показників порівняно з групою хворих, які не мали таких ускладнень. Так, показник  $E$  зменшився на 19,6 % ( $p < 0,01$ ), співвідношення  $E/A$  було нижчим на 29,2 % ( $p < 0,05$ ), а значення  $e'$  знизилася на 35,7 % ( $p < 0,01$ ). Ці дані вказують на значні порушення діастолічної функції міокарда у пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями, а отже їм необхідний регулярний моніторинг стану серцево-судинної системи.

Через 12 місяців спостереження у пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями зафіксовано значні зміни показників регіональної скорочувальної функції міокарда порівняно з вихідними даними. Зокрема, поздовжня систолічна деформація міокарда знизилася на 6,4 % ( $p < 0,05$ ), а швидкість поздовжньої систолічної деформації скоротилася на 20,2 % ( $p < 0,01$ ). Крім того, циркулярна систолічна деформація зменшилася на 4,3 % ( $p < 0,05$ ), а швидкість циркулярної систолічної деформації – на 21,1 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Зауважимо, що через рік спостереження окремі показники суттєво відрізнялися від результатів, що одержали через 3 місяці. Наприклад, циркулярна систолічна деформація міокарда знизилася на 3,1 % ( $p < 0,05$ ), швидкість систолічної циркулярної деформації – на 19,2 % ( $p < 0,01$ ), а швидкість систолічної поздовжньої деформації зменшилася на 17,9 % ( $p < 0,05$ ).

Після 12 місяців спостереження у пацієнтів із множинною мієломою, які мали серцево-судинні ускладнення, зафіксовано значне погіршення регіональної скорочувальної функції міокарда порівняно з тими, у кого таких ускладнень не було. Так, циркулярна систолічна деформація міокарда знизилася на 4,9 % ( $p < 0,05$ ), а швидкість систолічної циркулярної деформації зменшилася на 17,9 % ( $p < 0,05$ ). Зафіксовано також зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда на 15,1 % ( $p < 0,01$ ) та швидкості систолічної поздовжньої деформації на 34,3 % ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження дали підстави зробити висновок, що серцево-судинні ускладнення суттєво погіршують функціональний стан міокарда у пацієнтів із множинною мієломою. Це підтверджено статистично значущими змінами усіх параметрів, що вивчали. Отже, серцево-судинні ускладнення є важливим фактором, який погіршує прогноз і функціональний стан серця у пацієнтів із множинною мієломою.

Після завершення лікування у пацієнтів із множинною мієломою встановлено істотні порушення функціонального стану серцево-судинної системи. У хворих виявлено зниження скорочувальної функції лівого шлуночка порівняно зі здоровими особами, що визначили за зменшенням циркулярної систолічної деформації міокарда на 38,1 %. Крім того, зафіксовано порушення діастолічної функції, зокрема зниження показників  $e'$  (на 17,6 %) та  $E$  (на 14,0 %;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). Найістотніші зміни стану серця визначили в пацієнтів, які перенесли



маніфестну форму COVID-19. Так, у них зареєстровано зниження показників E та e' порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Ці дані дають підстави зробити висновок, що оцінювання діастолічної функції та регіональної скорочувальної здатності міокарда може бути корисним інструментом для прогнозування серцево-судинних подій у пацієнтів, котрі досягли ремісії множинної мієломи.

Для оцінювання впливу анамнестичних, клінічних і кардіогемодинамічних факторів на показники діастолічної та регіональної скорочувальної функції міокарда здійснили аналіз, що дав змогу перевірити гіпотезу про їхній зв'язок із виникненням серцево-судинних подій. Використавши універсальну модель, виявили найвищий відносний ризик розвитку таких подій пов'язаний із наявністю маніфестної форми COVID-19 (BP = 1,880; 95 % ДІ = 1,291–2,745, p = 0,009). Крім того, значний вплив мали хімієтерапія з використанням антрациклінів (BP = 1,493; 95 % ДІ = 1,014–2,040, p = 0,041), зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда (BP = 1,354; 95 % ДІ = 1,139–1,611, p = 0,008), хімієтерапія з імуномодулювальними препаратами (BP = 1,210; 95 % ДІ = 1,009–1,345, p = 0,048) та зниження циркулярної систолічної деформації міокарда (BP = 1,171; 95 % ДІ = 1,056–1,297, p = 0,028).

Мультиваріантний аналіз показав, що прогностична значущість збереглася лише для двох факторів: наявність маніфестної форми COVID-19 в анамнезі (BP = 1,079; 95 % ДІ = 1,041–1,780, p = 0,025) та показник поздовжньої систолічної деформації міокарда (BP = 1,078; 95 % ДІ = 1,021–1,184, p = 0,032) (табл. 3).

## Обговорення

Хоча міжнародні клінічні протоколи широко використовують для лікування множинної мієломи, результати терапії в клінічній практиці часто відрізняються від даних, отриманих у масштабних дослідженнях. Причини таких розбіжностей залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що у пацієнтів із множинною мієломою визначають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, що пов'язано з міокардіальним стресом і фіброзом. У зв'язку з цим особливу увагу приділяють показникам регіональної систолічної та діастолічної функції, що можуть стати перспективними маркерами для прогнозування серцево-судинних ускладнень.

Оскільки порушення міокарда є важливим прогностичним фактором при множинній мієломі, параметри, що характеризують функцію серця або його патологічні зміни, мають тісний зв'язок із прогнозом для таких пацієнтів. Чимало пацієнтів із множинною мієломою вже мають порушення систолічної та діастолічної функції серця на час встановлення діагнозу.

Результати нашого дослідження показали, що у пацієнтів із множинною мієломою зменшення циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда пов'язане зі збільшенням ризику серцево-судинних подій протягом 12 місяців. Зазначимо, що цей зв'язок майже не залежав

від наявності коронавірусної інфекції в анамнезі, а отже доцільним є подальший пошук шляхів стратифікації цих пацієнтів, зокрема, за допомогою сучасних біологічних маркерів.

## Висновки

1. У пацієнтів з множинною мієломою зменшення циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда має прогностичне значення для виникнення серцево-судинних подій протягом 12 місяців після завершення протипухлинного лікування.

2. Прогностична цінність циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда не залежала від наявності COVID-19 в анамнезі.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у здійсненні нових незалежних досліджень за участі більшої кількості пацієнтів для повної валідації та підтвердження гіпотези про додаткові прогностичні властивості P-селектину у хворих на множинну мієлому.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Самура Б. Б., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4311-1806

Панасенко М. О., PhD, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2619-3846

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

Чорна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6205-7032

## Information about the authors:

Samura B. B., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Panasenko M. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, 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.

Chorna I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(3):26. doi: [10.1038/s41408-019-0183-y](https://doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y)
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. doi: [10.1038/s41591-022-01689-3](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3)
- Wu X, Deng KQ, Li C, Yang Z, Hu H, Cai H, et al. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:654405. doi: [10.3389/fcvm.2021.654405](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.654405)

4. Dorizzi RM, Caputo M, Ferrari A, Lipa L, Rizzotti P. Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clin Chem*. 2002;48(12):2294-6. doi: [10.1093/clinchem/48.12.2294](https://doi.org/10.1093/clinchem/48.12.2294)
5. Mor-Avi V, Lang RM. Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. In: *Advanced Approaches in Echocardiography*. Elsevier; 2012. p. 1-20. doi: [10.1016/B978-1-4377-2697-8.00001-8](https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2697-8.00001-8)
6. Samura BB, Panasenko MO. [Chronic lymphoproliferative diseases and cardiovascular risk (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*. 2022;24(5):613-24. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2022.5.266062](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.266062)
7. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmaeilzadeh M, Lamacie MM, et al. Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):962-74. doi: [10.1016/j.jcmg.2020.09.039](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039)
8. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi: [10.1016/j.annonc.2019.10.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023)
9. Yamenko O. [Current criteria for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (literature review)]. *Praktychna onkologhiia*. 2021;2(4):45-9. Ukrainian. doi: [10.22141/2663-3272.2.4.2019.195186](https://doi.org/10.22141/2663-3272.2.4.2019.195186)



# Obstetric and perinatal sequelae of labor in women with breech presentation

V. H. Siusiuka<sup>1</sup>, S. P. Onopchenko<sup>1</sup>, N. Yu. Bohuslavska<sup>2</sup>, M. I. Pavliuchenko<sup>1</sup>,  
O. V. Babinchuk<sup>2</sup>, A. O. Shevchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>Municipal Non-Commercial Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine

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

**The aim of the study** is to characterise the somatic and obstetric and gynaecological anamnesis, as well as to assess the features of pregnancy, childbirth and newborns' condition in women with breech presentation.

**Materials and methods.** The medical documents of 2980 patients with breech presentation in the period from 2022 to 2024 by materials of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council were analysed. The study group included 65 histories of pregnancy and childbirth (primary accounting documentation form No. 096/o) and 68 newborn medical records (primary accounting documentation form No. 097/o). The used research methods were data from: obstetric, gynaecological, and somatic history; management of pregnancy, childbirth, initial assessment of newborns; results of newborn observation during their stay in the department of the hospital.

**Results.** When analysing medical records, breech presentation was diagnosed in 65 pregnant women (2.2 %). In 60 women with breech presentation, the delivery ended in a caesarean section (92.3 %), and in 5 (7.7 %) women with breech presentation, the delivery went through the natural birth canal. In the case of breech presentation, which accounted for 73.3 %, all pregnant women were delivered by caesarean section (88.6 % as planned, 11.4 % as urgent due to fetal distress). Other indications for caesarean section included: breech presentation of the first fetus in multiple pregnancy, uterine scar after caesarean section, pelvic ring deformity, HIV infection with a high viral load and premature detachment of a normally located placenta.

**Conclusions.** When analysing the anamnesis of women with breech presentation, the vast majority of extragenital pathology (76.9 %) was cardiovascular and endocrine diseases. An analysis of the course of gestation in women with breech presentation revealed that 40 % had such pregnancy complications as hypertensive disorders, pre- and post-eclampsia, anaemia, fetal distress, and premature rupture of membranes. Complications of the perinatal period accounted for 30.9 % (neonatal jaundice, congenital infections and parasitic diseases, neonatal encephalopathy, prematurity, etc.).

**Keywords:** pregnancy, breech presentation, fetus, newborn, cesarean section.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):40-44**

## Акушерські та перинатальні наслідки розродження у жінок із тазовим передлежанням плода

В. Г. Сюсюка, С. П. Онопченко, Н. Ю. Богуславська, М. І. Павлюченко, О. В. Бабінчук, А. О. Шевченко

**Мета роботи** – дати характеристику соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, а також оцінити особливості перебугів вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок із тазовим передлежанням плода.

**Матеріали і методи.** Проаналізували медичну документацію 2980 пацієнток із тазовим передлежанням плода в період з 2022 до 2024 року за матеріалами КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР. Група дослідження включала 65 історій вагітності та пологів (форма первинної облікової документації № 096/о) та 68 медичних карт новонародженого (форма первинної облікової документації № 097/о). Під час дослідження проаналізували відомості акушерського, гінекологічного, соматичного анамнезу, дані щодо ведення вагітності, пологів, результати первинного оцінювання стану новонароджених, а також результати спостереження за новонародженими під час перебування у відділенні.

**Результати.** Під час аналізу медичної документації виявлено, що тазове передлежання діагностовано в 65 (2,2 %) вагітних. У 60 жінок із тазовим передлежанням пологи завершилися кесаревим розтином (92,3 % випадків), у 5 (7,7 %) жінок при сідничному передлежанні пологи відбулися через природні родові шляхи. При ножних передлежаннях, які становили 73,3 %, всі вагітні розроджені шляхом кесаревого розтину (88,6 % випадків – планово, 11,4 % – ургентно внаслідок дистресу плода). 3-поміж ін-

### ARTICLE INFO



UDC 618.532.6-036.8-06-02-07  
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.320995

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):40-44**

**Keywords:** pregnancy, breech presentation, fetus, newborn, cesarean section.

\*E-mail: [svg.zp.ua@gmail.com](mailto:svg.zp.ua@gmail.com)

Received: 27.12.2024 // Revised: 12.01.2025 // Accepted: 23.01.2025

ших показань до кесаревого розтину: ножне передлежання першого плода при багатоплідній вагітності, рубець на матці після кесаревого розтину, деформація тазового кільця, ВІЛ-інфекція з високим вірусним навантаженням та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

**Висновки.** Під час аналізу даних анамнезу жінок з тазовим передлежанням виявлено, що з-поміж екстрагенітальної патології (76,9 %) переважно більшість становили захворювання серцево-судинної та ендокринної систем. У результаті аналізу перебігу гестації в жінок із тазовим передлежанням встановили, що 40 % мали такі ускладнення вагітності, як гіпертензивні розлади, багатоводдя та маловоддя, анемію, дистрес плода, передчасний розрив плодових оболонок. Ускладнення перинатального періоду становили 30,9 % (неонатальна жовтяниця, вроджені інфекції та паразитарні хвороби, неонатальна енцефалопатія, недоношеність тощо).

**Ключові слова:** вагітність, тазове передлежання, внутрішньоутробний плід, новонароджений, кесарів розтин.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2025. Т. 18, № 1(47). С. 40-44

Most obstetricians consider breech births to be pathological. Up to 5 % of all babies are born in the breech position (BP), but the method of delivery remains controversial [1,2,3,4,5,6,7].

Prematurity, multiple pregnancy, aneuploidy, congenital anomalies, Mueller's anomalies (saddle uterus, bicornuate uterus, double uterus), uterine leiomyoma, pelvic tumour, placenta previa, congenital anomalies of the fetus (neural tube defects, hydrocephalus or anencephaly of the fetus), neuromuscular diseases, head and pelvic disproportion, prematurity, low birth weight, oligohydramnios, short umbilical cord, history of caesarean section (CS) or BP, gestational diabetes are the factors that most often contribute to BP [8,9].

Vaginal delivery in the breech presentation, compared with the cephalic presentation, is associated with a greater risk of complications for the baby due to factors such as umbilical cord prolapse and brachial plexus injury. For example, the prevalence of BP was negatively correlated with gestational age, with a decrease from 23.5 % at 24–27 weeks to 2.5 % at term [10].

BP in preterm birth is associated with an obstetric risk factor compared to cephalic presentation. These risks decrease linearly with gestational age [10]. For example, in Germany, the incidence of fetal BP is about 9 % between 33 and 36 weeks of gestation, 18 % between 28 and 32 weeks, and approximately 30 % before 28 weeks of gestation [11].

In addition, BP in preterm and full-term pregnancy is associated with obstetric risk factors for adverse neonatal outcomes, such as oligohydramnios, fetal growth retardation, and congenital anomalies [12].

Two large population-based studies found that the incidence of morbidity and mortality in newborns after 37 + 0 weeks of gestation with BP was higher after attempted vaginal delivery than after surgical delivery [13,14,15].

Obstetric tactics for the management of labour with BP in term pregnancy are not uniform, and it is still a controversial issue whether a CS or vaginal delivery should be recommended. The likelihood of a CS is positively correlated with birth weight in a planned vaginal delivery, but there is no evidence on the threshold for an expected birth weight. However, patients should be informed about the increased likelihood of CS during labour when attempting a vaginal birth with a BP to make an informed joint decision about labour management [16]. This is also influenced by the lack of evidence-based guidelines and conflicting publications on the subject [16,17,18].

The only way to reduce CS is to attempt an external cephalic version (ECV), a procedure that involves turning the fetus from a breech to a head position, thereby reducing the incidence of CS. ECV may reduce the incidence of CS in this population of women with BP and therefore reduce the incidence of this presentation during labour. Studies have shown that the use of ECV reduces the incidence of CS by approximately two-thirds in full-term pregnancies with BP. ECV is considered a safe and cost-effective method [19]. ECV is a procedure that involves external rotation of the fetus through the mother's abdomen from the breech to the head position [6]. According to the literature, the success rate of ECV is 71.7 %, and the rate of vaginal delivery is 80.6 % [5,20]. Women with breech fetus have a lower ECV attempt rate and an increased likelihood of CS at 38 weeks' gestation [1]. Increased use of ECV may be an important approach to reducing the high incidence of CS [21]. Currently, both the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) and the American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) recommend that all women with uncomplicated singleton BP should be offered ECV. It is known to be a relatively simple and safe manoeuvre that effectively reduces the risk of BP at term [22,23].

Indications for caesarean section include breech presentation (after an unsuccessful attempt at external rotation at 36 weeks, in the presence of contraindications to external rotation at the insistence of a pregnant woman, transverse fetal position, as well as breech presentation or malposition of the first fetus in multiple pregnancy [24]. Effective screening for BP at 36–37 weeks of gestation, considering obstetric history, pelvic shape, maternal condition, type of BP, and fetal parameters, will help to determine the indications for a CS in a balanced manner [17]. The number of planned CS is increasing worldwide and has become a global problem [16,19]. However, planned CS compared to vaginal delivery of full-term infants with BP can reduce perinatal mortality and short-term morbidity in children, while there is no obvious difference in maternal or child morbidity in the long term [7,25]. Recent studies have shown that, provided certain criteria are met and clinicians are experienced and qualified, vaginal labor in breech presentation can be a safe delivery option for both mother and baby. At the same time, the percentage of caesarean section for breech presentation, according to various sources, ranges from 69 % to 100 %.

## Aim

The aim of the study is to characterise the somatic and obstetric and gynaecological anamnesis, as well as to assess the features of pregnancy, childbirth and newborns' condition in women with breech presentation.

## Materials and methods

The study analysed 2980 deliveries at the Municipal Non-Commercial Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council. During this period, 65 women delivered in the breech presentation, and the overall frequency of breech births was 2.2 %. The obstetric, gynaecological, and somatic history of all patients was studied. Pregnancy management, delivery, initial assessment of newborns and medical care were carried out in accordance with the current Orders of the Ministry of Health of Ukraine [24,26,27].

The average age of women is  $31.00 \pm 0.98$  years. Housewives made up 46.2 %, employees – 4.6 %, and workers – 47.7 %.

The study meets the modern requirements of moral and ethical standards regarding the ICH/GCP rules, the Helsinki Declaration (1964), the Council of Europe Conference on Human Rights and Biomedicine, as well as the current provisions of the legislative acts of Ukraine.

The variational and statistical processing of the results was carried out using the software Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J).

## Results

The analysis revealed that 76.9 % of women had extragenital pathology (Table 1). The vast majority of women were diagnosed with diseases of the cardiovascular and endocrine systems.

The incidence of gynaecological pathology in women of the study group was 26.2 % and in every third case (35.3 %) it was combined (Table 2).

Complicated pregnancy occurred in 26 (40.0 %) women. The complications included moderate pre-eclampsia in 6 pregnant women (9.2 %), gestational hypertension (9.2 %), polyhydramnios (35.4 %), oligohydramnios (16.9 %), fetal distress during pregnancy and circulatory disorders (23.0 %), premature rupture of membranes (15.4 %), anaemia during pregnancy (10.8 %).

Among the study group, there were 37 (56.9 %) primiparous and 49 (75.4 %) multiparous women. There were 53 (81.5 %) interm deliveries and 12 (18.5 %) preterm deliveries. 60 women with breech presentation delivered by caesarean section (92.3 %), and 5 (7.7 %) women with breech presentation delivered through the natural birth canal.

Footling presentation was observed in 44 (73.3 %) cases, which were delivered by planned caesarean section (67.7 %) and 5 (7.8 %) – in an emergency procedure due to fetal distress.

Other indications included: breech presentation of the first fetus in multiple pregnancy, uterine scar after caesarean

**Table 1.** Structure and frequency of extragenital pathology in pregnant women with breech presentation

Disease	Abs.	%
Varicose veins	10	15.4
Mitral valve prolapse	3	4.6
Chronic arterial hypertension	4	6.1
Atrial septal defect	1	1.5
Thrombophilia	1	1.5
Type I diabetes mellitus	3	4.6
Obesity	5	7.7
Chronic pyelonephritis	6	9.2
Pathology of the thyroid gland	9	13.8
Pathology of the eyes and retina	7	10.8
Somatoform dysfunction	17	26.1
Liquor hypertension syndrome	1	1.5
Chronic gastroduodenitis	2	3.0
Diseases of the spine	8	12.3
Bronchial asthma	1	1.5
Epilepsy	1	1.5

**Table 2.** Structure and frequency of gynaecological pathology in pregnant women with breech presentation

Disease	Abs.	%
Malformations of the uterus	2	3.0
Infertility	3	4.6
Pathology of the cervix	5	7.7
Uterine leiomyoma	8	12.3
Dyshormonal diseases of the mammary glands	2	3.0
In vitro fertilisation	6	9.2

**Table 3.** Indications and frequency of caesarean section

Complications	Abs.	%
Footling presentation	44	73.3
Fetal distress	6	10
Footling presentation of the first fetus in multiple pregnancy	3	5
Scar on the uterus after caesarean section	5	6.7
Deformation of the pelvic ring	1	1.7
HIV infection with a high viral load	1	1.7
Detachment of a normally located placenta with bleeding	1	1.7



**Table 4.** Perinatal complications in the group of examined children

Disease	Abs.	%
Congenital infection and parasitic diseases	11	16.2
Neonatal encephalopathy	4	5.9
Neonatal jaundice	20	29.4
Neonatal jaundice in combination with congenital infection	6	8.8
Neonatal jaundice in combination with anaemia and haemotransfusion	1	1.5
Open oval window	6	8.8
Toxic erythema	3	4.4
Ankyloglossia	2	2.9
Fracture of the humerus	1	1.5
RDS	10	14.7
Granuloma of the left cheek	1	1.5
Hirschsprung's disease	1	1.5
Fetal growth retardation	2	2.9
Atelectasis of lungs	2	2.9
Conjunctivitis	2	2.9
Prematurity	14	20.6

section, pelvic ring deformity, HIV infection with a high viral load and detachment of a normally located placenta with bleeding. Indications for CS surgery are presented in *Table 3*.

The condition of the newborns was found to be alive in all 68 babies (3 twins) born by vaginal and abdominal delivery. There were 30 boys and 38 girls among the 68 newborns. 56 were born full-term, which was 82.4 %, and 12 (17.6 %) were born prematurely.

The Apgar score at birth at the first minute was  $8.01 \pm 0.40$  points, at the fifth minute  $8.60 \pm 0.30$  points.

Based on anthropometric studies, it was found that the average weight of children was  $3024.6 \pm 169.2$  g, height  $50.5 \pm 1.0$  cm, head circumference  $33.9 \pm 0.6$  cm, chest circumference  $32.2 \pm 0.7$  cm. The frequency of perinatal pathology, which is presented in *Table 4*, was 30.9 %.

The most common pathology was jaundice (39.7 %), which manifested on the 3–5th day, namely in 20 (29.4 %) and in 6 (8.8 %) newborns in combination with congenital infection and 1 (1.5 %) with anaemia and haemotransfusion among the morbidity of newborns.

All full-term infants were in a joint stay, preterm infants were in the second stage of neonatal care after the intensive care stage.

## Discussion

The study found that the frequency of breech births was 2.2 %. The vast majority of women with breech presentation were delivered by caesarean section (92.3 %), and 7.7 % of women with breech presentation delivered through natural birth canal.

Analysing the anamnesis data, it was found that 76.9 % of women with breech presentation had extragenital pathology. Most women were diagnosed with diseases of the cardiovascular and endocrine systems. The incidence of gynaecological pathology in women of the study group was 26.2 % and in every third case (35.3 %) was of a combined nature.

The analysis of the course of gestation in women with breech presentation revealed that 40 % had complications, namely hypertensive disorders during pregnancy, poly- and oligohydramnios, anaemia during pregnancy, fetal distress, premature rupture of membranes.

Characterising peculiarities of the perinatal period, it was found that the incidence of complications of its course was 30.9 %. It should be noted the presence of neonatal jaundice, congenital infections and parasitic diseases, neonatal encephalopathy, prematurity, etc. among the complications.

## Conclusions

1. When analysing the anamnesis of women with breech presentation, the vast majority of extragenital pathology (76.9 %) was cardiovascular and endocrine diseases. An analysis of the course of gestation in women with breech presentation revealed that 40 % had such pregnancy complications as hypertensive disorders, pre- and post-eclampsia, anaemia, fetal distress, and premature rupture of membranes.

2. Complications of the perinatal period accounted for 30.9 % (neonatal jaundice, congenital infections and parasitic diseases, neonatal encephalopathy, prematurity, etc.).

## Funding

The study was carried out as part of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

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

## Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-3183-4556

Onopchenko S. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9494-0866

Bohuslavskaya N. Yu., MD, PhD, Deputy Director of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5401-3999

Pavliuchenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9235-0205

Babinchuk O. V., MD, PhD, Head of the Maternity Department of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2774-1162

Shevchenko A. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-7883-2873

#### Відомості про авторів:

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

Онопченко С. П., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Богуславська Н. Ю., канд. мед. наук, заступник медичного директора з перинатальної допомоги, КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, Україна.

Павлюченко М. І., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Бабінчук О. В., канд. мед. наук, зав. пологового відділення, КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, Україна.

Шевченко А. О., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

#### References

- Andrews S, Leeman L, Yonke N. Finding the breech: Influence of breech presentation on mode of delivery based on timing of diagnosis, attempt at external cephalic version, and provider success with version. *Birth*. 2017;44(3):222-9. doi: [10.1111/birt.12290](https://doi.org/10.1111/birt.12290)
- Baaklini C, Menassa N, Larios JT, Ballas DA. A Simulation Model for External Cephalic Version. *Cureus*. 2020;12(12):e12382. doi: [10.7759/cureus.12382](https://doi.org/10.7759/cureus.12382)
- Sentilhes L, Schmitz T, Azria E, Gallot D, Ducarme G, Korb D, et al. Breech presentation: Clinical practice guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:599-604. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.03.033](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.033)
- Zhi Z, Xi L. Clinical analysis of 40 cases of external cephalic version without anesthesia. *J Int Med Res*. 2021;49(1):300060520986699. doi: [10.1177/0300060520986699](https://doi.org/10.1177/0300060520986699)
- Cobec IM, Varzaru VB, Kövendy T, Kuban L, Eftenoiu AE, Moatar AE, et al. External Cephalic Version-A Chance for Vaginal Delivery at Breech Presentation. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1619. doi: [10.3390/medicina58111619](https://doi.org/10.3390/medicina58111619)
- Bevilacqua E, Jani JC, Meli F, Carlin A, Bonanni G, Rimbault M, et al. Pregnancy outcomes in breech presentation at term: a comparison between 2 third level birth center protocols. *AJOG Glob Rep*. 2022;2(4):100086. doi: [10.1016/j.xagr.2022.100086](https://doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100086)
- Wängberg Nordborg J, Svanberg T, Strandell A, Carlsson Y. Term breech presentation-Intended cesarean section versus intended vaginal delivery-A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(6):564-76. doi: [10.1111/aogs.14333](https://doi.org/10.1111/aogs.14333)
- Gray CJ, Shanahan MM. Breech Presentation. 2022 Nov 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Spillane E. Why breech birth matters. *BJM*. 2020;28(4):210-21. doi: [10.12968/bjom.2020.28.4.210](https://doi.org/10.12968/bjom.2020.28.4.210)
- Toijonen AE, Heinonen ST, Gissler MV, Macharey G. A comparison of risk factors for breech presentation in preterm and term labor: a nationwide, population-based case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):393-403. doi: [10.1007/s00404-019-05385-5](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05385-5)
- Louwen F, Wagner U, Abou-Dakn M, Dötsch J, Lawrenz B, Ehm D, et al. Caesarean Section. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No.015/084, June 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(8):896-921. doi: [10.1055/a-1529-6141](https://doi.org/10.1055/a-1529-6141)
- Toijonen AE, Heinonen S, Gissler M, Macharey G. Risk factors for adverse outcomes in vaginal preterm breech labor. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):93-101. doi: [10.1007/s00404-020-05731-y](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05731-y)
- Bin YS, Roberts CL, Ford JB, Nicholl MC. Outcomes of breech birth by mode of delivery: a population linkage study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(5):453-9. doi: [10.1111/ajo.12488](https://doi.org/10.1111/ajo.12488)
- Kekki M, Koukkula T, Salonen A, Gissler M, Laivuori H, Huttunen TT, et al. Birth injury in breech delivery: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(4):1139-50. doi: [10.1007/s00404-022-06772-1](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06772-1)
- Lyons J, Pressey T, Bartholomew S, Liu S, Liston RM, Joseph KS; Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Delivery of breech presentation at term gestation in Canada, 2003-2011. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1153-61. doi: [10.1097/AOG.0000000000000794](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000794)
- Jennewein L, Kielland-Kaisen U, Paul B, Möllmann CJ, Klemm AS, Schulze S, et al. Maternal and neonatal outcome after vaginal breech delivery at term of children weighing more or less than 3.8 kg: A FRABAT prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202760. doi: [10.1371/journal.pone.0202760](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202760)
- Carbillon L, Benbara A, Tigaizin A, Murtada R, Fermat M, Belmaghni F, et al. Revisiting the management of term breech presentation: a proposal for overcoming some of the controversies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):263. doi: [10.1186/s12884-020-2831-4](https://doi.org/10.1186/s12884-020-2831-4)
- Fernández-Carrasco FJ, Cristóbal-Cañadas D, Gómez-Salgado J, Vázquez-Lara JM, Rodríguez-Díaz L, Parrón-Carreño T. Maternal and fetal risks of planned vaginal breech delivery vs planned caesarean section for term breech birth: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:04055. doi: [10.7189/jogh.12.04055](https://doi.org/10.7189/jogh.12.04055)
- Kim GJ. Reviving external cephalic version: a review of its efficacy, safety, and technical aspects. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(6):371-81. doi: [10.5468/ogs.2019.62.6.371](https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.6.371)
- Sium AF, Gudu W, Urgie T, Masresha G. External cephalic version success rate and associated factors: Experience from a tertiary center in Sub-Saharan Africa: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280404. doi: [10.1371/journal.pone.0280404](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280404)
- Weiniger CF, Lyell DJ, Tsen LC, Butwick AJ, Shachar B, Callaghan WM, et al. Maternal outcomes of term breech presentation delivery: impact of successful external cephalic version in a nationwide sample of delivery admissions in the United States. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):150. doi: [10.1186/s12884-016-0941-9](https://doi.org/10.1186/s12884-016-0941-9)
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice bulletin no. 161: External cephalic version. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):e54-61. doi: [10.1097/AOG.0000000000001312](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001312)
- External Cephalic Version and Reducing the Incidence of Term Breech Presentation: Green-top Guideline No. 20a. *BJOG*. 2017;124(7):e178-e192. doi: [10.1111/1471-0528.14466](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14466)
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Caesarean Section"]. Order dated 2022 Jan 15 No. 8 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--8-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-kesariv-roztin>
- Berhan Y, Haileamlak A. The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. *BJOG*. 2016;123(1):49-57. doi: [10.1111/1471-0528.13524](https://doi.org/10.1111/1471-0528.13524)
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the Standards of Medical Care "Normal Pregnancy"]. Order dated 2022 Aug 9 No. 1437 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022--1437-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-normalna-vaginitist>
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Physiological Childbirth"]. Order dated 2022 Jan 26 No. 170 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-26012022--170-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-fiziologichni-pologi>



# Аналіз лікарських призначень при ішемічній хворобі серця з коморбідними станами у закладах охорони здоров'я України

Н. А. Білоусова<sup>ID</sup>\*A-F, М. М. Долженко<sup>ID</sup>B,E,F

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) серед неінфекційних захворювань є основною причиною смертності в Україні та супроводжується різними коморбідними станами. Надання фармацевтичної допомоги хворим на ІХС із коморбідними станами передбачає медикаментозне забезпечення таких пацієнтів, нагляд за раціональною фармакотерапією відповідно до вітчизняних і зарубіжних клінічних настанов. Це актуалізує вивчення тенденцій споживання, оптимізації забезпечення лікарськими засобами, розроблення стандартів надання фармацевтичної допомоги в умовах воєнного стану та повоєнний період.

**Мета роботи** – аналіз частоти використання лікарських засобів лікарями різних спеціальностей у хворих на ІХС із супутніми цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та хронічною хворобою нирок (ХХН) для визначення тенденцій споживання й оптимізації забезпечення лікарськими засобами в контексті покращення доступу населення до лікарських засобів в умовах воєнного стану.

**Матеріали і методи.** Матеріал для дослідження – результати анонімного онлайн-анкетування лікарів (n = 788) різних спеціальностей із 22 регіонів України, що здійснене з використанням Google Form з червня до вересня 2024 року на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Використано методи статистичного аналізу, порівняння, узагальнення, ретроспективний, клініко-епідеміологічний, контент-аналізу, ABC-, VEN-, ATC/DDD, частотного аналізу.

**Результати.** Виокремлено фармацевтичну складову за частотою лікарських призначень у фармакотерапії ІХС із коморбідними станами, відповідно до клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця», клінічних рекомендацій ESC / AHA / ADA / KDIGO. Здійснили ABC-, VEN-, ATC/DDD, частотний аналіз частоти лікарських призначень у фармакотерапії ІХС із коморбідними станами для оптимізації забезпечення лікарськими засобами аптечних закладів і закладів охорони здоров'я.

**Висновки.** Фармакотерапію ІХС із коморбідними станами програма «Доступні ліки» покриває на 23,65 %, що впливає на прихильність до лікування, знижує доступ пацієнтів до лікарських засобів, унеможлиблює отримання кращих клінічних результатів. Рекомендовано перегляд і розширення переліку лікарських засобів, що використовують у фармакотерапії ІХС із коморбідними станами та які відпускають за програмою реімбурсації, відповідно до чинного законодавства.

**Ключові слова:** фармацевтична допомога, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок, прихильність до лікування, доступ до лікарських засобів.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2025. Т. 18, № 1(47). С. 45-56

## An analysis of prescriptions for coronary heart disease with comorbid conditions in health care institutions of Ukraine

N. A. Bilousova, M. M. Dolzhenko

Coronary heart disease (CHD) remains the leading cause of mortality among non-communicable diseases in Ukraine and is often accompanied by various comorbid conditions. Providing pharmaceutical care to patients with CHD and comorbid conditions requires a comprehensive approach that includes ensuring access to medications, supervising rational pharmacotherapy in accordance with domestic and international clinical guidelines, monitoring trends in medication consumption, optimizing the supply of medicines, and developing standards for pharmaceutical care during martial law and the post-war period.

**Aim.** The objective was to analyze the frequency of medication use by physicians of various specialties for patients with CHD accompanied by type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD). This was done to identify trends in medication consumption and to optimize the provision of essential medicines in the context of improving the population's access to medicines during martial law.

**Materials and methods.** The study was based on an anonymous online survey of 788 physicians from 22 regions of Ukraine, conducted using Google Forms between June and September 2024. The survey was facilitated by the Department of Cardiology at the Shupyk Na-

### ARTICLE INFO



UDC 615.2:616.12-005.4-06-085]-07:614.21(477)

DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.320493

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):45-56

**Keywords:** pharmaceutical care, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, treatment adherence, access to medicines.

\*E-mail: arinatala@gmail.com

Received: 19.12.2024 // Revised: 09.01.2025 // Accepted: 15.01.2025

tional Healthcare University of Ukraine. The study employed statistical analysis, comparison, generalization, and retrospective methods, alongside clinical-epidemiological approaches, content analysis, and ABC-, VEN-, ATC/DDD-, and frequency analyses.

**Results.** The pharmaceutical component of CHD management was evaluated based on the frequency of drug prescriptions for pharmacotherapy of CHD with comorbid conditions, following the clinical protocol “Stable Coronary Heart Disease” and clinical guidelines from ESC, AHA, ADA, and KDIGO. Comprehensive ABC-, VEN-, ATC/DDD-, and frequency analyses were conducted to assess prescribing patterns and to optimize the supply of medications to pharmacies and healthcare institutions.

**Conclusions.** It was found that only 23.65 % of prescribed medications for the pharmacotherapy of CHD with comorbid conditions are covered under the “Affordable Medicines” reimbursement program. This limited coverage negatively impacts treatment adherence, restricts patient access to necessary medications, and hampers the achievement of optimal clinical outcomes. It is recommended to revise and expand the list of reimbursable medications for CHD with comorbid conditions in alignment with current legislation and clinical needs.

**Keywords:** pharmaceutical care, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, treatment adherence, access to medicines.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):45-56**

Серцево-судинні захворювання в Україні становлять 67 % серед неінфекційних захворювань, а смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС), скоригована за віком, вшестеро вища, ніж у Європі [1]. Очевидно, що під впливом соціально-економічних, екологічних, стресових факторів, спричинених війною, захворюваність і смертність в Україні зростає [2,3].

Відомо, що ІХС можуть супроводжувати різні коморбідні стани, які істотно підвищують серцево-судинні ризики: цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, серцева недостатність (СН), фібриляція передсердь (ФП), хронічна хвороба нирок (ХХН) [4]. Фармакотерапія таких пацієнтів передбачає мультидисциплінарні підходи у догляді та одночасне використання лікарських засобів (ЛЗ) різних фармакологічних груп, відповідно до клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» [5], рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) [4], Американської асоціації серця (AHA) [6], Американської діабетичної асоціації (ADA) [7], Глобальної організації з покращення клінічних результатів захворювань нирок (KDIGO) [8].

Науковий інтерес викликає визначення ролі та функції фармацевтів у складі мультидисциплінарних команд під час надання фармацевтичної допомоги хворим на ІХС із коморбідними станами на первинному, вторинному та третинному рівнях медичної допомоги [9,10]. Передбачають, що фармацевти не тільки займаються медикаментозним забезпеченням таких пацієнтів, здійснюють моніторинг ефективного використання ЛЗ, але й беруть участь у їх раціональному використанні, враховуючи метаболізм за системою CYP450 для запобігання виникненню ймовірної взаємодії та клінічних наслідків неефективної фармакотерапії [11].

Отже, актуальним є аналіз частоти призначення лікарських засобів лікарями загальної практики – сімейної медицини, кардіологами, ендокринологами, беручи до уваги керівні принципи ESC, AHA, ADA, KDIGO, хворим на ІХС із супутніми ЦД 2 типу та ХХН у закладах охорони здоров'я України для визначення тенденцій споживання, оптимізації забезпечення ЛЗ, розроблення стандартів надання фармацевтичної допомоги в умовах воєнного стану та повоєнний період.

## Мета роботи

Аналіз частоти використання лікарських засобів лікарями різних спеціальностей у хворих на ІХС із супутніми ЦД 2 типу та ХХН для визначення тенденцій споживання й оптимізації забезпечення лікарськими засобами в контексті покращення доступу населення до лікарських засобів в умовах воєнного стану.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика шляхом анонімного онлайн-анкетування лікарів (n = 788) різних спеціальностей з 22 регіонів України, що здійснене з використанням Google Form з червня до вересня 2024 року. Попередньо у респондентів взято усну згоду на заповнення анкет. Анкета включала 17 запитань.

У цій роботі використано блоки запитань із соціально-демографічними характеристиками респондентів; частоти використання ЛЗ і їхніх фіксованих комбінацій вітчизняного виробництва у хворих на ІХС із супутніми ЦД 2 типу та захворюваннями нирок (ХХН).

Для цього відібрали 762 валідні анкети та обрахували достовірність отриманих даних. Критерій виключення з дослідження – некоректні відповіді на питання (в 26 анкетах).

Обчислення стандартної похибки здійснили за формулою:

$$SE = \sqrt{(p(1-p)/n)},$$

де SE – стандартна похибка;

p – пропорція успішних результатів при вибірці;

n – кількість фармацевтів у вибірці.

Якщо рівень довірчого інтервалу – CI 95 % (p < 0,0001), різницю показників вважали достовірною. Довірчий інтервал CI 95 % розраховували за формулою:

$$CI = p \pm Z \cdot SE_{\text{корекція}},$$

де p – вибіркова пропорція;

Z – значення для рівня довіри (для CI 95 % Z = 1,96);

SE<sub>корекція</sub> – скоригована стандартна похибка.



Середній вік і середній досвід практичної діяльності лікарів обрахували за формулою:

$$\text{Середній вік} = (\sum_i^n = 1X_i) / n,$$

де  $X_i$  – вік / досвід практичної діяльності кожного окремого лікаря;

$n$  – загальна кількість опитаних фармацевтів.

Накопичення, коригування, систематизацію та візуалізацію отриманих результатів здійснили в електронних таблицях Microsoft Office Excel. Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica 13.

Використали методи статистичного аналізу, порівняння, узагальнення, ретроспективний, клініко-епідеміологічний, контент-аналізу, ABC-, VEN-, ATC/DDD, частотного аналізу.

Дослідження здійснили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

## Результати

Структура групи респондентів за спеціалізацією: лікарі загальної практики – сімейної медицини становили 65,0 %, лікарі-кардіологи – 7,0 %, лікарі-ендокринологи – 2,2 %; інші лікарські спеціальності (нефрологія, гастроентерологія, педіатрія, психіатрія, неврологія тощо) – 25,8 % опитаних. Середній вік респондентів –  $46 \pm 4$  роки; середній досвід практичної діяльності –  $22 \pm 4$  роки.

Попередньо, враховуючи складність анкети та комплексність дослідження, виокремили національних фармацевтичних виробників, лікарські засоби яких лікарі використовують у клінічній практиці під час лікування пацієнтів з ІХС і коморбідними станами: Фармацевтична компанія «Дарниця», Акціонерне товариство «Фармак», Акціонерне товариство «Київський вітамінний завод», Корпорація «Артеріум», ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Фармацевтична компанія «Здоров'я». Також визначили фармацевтичні компанії з розташованим в Україні виробництвом лікарських засобів, які лікарі використовують у повсякденній практиці: Acino, Kusum.

У результаті аналізу клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» [5] і рекомендацій ESC / АНА [4,12,13,14] визначили структуру фармакотерапії ІХС із супутніми АГ, СН, ФП за фармакологічними групами під час вторинної та третинної профілактики ІХС із коморбідними станами: петльові та непетльові діуретики;  $\beta$ -блокатори; інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА); антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів (АМР); блокатори кальцієвих каналів (БКК); фіксовані комбінації (БКК / БРА, БКК / іАПФ, іАПФ / БКК / діуретик, БРА / БКК / діуретик, іАПФ / діуретик, БРА / діуретик, іАПФ /  $\beta$ -блокатор, ацетилсаліцилова кислота (АСК) /  $\beta$ -блокатор).

Наголошують на одночасному використанні кількох лікарських засобів названих фармакологічних груп у низьких дозах, що гарантує безпечність використання [4,12,13,14].

Крім того, передбачено застосування гіполіпемічних лікарських засобів (статинів, фібрів, секвестрантів жовчної кислоти, інгібіторів абсорбції холестерину (езетиміб), інгібіторів пропротеїнкінвертази субтилізин / кексин типу 9 (PCSK9)); антиангінальних лікарських засобів (нітратів) за необхідності; антитромбоцитарних лікарських засобів (АСК у дозуванні 75/100 мг, клопідогрелю або тікагрелолу); прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) у визначених дозах за окремими показаннями [4,15].

У разі ФП передбачено використання ПОАК,  $\beta$ -блокаторів для сповільнення частоти серцевих скорочень, антиаритмічних ЛЗ за потреби [14].

СН коригують залежно від фракції викиду лівого шлуночка [12]. Стандартна фармакотерапія СН передбачає  $\beta$ -блокатори, фіксовану комбінацію сакубітрилу з валсартаном, іАПФ або БРА, АМР (спіронолактон, еплеренон), інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера-2 (іНЗКТГ-2), сечогінні ЛЗ (петльові та непетльові діуретики) [16].

Зауважимо, що для покращення прихильності до лікування у пацієнтів з ІХС та СН рекомендоване використання фіксованих комбінацій АСК / статин з іАПФ або БРА, БКК та діуретиками [13]. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та супутнім ЦД 2 типу слід використовувати фіксовані комбінації метформіну з іНЗКТГ-2 для досягнення цільових рівнів глюкози в плазмі крові [4,7]. Пацієнтам, які не досягають цільових рівнів ліпопротеїдів низької щільності, або у разі непереносності статинів рекомендовано призначення езетимібу в комбінації зі статинами або інгібіторів PCSK9 [17].

Отже, визначено структуру лікарських призначень під час лікування хворих на ІХС із супутніми АГ, ФП, СН за частотою використання лікарських засобів (рис. 1).

Встановили, що найчастіше лікарі під час надання медичної допомоги пацієнтам з ІХС і коморбідними станами призначають такі лікарські засоби за анатомо-терапевтичною класифікацією (АТС-класифікація):

– діуретики (індапамід, фуросемід, гідрохлортіазид (ГХТ), торасемід, спіронолактон, комбінації іАПФ, БРА з ГХТ, індапамідом) – 95,52 % (СІ 95 %  $95,52 \pm 0,01$ ;  $p < 0,0001$ );

–  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол, метопролол, карведілол, небіволлол, майже не використовують атенолол – 0,4 %) – 91,07 % (СІ 95 %  $91,07 \pm 0,01$ ;  $p < 0,0001$ );

– іАПФ (еналаприл, лізиноприл, каптоприл, периндоприл, раміприл та їх комбінації з ГХТ, індапамідом, БКК) – 84,97 % (СІ 95 %  $84,97 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ );

– гіполіпемічні лікарські засоби (аторвастатин, розувастатин, рідко використовують симвастатин – 2,8 %, за програмою «Доступні ліки») – 77,08 % (СІ 95 %  $77,08 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ );

– антикоагулянти (переважно ривароксабан) – 76,49 % (СІ 95 %  $76,49 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ );



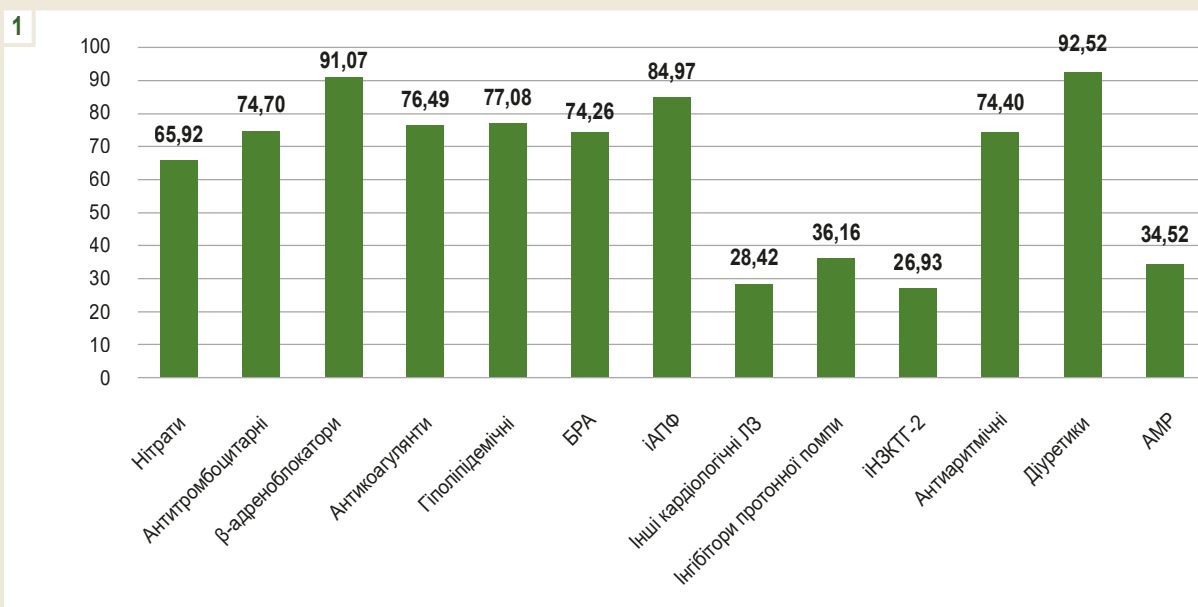


Рис. 1. Структура лікарських призначень під час лікування хворих на ІХС із супутніми АГ, ФП, СН за частотою використання лікарських засобів.

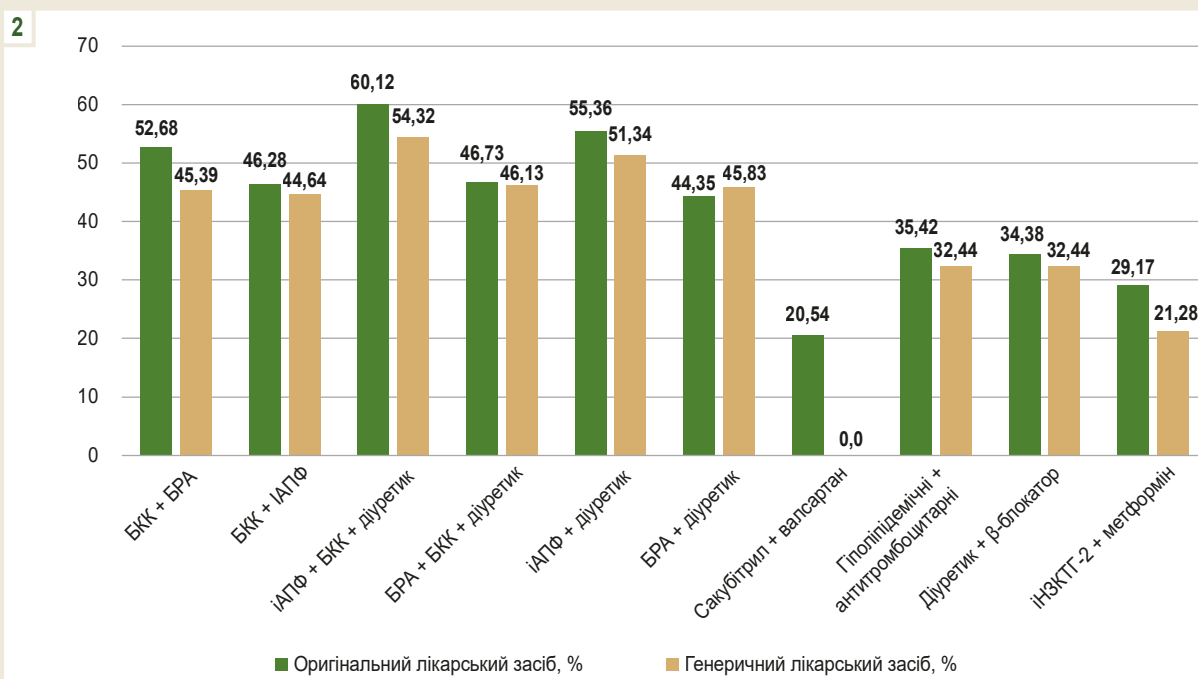


Рис. 2. Структура лікарських призначень під час лікування хворих на ІХС і супутні АГ, ФП, СН, ЦД 2 типу за частотою використання оригінальних і генеричних лікарських засобів у формі фіксованих комбінацій.

– антитромбоцитарні лікарські засоби (АСК, клопідогрель та їх комбінації з гіполіпідемічними лікарськими засобами) – 74,7 % (СІ 95 % 74,70 ± 0,02;  $p < 0,0001$ );

– БРА (валсартан, лозартан, телмісартан, кандесартан, ірбесартан та їх комбінації з БКК, ГХТ) – 74,26 % (СІ 95 % 74,26 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ).

Крім того, досліджено структуру лікарських призначень при ІХС із супутніми АГ, ФП, СН, ЦД 2 типу за частотою використання оригінальних і генеричних лікарських засобів у формі фіксованих комбінацій (рис. 2).

Встановлено, що найчастіше використовують фіксовану комбінацію іАПФ / БКК / діуретик оригінального виробництва – 60,12 % (СІ 95 % 60,12 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ), що підтверджують дані маркетингових компаній [18]. У клінічній практиці поширюється використання фіксованих комбінацій іАПФ / діуретик оригінального походження – 55,36 % (СІ 95 % 55,36 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ) та генеричних лікарських засобів вітчизняного виробництва – 51,34 % (СІ 95 % 51,34 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ); БРА / БКК – 52,68 % (СІ 95 % 52,68 ± 0,02;  $p < 0,0001$ )

3

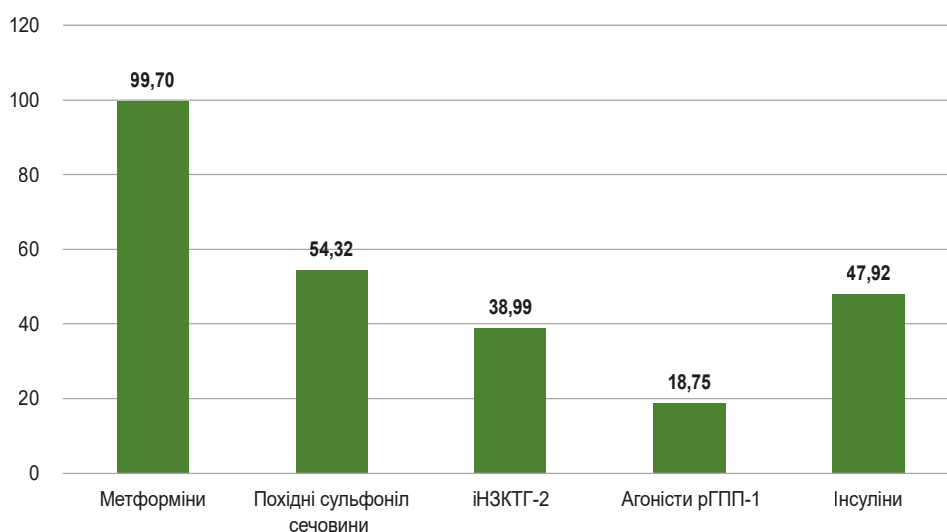


Рис. 3. Структура лікарських призначень під час лікування хворих на ІХС і супутній ЦД 2 типу за частотою використання лікарських засобів.

та 45,39 % (СІ 95 %  $45,39 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) відповідно. Слід наголосити на активному призначенні хворим на ІХС із коморбідними станами фіксованих комбінацій БРА / БКК / діуретик (оригінальний – 46,73 % (СІ 95 %  $46,73 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) та генеричний – 46,13 % (СІ 95 %  $46,13 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ); іАПФ / БКК (оригінальний – 46,28 % (СІ 95 %  $46,28 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) та генеричний – 44,64 % (СІ 95 %  $44,64 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ )); БРА / діуретик (оригінальний – 44,35 % (СІ 95 %  $44,35 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) та генеричний – 45,83 % (СІ 95 %  $45,83 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ )). Зазначимо, що більш поширеним стає використання оригінального лікарського засобу з доведеними кардіо- та нефропротекторними властивостями, ефективністю та безпечністю – фіксованої комбінації сакубітрин / валсартан (20,54 %; СІ 95 %  $20,54 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ), яку в 2024 році включено до клінічних рекомендацій ESC / АНА [4,16].

Визначили структуру лікарських призначень під час лікування хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу за частотою. Результати спостереження дали підстави зробити висновок, що найчастіше в клінічній практиці використовують такі фармакологічні групи лікарських засобів: бігуаніди (метформін) – 99,7 % (СІ 95 %  $99,70 \pm 0,01$ ;  $p < 0,0001$ ); похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліклазид, глімепірид та їх комбінація з метформіном) – 54,32 % (СІ 95 %  $54,32 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ), – які використовують як першу та другу лінії фармакотерапії ЦД 2 типу та рекомендовані ESC / АНА / ADA [4,6,7].

Зауважимо, що метформін має доведену серцево-судинну безпеку (рівень доказовості – клас ІІа), його призначають хворим на ІХС і ЦД 2 типу для додаткового контролю рівня глюкози в плазмі крові. Втім, метформін і глімепірид не тестували в спеціалізованих дослідженнях щодо впливу на серцево-судинні результати, а доведену відносно серцево-судинну безпеку мають гліклазид і

глімепірид, що підтверджено результатами дослідження Carolina [4,6,7] (рис. 3).

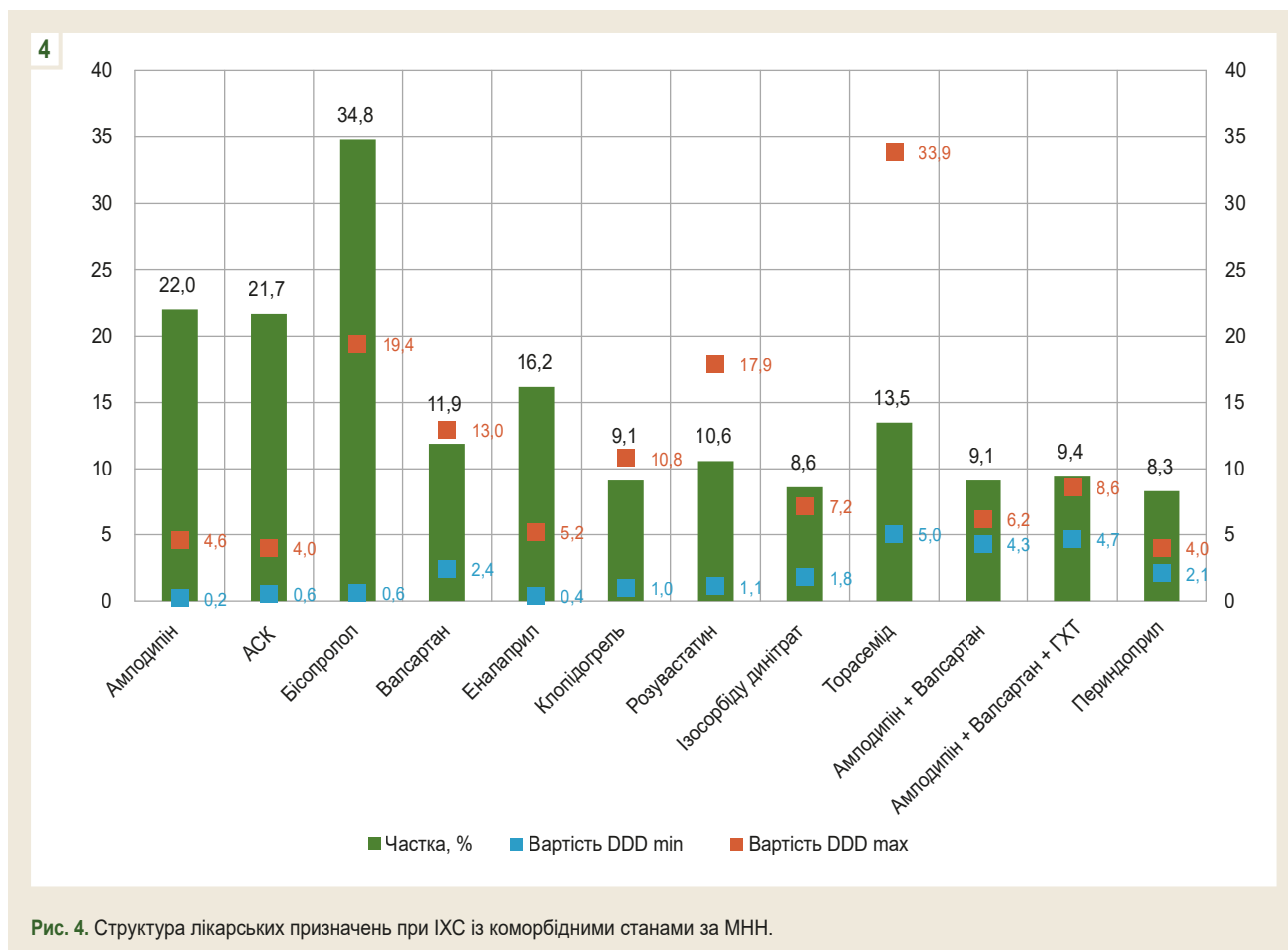
Досліджено частоту використання інсулінів з короткою та тривалою діями – 47,92 % (СІ 95 %  $47,92 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ). Призначення іНЗКТГ-2 – 38,99 % (СІ 95 %  $38,99 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (агоністи рГПП-1, GLP-1) – 18,75 % (СІ 95 %  $18,75 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) із доведеною ефективністю (рівень доказовості – клас І) [6,7,8] свідчить, що ці ЛЗ застосовують у хворих на ІХС і супутній ЦД 2 типу як препарати першої лінії фармакотерапії у пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, відповідно до клінічних рекомендацій ESC / АНА / ADA [4,6,7].

Отже, включення алгоритмів використання та сумісності лікарських засобів, що метаболізуються через систему CYP450, як-от іНЗКТГ-2, їх комбінацій з метформіном, агоністів рГПП-1 (рис. 3), а також комбінації сакубітрин / валсартан (рис. 2) та ПОАК, до протоколів надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ССЗ [19] мало б вплив на раціональне використання лікарських засобів, запобігало б виникненню можливих побічних реакцій і ймовірних взаємодій. Ці заходи надалі можуть скоротити кількість госпіталізацій через нераціональну фармакотерапію та вплинути на скорочення витрат у сфері охорони здоров'я.

За результатами контент-аналізу, в структурі лікарських рекомендацій хворим на ІХС із коморбідними станами, відповідно до АТС-класифікації, найбільшу частку становлять лікарські засоби групи С (засоби, що впливають на серцево-судинну систему). Визначили 84 торговельні та міжнародні непатентовані назви (МНН) лікарських засобів, що використовують при ІХС; ще 33 торговельні назви та МНН лікарських засобів, які додатково використовують у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2 типу; 54 торговельні назви та МНН лікарських засобів,

Таблиця 1. Структура лікарських рекомендацій за АТС-класифікацією хворим на ІХС із коморбідними станами

АТС-група	ІХС (84 ЛЗ), %	ЦД (33 ЛЗ), %	Порушення функції нирок (54 ЛЗ), %
A – Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм	1,64	123,61	12,5
B – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез	30,8	0	0,34
C – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	204,02	0	32,6
M – Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	0	0	0,68
G – Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони	0	0	63,18
J – Протимікробні засоби для системного застосування	0	0	34,8



що використовують у таких пацієнтів із порушеннями функції нирок (табл. 1).

Визначено структуру лікарських рекомендацій за окремими терапевтичними групами при ІХС із коморбідними станами, що найчастіше використовують у клінічній практиці: антитромботичні лікарські засоби – 33,0 % (СІ 95 % 33,00 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ); селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів – 41,2 % (СІ 95 % 41,20 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ); селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини – 24,6 % (СІ 95 % 24,60 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ), іАПФ монокомпонентні – 30,2 % (СІ 95 % 30,20 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ).

Вивчили структуру лікарських призначень при ІХС із коморбідними станами за МНН (рис. 4). Встановили, що

у групі А за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу, з визначеними добовими дозами (DDD) та їхньою вартістю найчастіше використовували [20]: бісопролол – 34,8 % (СІ 95 % 34,8 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ), амлодипін – 22,0 % (СІ 95 % 22,0 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ), АСК – 21,7 % (СІ 95 % 21,70 ± 0,02;  $p < 0,0001$ ). Це збігається зі структурою лікарських призначень під час лікування хворих на ІХС і супутні АГ, ФП, СН за частотою використання лікарських засобів (рис. 3).

Науковий інтерес становить визначена структура лікарських призначень у фармакотерапії хворих на ІХС і супутній ЦД 2 типу для додаткового контролю рівня глюкози в плазмі крові у групі А за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу, з визначеними добовими до-

5

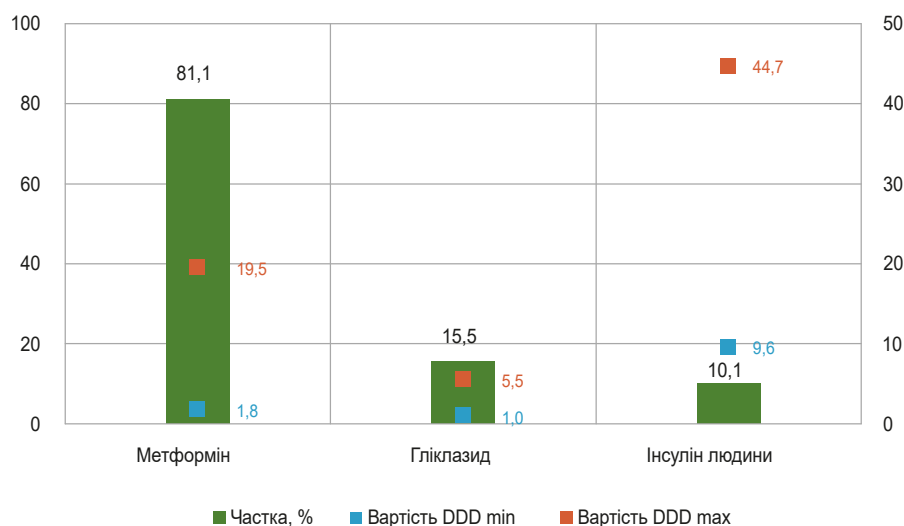


Рис. 5. Структура лікарських призначень у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2 типу для додаткового контролю рівня глюкози в плазмі крові у групі А за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу.

6

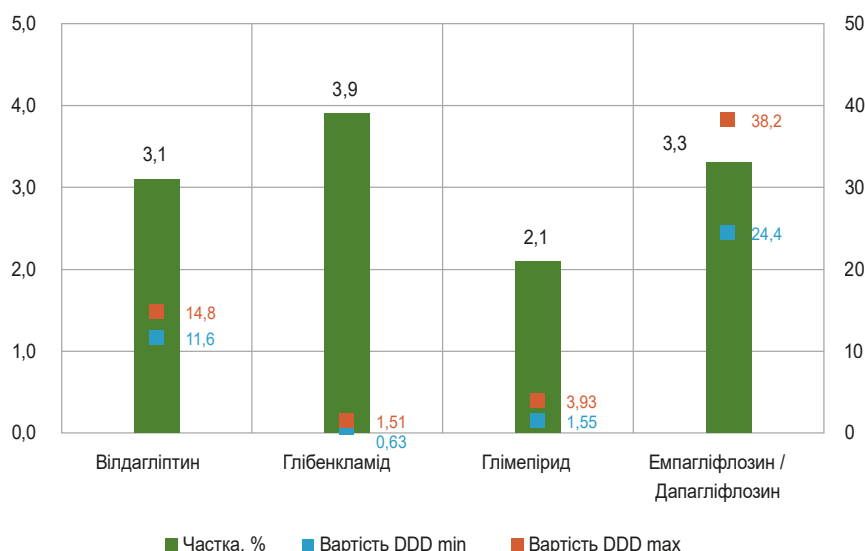


Рис. 6. Розподіл лікарських засобів, які використовують під час лікування пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2 типу, у групі В за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу.

зами (DDD) та їхньою вартістю [4,6,7] (рис. 5). Виявили, що найчастіше у клінічній практиці лікування пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2 типу для досягнення цільового рівня глюкози в плазмі крові використовують бігуаніди (метформін – 81,1 % (СІ 95 % 81,10 ± 0,01;  $p < 0,0001$ ), гліклазид – 15,5 % (СІ 95 % 15,50 ± 0,01;  $p < 0,0001$ ) та інсуліни короткої / тривалої дії – 10,1 % (СІ 95 % 10,10 ± 0,01;  $p < 0,0001$ ). Це відповідає уніфікованому клінічному протоколу та міжнародним клінічним рекомендаціям [4,5,6,7].

Результати аналізу розподілу лікарських засобів під час лікування пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2 типу у групі В за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу, з визначеними добовими дозами (DDD) та їхньою вар-

тістю підтверджують використання інЗКТГ-2 (емпагліфлозин / дапагліфлозин – 3,3 % (СІ 95 % 3,30 ± 0,01;  $p < 0,0001$ )) та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) – вілдагліптину (3,1 % (СІ 95 % 3,10 ± 0,01;  $p < 0,0001$ )), згідно з клінічними рекомендаціями щодо лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу [4,6,7] (рис. 6).

Окремого вивчення потребує розподіл лікарських призначень у пацієнтів з ІХС і порушенням функції нирок у групі А за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу, з визначеними добовими дозами (DDD) та їхньою вартістю. Отримані дані дають змогу зрозуміти причини частішого використання ЛЗ, що застосовують при інфекціях сечовивідних шляхів (циститах, пієло-

7

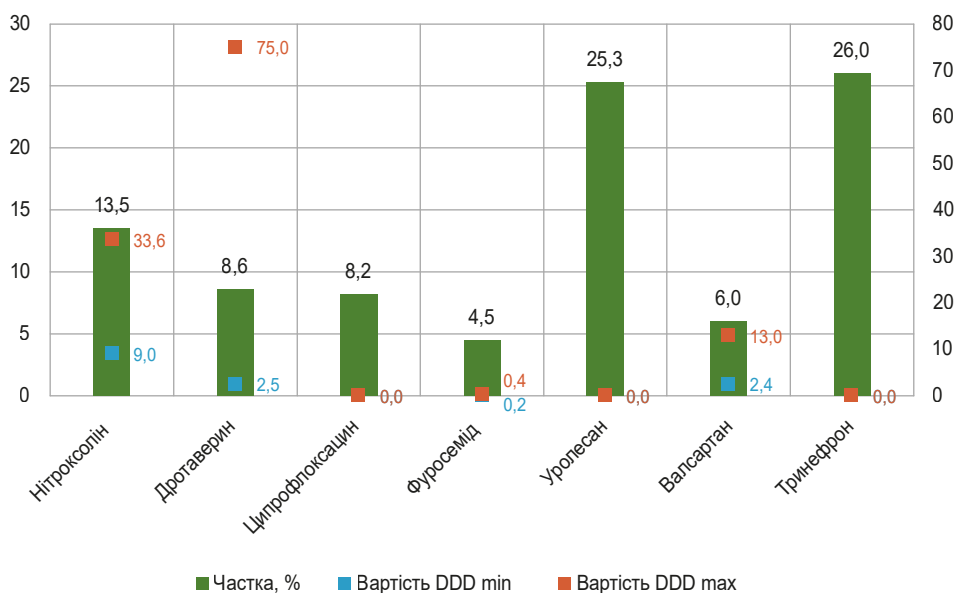


Рис. 7. Розподіл лікарських призначень у пацієнтів з ІХС і порушенням функції нирок у групі А за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу.

8

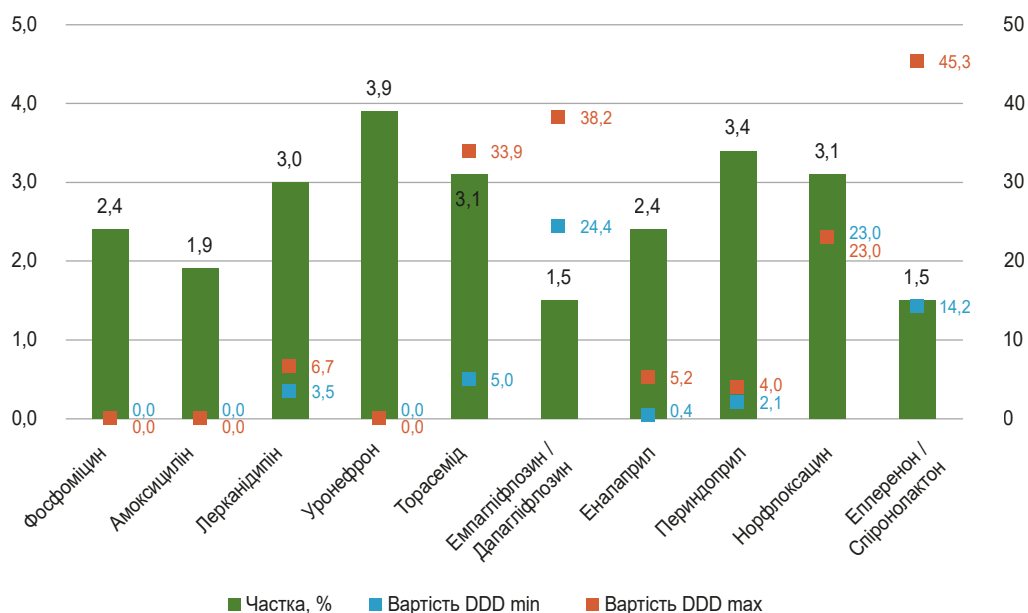


Рис. 8. Розподіл лікарських засобів, які використовують під час лікування пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2 типу, захворюваннями нирок, у групі В за частотою призначень, відповідно до АВС-аналізу.

нефритах). Встановили, що при рецидивних формах циститів використовують лікарські засоби вітчизняного виробництва на основі лікарської рослинної сировини: тринефрон – 26,0 % (СІ 95 %  $26,00 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ), уролесан – 25,3 % (СІ 95 %  $25,30 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ). Також призначають протимікробні лікарські засоби для системного застосування (нітроксолін – 13,5 % (СІ 95 %  $13,50 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ )), спазмолітики (дротаверин – 8,6 % (СІ 95 %  $8,60 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ )), антибактеріальні засоби (група фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацин – 8,2 % (СІ 95 %  $8,20 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ )), відповідно до

чинного клінічного протоколу лікування інфекцій сечовидних шляхів [20] і міжнародних клінічних рекомендацій [21,22] (рис. 7).

Зазначимо, що інфекції сечовидних шляхів можуть призводити до швидшого зниження функції нирок та підвищеного ризику прогресування ХХН [23]. Крім того, у керівних принципах покращення глобальних результатів захворювань нирок (KDIGO) ХХН визначають за наявності структурних аномалій, як-от альбумінурії або функціональних змін швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> впродовж трьох місяців [23].



9

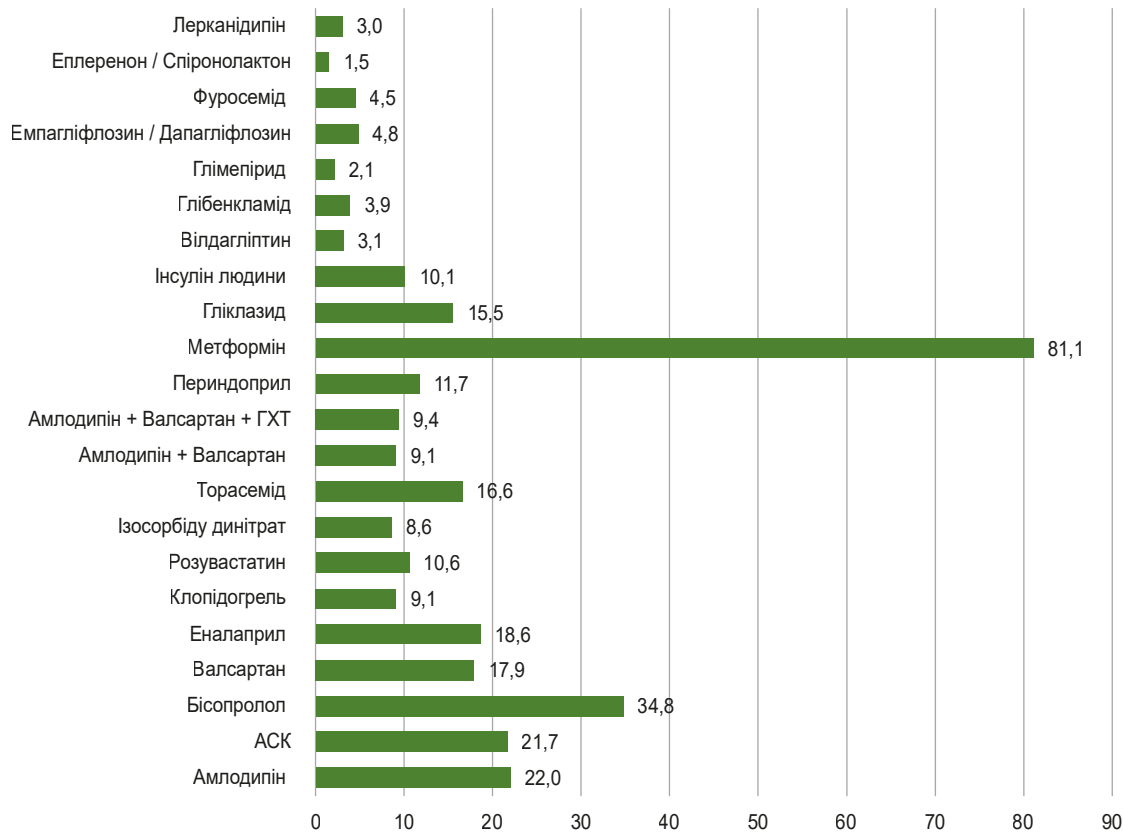


Рис. 9. Структура за частотою лікарських рекомендацій у пацієнтів з ІХС і коморбідними станами.

Розрізняють такі фактори ризику виникнення ХХН: ЦД 1 і 2 типів, АГ, серцево-судинні захворювання та/або СН, ожиріння, вік >60 років, спадковість, гострі ниркові травми, паління [24].

Слід звернути увагу на кардіо- та нефрометаболический синдром [25] у пацієнтів, який АНА визначає як системне захворювання, що характеризується патофізіологічними взаємодіями між метаболічними факторами ризику, ХХН і серцево-судинною системою та призводить до дисфункції кількох органів, високої частоти несприятливих серцево-судинних подій. Кардіо- та нефрометаболический синдром визначають у пацієнтів, схильних до кардіо-васкулярного ризику, та хворих на ХХН [26]. У цих пацієнтів, за рекомендаціями АНА, застосовують іАПФ або БРА, фіксовану комбінацію сакубітрил / валсартан, іНЗКТГ-2, нестероїдні АМР (фінеренон) [26].

Отже, згідно з клінічними рекомендаціями, таким пацієнтам призначають комбінацію сакубітрил / валсартан, що представлена на вітчизняному фармацевтичному ринку як оригінальний лікарський засіб і має високу ціну для щомісячного споживання пацієнтами із цією патологією. Саме тому лікарі частіше призначають валсартан – 6,0% (CI 95 % 6,00 ± 0,01; p < 0,0001), який увійшов до категорії А, відповідно до АВС-аналізу, з визначеними добовими дозами (DDD) та їхньою вартістю (рис. 7). Привертають увагу і призначення периндоприлу – 3,4%

(CI 95 % 3,40 ± 0,01; p < 0,0001), леркандипіну – 3,0% (CI 95 % 3,00 ± 0,01; p < 0,0001), іНЗКТГ-2 – 1,5% (CI 95 % 1,50 ± 0,01; p < 0,0001) та АМР – 1,5% (CI 95 % 1,50 ± 0,01; p < 0,0001) (рис. 8).

Наголосимо, що розрізняють стероїдні (спіронолактон та еплеренон) і нестероїдні (фінеренон) АМР. Нестероїдний АМР зареєстрований на вітчизняному фармацевтичному ринку як оригінальний лікарський засіб і є дорогавартісним для щомісячного використання у пацієнтів з кардіо- та нефрометаболическим синдромом. В інструкції до застосування наведено: фінеренон використовують у дорослих пацієнтів із ХХН (альбумінурією), що пов'язана з ЦД 2 типу [27].

У клінічних рекомендаціях ESC щодо діагностики та лікування гострої та хронічної форм СН наведено, що фінеренон слід застосовувати у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН у разі госпіталізації з приводу СН (рівень доказовості – клас ІА). Це може покращити клінічні результати хворих на СН і ХХН [13]. Зазначимо також, що у керівних принципах покращення глобальних результатів захворювань нирок (KDIGO) рекомендовано застосування цього лікарського засобу у хворих на ХХН, що пов'язана з ЦД 2 типу [28].

Отже, визначено структуру за частотою лікарських рекомендацій у пацієнтів з ІХС і коморбідними станами (АГ, атеросклероз, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН), відповідно

до результатів ABC-аналізу (рис. 9). Встановили, що зі 171 лікарського засобу, зафіксованого за торговельною назвою або МНН, найчастіше рекомендують 22 ЛЗ, включаючи фіксовані комбінації.

За результатами VEN-аналізу встановили структуру призначення хворим на ІХС і супутні АГ, ФП, СН за МНН 20 життєво необхідних (категорія V) лікарських засобів із 84 лікарських засобів групи С (засоби, що впливають на серцево-судинну систему), що становить 23,81 %. Лікарські засоби, що не включені до переліку життєво необхідних (Національний перелік основних лікарських засобів [29]), але рекомендовані лікарями, відповідно до клінічного протоколу [5] та міжнародних клінічних рекомендацій ESC / АНА [4,6,7] (категорія E), становлять 25,0 %.

У групі А (засоби, що впливають на травну систему і метаболізм) із 33 лікарських засобів за МНН, які призначають хворим на ІХС із супутнім ЦД 2 типу, частка категорії V становила 21,21 %, а категорії E – 9,1 %. З цього переліку лікарських засобів емпагліфлозин / дапагліфлозин (ІНЗКТГ-2) визначено як життєво необхідний [29,30], але до програми «Доступні ліки» вони не увійшли, що також становить суттєве навантаження на бюджет пацієнтів та негативно впливає на доступ населення до ефективної фармакоterapiї.

При ІХС і супутньому ЦД 2 типу, ХХН із 54 часто рекомендованих лікарських засобів 25,93 % – ЛЗ із категорії V, 24,07 % – категорії E. З переліку лікарських засобів, що дослідили, лерканідипін, валсартан, раміприл, емпагліфлозин / дапагліфлозин, периндоприл, небіволол, еплеренон, індапамід, аторвастатин, фіксована комбінація амлодипін / валсартан / ГХТ до програми «Доступні ліки» не включені [31].

Отже, лише 23,65 % фармакоterapiї пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, відповідно до частоти використання лікарських засобів за МНН, забезпечує програма «Доступні ліки» [31]. Це впливає на прихильність до лікування у хворих на ІХС із коморбідними станами, унеможливає отримання кращих клінічних результатів [32,33] та зменшує доступ цих пацієнтів до лікарських засобів з доведеною клінічною ефективністю та безпечністю.

## Обговорення

Згідно з результатами дослідження, аторвастатин, розувастатин, лерканідипін, периндоприл, раміприл, лізиноприл, валсартан, небіволол, ривароксабан, торасемід, індапамід та фіксовані комбінації амлодипін / валсартан, амлодипін / валсартан / ГХТ, лізиноприл / амлодипін, периндоприл / амлодипін, АСК / розувастатин, валсартан / ГХТ, периндоприл / індапамід, периндоприл / індапамід / амлодипін не включено до програми «Доступні ліки» [31]. Це створює істотне навантаження на бюджет пацієнтів у разі щоденного приймання пожиттєво та погіршує доступ населення до ефективної фармакоterapiї.

Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я як альтернативний симвастатину засіб рекомендують аторвастатин, який є популярним у лікарських призна-

ченнях, відповідно до результатів дослідження [30]. Крім того, до Переліку основних лікарських засобів (життєво необхідних) включено дапагліфлозин, емпагліфлозин, ривароксабан та деякі фіксовані комбінації [29,30], щодо яких здійснили державне оцінювання медичних технологій, відповідно до вимог чинного законодавства [29,34]. Проте ці лікарські засоби не включено до програми реімбурсації. Названі ЛЗ є доволі дорогими, і, згідно з інструкцією до використання, їх треба приймати щоденно пожиттєво. Імовірно, хворі на ІХС із коморбідними станами на початку лікування використовують ці лікарські засоби, і в разі покращення самопочуття відмовляються від призначеної фармакоterapiї. Це впливає на кількість передчасних госпіталізацій і смертності [2]. Згідно з обсерваційними дослідженнями EUROASPIRE IV та V, низька прихильність до лікування та скасування фармакоterapiї можуть спричинити передчасні серцево-судинні події та смерть [35,36].

Фармакоеконімічний аналіз оптимізації серцево-судинної вторинної та третинної профілактики у дослідженні EUROASPIRE III показав середній додатковий коефіцієнт економічної ефективності ICER = 12 484 євро на рік додаткового року життя з поправкою на якість життя пацієнтів QULY [32]. За результатами фармакоеконімічного аналізу в межах дослідження EUROASPIRE IV з оптимізації дотримання фармакоterapiї у хворих на ІХС із коморбідними станами, ICER становив 52 968 євро/QULY [33]. Такі показники позитивно впливають на бюджети охорони здоров'я Бельгії, Хорватії, Італії, Фінляндії, Франції, Польщі та Великої Британії [32].

Зауважимо, що в практичній діяльності фармацевти аптек керуються протоколами надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями під час відпуску лікарських засобів, що передбачені програмою «Доступні ліки» [37]. Аналіз частоти використання лікарських засобів у фармакоterapiї пацієнтів з ІХС і коморбідними станами підтвердив, що 76,35 % лікарських засобів за МНН не включено до цих протоколів надання фармацевтичної допомоги. Це актуалізує необхідність їх перегляду і розширення для запобігання нераціональному використанню лікарських засобів і небажаним клінічним наслідкам неефективної фармакоterapiї, а також для покращення якості надання фармацевтичної допомоги [11].

## Висновки

1. За результатами порівняльного аналізу лікарських рекомендацій у фармакоterapiї пацієнтів з ІХС і коморбідними станами за допомогою частотного, ABC-, VEN-, ATC/DDD аналізів визначено структуру та особливості використання лікарських засобів у контексті основних анатомо-терапевтичних груп за ATC-класифікацією. Це може бути підґрунтям для оптимізації забезпечення лікарськими засобами під час надання фармацевтичної допомоги в аптечних закладах і закладах охорони здоров'я.

2. Виокремили фармацевтичну складову за частотою лікарських призначень у фармакоterapiї хворих на ІХС із

коморбідними станами, відповідно клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця», клінічних рекомендацій ESC / AHA / ADA / KDIGO.

3. Фармакотерапію пацієнтів з ІХС і коморбідними станами програма «Доступні ліки» покриває на 23,65 %. Це впливає на прихильність до лікування, знижує доступ таких пацієнтів до лікарських засобів, унеможлиблює отримання кращих клінічних результатів.

4. Рекомендовано перегляд і розширення переліку лікарських засобів, що використовують під час фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та які відпускають за програмою реімбурсації, відповідно до чинного законодавства.

**Перспективи подальших досліджень** вбачаємо у розробленні стандартів надання фармацевтичної допомоги хворим на ІХС із коморбідними станами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

#### Відомості про авторів:

Білоусова Н. А., клінічний провізор, канд. пед. наук, докторант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6732-426X

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

#### Information about the authors:

Bilousova N. A., PhD, Postdoctoral student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Dolzhenko M. M., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

#### References

- Navarese EP, Grzelakowska K, Mangini F, Kubica J, Banach M, Benn M, et al. The spoils of war and the long-term spoiling of health conditions of entire nations. *Atherosclerosis*. 2022;352:76-9. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.012](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.012)
- The National Health Service of Ukraine. Statystyka stvorennia medychnykh vysnovkiv pro tymchasovu nepratsezdatnist [Statistics of medical conclusions for temporary disability] [Internet]; 2025 [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/mvtn-stats>
- Bilousova NA, Mykhalchuk VM. Analytical review of the influence of socio-economic factors on the state of pharmaceutical care for patients with cardiovascular diseases. *Pol Merkur Lekarski*. 2024;52(3):347-55. doi: [10.36740/Merkur202403112](https://doi.org/10.36740/Merkur202403112)
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140. doi: [10.1093/eurheartj/ehad192](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192). Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(48):5060. doi: [10.1093/eurheartj/ehad774](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad774). Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45(7):518. doi: [10.1093/eurheartj/ehad857](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad857)
- Ministry of Health of Ukraine. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokopetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia" [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease"]. Order dated 2021 [Internet]. 2021 Ukrainian. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021\\_2857\\_ykpm\\_d\\_stabihs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2857_ykpm_d_stabihs.pdf)
- Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722-e759. doi: [10.1161/CIR.0000000000001040](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001040)
- 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-S174. doi: [10.2337/dc22-S010](https://doi.org/10.2337/dc22-S010). Erratum in: *Diabetes Care*. 2022;45(5):1296. doi: [10.2337/dc22-er05](https://doi.org/10.2337/dc22-er05). Erratum in: *Diabetes Care*. 2022;45(9):2178-81. doi: [10.2337/dc22-ad08](https://doi.org/10.2337/dc22-ad08)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. doi: [10.1016/j.kint.2023.10.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018)
- Nalezna aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh (Spilna nastanova MFF/VOOZ z NAP) [Good pharmacy practice: Standards of quality of pharmacy services (Joint guideline of the IFF/WHO with the National Health Service)]. 2011 Jan 1 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897_009#Text)
- Bilousova N. [Justification for expanding the pharmacist's role in the prevention of coronary heart disease at secondary and tertiary levels of medical care]. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2024;(3):41-50. Ukrainian. doi: [10.32689/2663-0672-2024-3-7](https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-3-7)
- Bilousova NA. [Primary prevention of a coronary heart disease within the structure of pharmaceutical care provision: functional role fulfillment of the pharmacist]. *Pharmaceutical Review*. 2024;(3):42-52. Ukrainian. doi: [10.11603/2312-0967.2024.3.14862](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14862)
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480). Erratum in: *J Hypertens*. 2024;42(1):194. doi: [10.1097/HJH.0000000000003621](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368). Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. doi: [10.1093/eurheartj/ehab670](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670)
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156. doi: [10.1161/CIR.0000000000001193](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193). Erratum in: *Circulation*. 2024;149(1):e167. doi: [10.1161/CIR.0000000000001207](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001207). Erratum in: *Circulation*. 2024;149(9):e936. doi: [10.1161/CIR.0000000000001218](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001218). Erratum in: *Circulation*. 2024;149(24):e1413. doi: [10.1161/CIR.0000000000001263](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001263)
- 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). Erratum in: *Circulation*. 2023;148(13):e148. doi: [10.1161/CIR.0000000000001183](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001183). Erratum in: *Circulation*. 2023;148(23):e186. doi: [10.1161/CIR.0000000000001195](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001195)
- Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-88. doi: [10.1016/j.jacc.2023.12.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.024)
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi: [10.1093/eurheartj/ehad191](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191). Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45(13):1145. doi: [10.1093/eurheartj/ehad870](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad870)
- Kirsanov D. Aptechnyi prodazh za pidsumkamy I pivrichchia 2024 r. [Pharmacy sales for pidsumkamy and pivrichchia 2024]. *Apteka online* [Internet]. 2024;(28/29). Ukrainian. Available from: <https://www.apteka.ua/article/698730>
- Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia shistnadtsiatoho vypusku Derzhavnoho formulara likarskykh zasobiv ta zabezpechennia yoho dostupnosti [On approval of the sixteenth edition of the State Formulary of Medicinal Products and ensuring its accessibility].

- Order dated 2024 Mar 12 No. 418 [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-10052024--809-pro-zatverdzhennja-pasporta-bjudzhetnoi-programi-na-2024-rik>
20. Ministry of Health of Ukraine. Infektsii sechovyvydnykh shliakhiv [Infections of the urethral sphincters]. Order dated 2017 May 22 No. 00232 [Internet]. Ukrainian. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3120>
  21. Hernández-Hernández D, Ortega-González Y, Padilla-Fernández B, Gutiérrez-Hernández PR, Castro-Díaz DM. Management of Acute Cystitis in the Era of COVID-19. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2023;18(1):10-5. doi: [10.1007/s11884-022-00677-0](https://doi.org/10.1007/s11884-022-00677-0)
  22. Dicu-Andrescu I, Penescu MN, Căpușă C, Verzan C. Chronic Kidney Disease, Urinary Tract Infections and Antibiotic Nephrotoxicity: Are There Any Relationships? *Medicina (Kaunas).* 2022;59(1):49. doi: [10.3390/medicina59010049](https://doi.org/10.3390/medicina59010049)
  23. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62. doi: [10.1038/kisup.2012.64](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.64)
  24. Facts about chronic kidney disease [Internet]. National Kidney Foundation. [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://www.kidney.org/kidney-topics/chronic-kidney-disease-ckd>
  25. WebCardio.org. Sertsevo-sudynno-nyrkovo-metabolichnyi syndrom [Cardiovascular-renal-metabolic syndrome] [Internet]. 2023 Oct 11 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: <https://www.webcardio.org/sertsevo-sudynno-nyrkovo-metabolichnyj-syndrom.aspx>
  26. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-35. doi: [10.1161/CIR.0000000000001184](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184). Erratum in: *Circulation.* 2024;149(13):e1023. doi: [10.1161/CIR.0000000000001241](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001241)
  27. Compendium. Firiakta [Internet]; [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/572863/>
  28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. doi: [10.1016/j.kint.2022.06.008](https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008)
  29. Kabinet of Ministers of Ukraine. Deiaki pytannia derzhavnogo rehulivannia tsin na likarski zasoby i vyroby medychnoho pryznachennia [Some issues of state regulation of prices for medical supplies and medical products]. Order dated 2009 Mar 25 No. 333 [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-n#Text>
  30. EEML – electronic essential medicines list [Internet]. Essentialmeds.org. [cited 2025 Jan 22]. Available from: <https://list.essentialmeds.org>
  31. Ministry of Health of Ukraine. Perelik likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia, stanom na 23 hrudnia 2024 roku [List of medicines subject to reimbursement under the program of state guarantees of medical care for the population, as of December 23, 2024]. Order dated 2024 Dec 25 [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/94007481-c844-4e8e-9946-e36f90ac8240/dn\\_2148\\_25122024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/94007481-c844-4e8e-9946-e36f90ac8240/dn_2148_25122024_dod.pdf)
  32. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2865-72. doi: [10.1093/eurheartj/ehs210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210)
  33. De Smedt D, Annemans L, De Backer G, Kotseva K, Rydén L, Wood D, et al. Cost-effectiveness of optimized adherence to prevention guidelines in European patients with coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. *Int J Cardiol.* 2018;272:20-5. doi: [10.1016/j.ijcard.2018.06.104](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.104)
  34. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Poriadku vkluchennia (vykluchennia) likarskykh zasobiv do (z) Natsionalnogo pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv ta/abo do (z) nomenklatur likarskykh zasobiv, shcho zakupovuiutsia za koshty derzhavnogo biudzhetu dlia vykonannia prohram ta zdiisnennia tsentralizovanykh zakhodiv z okhorony zdorovia, iz zastosuvanniam derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii [On approval of the Procedure for inclusion (exclusion) of medical products in (from) the National List of Basic Medical Products and/or in (from) the Nomenclature of Medical Products, which are purchased at the expense of the state budget for the implementation of programs and for the implementation of centralized health care systems, using state estimates of medical technologies]. Order dated 2022 Jan 4 [Internet]. 2024 Jul 5 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0095-22#Text>
  35. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-48. doi: [10.1177/2047487315569401](https://doi.org/10.1177/2047487315569401)
  36. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(4):370-9. doi: [10.1177/2047487320908698](https://doi.org/10.1177/2047487320908698)
  37. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia protokoliv farmatsevtva [On approval of pharmacist protocols]. Order dated 2022 Jan 5 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>





## Молекулярна генетика на варті закону

Л. І. Кучеренко<sup>1,A,D,E,F</sup>, І. В. Павлюк<sup>2,A,B,C,D</sup>, О. В. Хромильова<sup>1,\*1,B,D,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

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

Молекулярна генетика – один із ключових інструментів сучасної медицини. За її допомогою вчені можуть досліджувати структуру та функції ДНК, розшифровувати генетичні коди та розробляти нові методи лікування. В умовах сучасного світу, де все частіше відбуваються глобальні кризи, такі як війна в Україні, роль молекулярної генетики виходить далеко за межі стандартних медичних завдань і стає критично важливою для вирішення соціальних, правових і гуманітарних проблем. Відтак, молекулярні технології стають важливим інструментом і для підтримки здоров'я населення, і для захисту людських прав.

**Мета роботи** – вивчення й оптимізація методів молекулярно-генетичної ідентифікації особистості з використанням ДНК-аналізу в криміналістичній практиці.

**Матеріали і методи.** Дослідження спрямоване на оцінювання ефективності та точності ДНК-аналізу для вирішення завдань ідентифікації, а також його застосування в умовах складних біологічних зразків, що важливо для забезпечення достовірності результатів ДНК-експертиз у контексті криміналістики.

На першому етапі здійснюють цитологічне дослідження для виявлення клітин з ядрами, після чого роблять екстракцію ДНК за допомогою протеїназної обробки, фенол-хлороформного очищення або методом іонообмінної смоли «Chelex». Для оцінювання кількості та якості виділеної ДНК застосовують прилад «Applied Biosystems» 7300 RealTime PCR Systems, що дає змогу встановити стан ДНК для наступного аналізу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). За допомогою цього методу, що дає змогу ампліфікувати навіть мінімальні фрагменти ДНК, вдається отримати мільйони копій ДНК, що робить можливим її вивчення надалі, навіть якщо є лише мікрокількості біологічних слідів. Отримані дані аналізують із використанням генетичного аналізатора «Applied Biosystems» 3500, що має вісім колонок і дає змогу аналізувати одночасно вісім об'єктів, та чотириканального генетичного аналізатора «SeqStudio». Цей метод допомагає деталізувати довжину ДНК-фрагментів і розрізнити їх за флуоресцентним маркуванням, що використовують для побудови ДНК-профілю та встановлення спорідненості або ідентифікації особистості.

**Результати.** Результати дослідження підтверджують, що використання молекулярних методів дає змогу досягати високих показників точності, відтворюваності та надійності даних. Це особливо важливо для складних справ, коли інші методики не можуть дати потрібного результату. Молекулярні технології ДНК-аналізу зарекомендували себе як ефективний метод, що дає змогу не лише ідентифікувати особистість, але й відновити хронологію подій на основі мікрослідів біологічного походження, що значно підвищує точність, надійність експертиз і допомагає в розкритті злочинів.

**Висновки.** Впровадження молекулярної технології в експертну практику дає змогу аналізувати гранично малі кількості ядерної та мітохондріальної ДНК й досягати максимально можливої сьогодні ефективності дослідження найскладніших біологічних об'єктів: волосся, що випало (один з об'єктів, що найчастіше вилучають з місць злочинів), кісткових рештків (зокрема ексгумованих), муміфікованих і висохлих тканин, клітин епідермісу. Криміналістичний ДНК-аналіз визнано у світі одним із найперспективніших напрямів розвитку судових експертиз, а його результати є одним із найнадійніших доказів. Це доводить актуальність досліджень у галузі молекулярної біології та генетики, що спрямовані на вдосконалення методів ДНК-аналізу. Актуальність досліджень також зумовлена необхідністю підвищення точності та достовірності даних, що особливо важливо під час роботи з мінімальними біологічними зразками або дуже пошкодженими матеріалами.

**Ключові слова:** молекулярна генетика, ДНК, аналіз, ідентифікація, локус.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 57-63**

### Molecular genetics is on the guard of the law

L. I. Kucherenko, I. V. Pavliuk, O. V. Khromylova

Molecular genetics is one of the key tools of modern medicine. With its help, scientists can study the structure and function of DNA, decode genetic codes, and develop new treatments. In the conditions of the modern world, where global crises, such as the war in Ukraine,

#### ARTICLE INFO



UDC 547.061:577.21  
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.314270

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):57-63

Keywords: molecular genetics, DNA, analysis, identification, locus.

\*E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Received: 30.10.2024 // Revised: 12.11.2024 // Accepted: 25.11.2024

occur more and more often, the role of molecular genetics goes far beyond standard medical tasks and becomes critically important for solving social, legal and humanitarian problems. Thus, molecular technologies have become an important tool both in the public health maintenance and in the human rights protection.

**Aim.** Study and optimization of methods of molecular genetic identification of a person using DNA analysis in forensic practice.

**Materials and methods.** The study is aimed at evaluating the effectiveness and accuracy of DNA analysis for solving identification tasks, as well as its application in the conditions of complex biological samples, which is important for ensuring the reliability of DNA expertise results in the context of forensics. At the first stage, a cytological examination is performed to identify cells with nuclei, after which DNA extraction is performed using proteinase treatment, phenol-chloroform purification, or the "Chelex" ion exchange resin method. The "Applied Biosystems" 7300 RealTime PCR Systems device is used to assess the quantity and quality of the isolated DNA, which allows to establish the state of the DNA for further analysis by the polymerase chain reaction (PCR) method. With the help of this method, which allows amplification of even minimal fragments of DNA, it is possible to obtain millions of copies of DNA, which enables its further study, even in the presence of trace amounts of biological traces. The obtained data are analyzed using the "Applied Biosystems" 3500 genetic analyzer, which has 8 columns and allows the simultaneous analysis of 8 objects and the four-channel "SeqStudio" genetic analyzer. This method helps to detail the length of DNA fragments and distinguish them by fluorescent labeling, which is used to build a DNA profile and establish kinship or identity.

**Results.** The results of the study confirm that the use of molecular methods allows achieving high levels of accuracy, reproducibility and reliability of data. This is especially important for complex cases where other methods cannot give the desired result. As a result, molecular technologies of DNA analysis have proven themselves as an effective method that allows not only to identify a person, but also to restore the chronology of events based on micro-traces of traces of biological origin, which significantly increases the accuracy and reliability of examinations, and helps in solving crimes.

**Conclusions.** The introduction of molecular technology into expert practice allows to perform the analysis of extremely small amounts of nuclear and mitochondrial DNA and thus to achieve the maximum effectiveness of researching the most complex biological objects to date: hair that has fallen out (one of the most frequently recovered objects from crime scenes); bone remains (including exhumed ones); mummified and dried tissues; cells of the epidermis. In the world, forensic DNA analysis is recognized as one of the most promising areas of development of forensic examinations, and its results are currently one of the most reliable pieces of evidence. This proves the relevance of research in the field of molecular biology and genetics, which are aimed at improving the methods of DNA analysis. The relevance of research is also due to the need to increase the accuracy and reliability of the obtained data, which is especially important when working with minimal biological samples or severely damaged materials.

**Keywords:** molecular genetics, DNA, analysis, identification, locus.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):57-63**

Молекулярна генетика – потужний інструмент, що допомагає людству здолати виклики сучасності. З початком повномасштабного вторгнення росії в Україну роль молекулярної генетики стала особливо важливою і в медицині, і в криміналістиці. В умовах війни, коли пошкодження та інфекції часто ускладнені нестабільною медичною інфраструктурою, генетичні дослідження допомагають лікарям швидше та точніше діагностувати стан пацієнтів [1]. Аналіз ДНК дає змогу виявляти схильність до захворювань, що стає важливим фактором під час лікування поранених і тих, хто зазнав стресу або екологічних ризиків, пов'язаних із воєнними діями, як-от забрудненням повітря, води або ґрунту [2].

Розвиток молекулярної біотехнології значно розширює горизонти персоналізованої медицини. Генетичні тести та молекулярні аналізи стають основою для створення індивідуальних методів діагностики, лікування й профілактики захворювань [3]. Наприклад, за допомогою генетичних тестів можна визначити, як організм пацієнта реагує на певні препарати. Це дає лікарям змогу розробити персоналізований план лікування. Крім того, молекулярна генетика допомагає відстежувати та контролювати поширення інфекційних захворювань, зокрема вірусних, що можуть швидко поширюватися в умовах перенаселених тимчасових прихистків для біженців або зруйнованих медичних закладів [4].

Не менш важливою сферою застосування молекулярної генетики є криміналістика [5]. Під час військових

конфліктів різко зростає кількість злочинів, зокрема пограбувань, насильства, вбивств, а також військових злочинів, включаючи тортури та вбивства мирних громадян. Методи ДНК-аналізу стають неоціненним інструментом встановлення осіб загиблих, ідентифікації жертв насильства, розслідування кримінальних і воєнних злочинів [6].

Технології молекулярної генетики дають змогу з високою точністю встановити особу людини за ДНК навіть у складних умовах, як-от у разі масових поховань або руйнувань, коли інші методи ідентифікації можуть бути недоступними [7].

ДНК-сліди можуть бути доказом у судових процесах, допомагають розслідувати воєнні злочини та притягувати винних до відповідальності [8].

Отже, молекулярна генетика в умовах війни – не лише інструмент порятунку життів завдяки точній діагностиці та лікуванню, але й важливий механізм правосуддя та відновлення справедливості [9]. Використовуючи можливості науки, можна і покращити здоров'я населення, і забезпечити захист прав людини за умов збройного конфлікту.

### Мета роботи

Вивчення й оптимізація методів молекулярно-генетичної ідентифікації особистості з використанням ДНК-аналізу в криміналістичній практиці.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження спрямоване на оцінювання ефективності та точності ДНК-аналізу для вирішення завдань ідентифікації, а також його застосування в умовах складних біологічних зразків, що важливо для забезпечення достовірності результатів ДНК-експертиз у контексті криміналістики.

На першому етапі здійснюють цитологічне дослідження для виявлення клітин з ядрами, після чого роблять екстракцію ДНК за допомогою протеїназної обробки, фенол-хлороформного очищення або методом іонообмінної смоли «Chelex». Для оцінювання кількості та якості виділеної ДНК застосовують прилад «Applied Biosystems» 7300 RealTime PCR Systems, що дає змогу встановити стан ДНК для наступного аналізу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). За допомогою цього методу, що дає змогу ампліфікувати навіть мінімальні фрагменти ДНК, вдається отримати мільйони копій ДНК, що робить можливим її вивчення надалі, навіть якщо є лише мікрокількості біологічних слідів. Отримані дані аналізують із використанням генетичного аналізатора «Applied Biosystems» 3500, що має вісім колонок і дає змогу аналізувати одночасно вісім об'єктів, та чотириканального генетичного аналізатора «SeqStudio». Цей метод допомагає деталізувати довжину ДНК-фрагментів і розрізнити їх за флуоресцентним маркуванням, що використовують для побудови ДНК-профілю та встановлення спорідненості або ідентифікації особистості.

## Результати

Експертна служба Міністерства внутрішніх справ (МВС) України – система державних спеціалізованих установ, що належать до сфери управління МВС.

Завдання Експертної служби МВС:

1) забезпечення органів досудового розслідування, судових органів, інших державних органів, а також юридичних і фізичних осіб незалежною, кваліфікованою та об'єктивною експертизою;

2) оцінювання відповідності (випробування, сертифікації, інспектування) продукції, процесів і послуг; оцінювання майна, майнових прав і здійснення професійної оцінної діяльності; огляду й експертного дослідження транспортних засобів і реєстраційних документів, що їх супроводжують; відстрілювання вогнепальної зброї та огляду її технічного стану та інших робіт у межах компетенції;

3) ведення криміналістичного обліку, організація належного використання інформаційних фондів;

4) організація та забезпечення відповідно до законодавства науково-дослідної діяльності, упровадження її результатів.

В Експертній службі МВС здійснюють дослідження за понад 80 видами експертних спеціальностей [10], як-от дослідження почерку і підписів, вибухотехнічні дослідження, балістичні дослідження вогнепальної зброї та бойових припасів до неї, дактилоскопічні дослідження,

технічні дослідження матеріалів і засобів відео-, звукозапису, дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів та прекурсорів, молекулярно-генетичні дослідження, економічні дослідження у сфері інтелектуальної власності, мистецтвознавчі тощо.

Швидкий розвиток молекулярно-генетичних досліджень дав змогу впровадити в криміналістичну судово-медичну експертну практику методи ДНК-ідентифікації з використанням ПЛР. Це, так би мовити, «геномна дактилоскопія», що дає змогу ідентифікувати людину за зразками крові, сперми, волосся, залишками кісток та іншими слідами біологічного походження. Метод широко застосовують в експертизах кримінальних і цивільних справ у всьому світі, у тому числі в Україні [11]. ПЛР-дактилоскопія дає змогу ідентифікувати не тільки особу – її застосовують для встановлення біологічного споріднення, ототожнення частин тіла, визначення генетичної статі [12,13].

З початком війни обсяг роботи, що надходить і виконується в секторі молекулярно-генетичних досліджень Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру (НДЕКЦ) МВС України, істотно збільшився. Основний масив експертиз пов'язаний зі встановленням ДНК-профілів фрагментів тіл, ідентифікацією загиблих, встановленням профілів зниклих безвісти, визначенням родинного зв'язку виявлених залишків тіл і родичів, які втратили близьких. Фахівці сектора молекулярних досліджень Запорізького НДЕКЦ МВС України щотижня виконують 100–130 експертиз, і залишки за невиконаними матеріалами сягають понад 700 зразків, що здебільшого пов'язані з війною.

ДНК-аналіз ґрунтується на вивченні поліморфізму в молекулах ДНК різних індивідуумів. Усі люди належать до одного біологічного виду, тому генетична інформація однієї людини схожа на інформацію іншої більше ніж на 90 %. Метою ДНК-аналізу є саме дослідження відмінностей. Інформативність цього методу винятково велика, оскільки високий поліморфізм послідовностей ДНК робить її важливим джерелом ідентифікаційних ознак.

Оскільки у всіх клітинах людини молекула ДНК ідентична і зберігає свою індивідуальну структуру, інтерес для порівняльного аналізу становить будь-яка доступна субстанція організму, у якій міститься ДНК. Зручним інструментом для цього є STR-локуси: короткі тандемні повтори, зазвичай тетрануклеотидні. Вони містяться в гетерохроматині (некодуючій частині геному). Відмінність полягає у кількості однотипних повторів у локусі [14,15].

Молекулярно-генетична ідентифікація особи має низку переваг порівняно з традиційними серологічними методами дослідження. Зокрема йдеться про наявність молекули ДНК у всіх клітинах організму людини, високу стійкість структури молекули ДНК до впливу фізико-хімічних факторів довкілля, можливість встановлення походження біоматеріалу від певної особи в суміші біологічних слідів, можливість дослідження мікрослідів, можливість диференціювати змішані сліди (наприклад, сперму від епітеліальних клітин потерпілої в разі згвал-

тування), робити конкретні висновки щодо належності слідів певній особі.

Результати досліджень методом ДНК-аналізу дають підстави зробити висновок про походження певного сліду від конкретної особи з високою вірогідністю – 1 на сотні мільйонів людей.

Розрізняють два типи об'єктів дослідження молекулярної генетики: зразки (кров, сперма, слина, волосся, м'язова, кісткова та інші тканини людини, що містять клітини з ядрами) та сліди (речі, з якими мала безпосередній контакт жертва чи злочинець і на поверхні яких можуть потенційно бути клітини з ядрами).

Для встановлення ДНК-профілів біологічних слідів людини здійснили такі дослідження: виділення ДНК, реакцію ампліфікації (ПЛР), розділення ампліфікованих фрагментів ДНК за допомогою капілярного електрофорезу, детекцію результатів (встановлення ДНК-профілів клітинних елементів), аналіз результатів та встановлення ДНК-профілів.

Перший етап дослідження об'єктів – виявлення клітин з ядрами (у разі слідів виконують цитологічне дослідження: роблять змиви, готують препарати для мікроскопії). Далі необхідно вилучити з ядер молекулу ДНК і очистити від залишків клітин чи сторонніх домішок, що надалі можуть інгібувати ПЛР, призвести до деградації чи блокувати детекцію локусів.

Для цього використовують відповідно до кількості і якості наданого на експертизу біологічного матеріалу один із методів виділення. Якщо це зразок і матеріалу достатньо, то застосовують один із двох методів екстракції ДНК: протеїназну обробку з фенол-хлороформним очищенням або метод, заснований на застосуванні іонообмінної смоли «Chelex». Якщо біологічного матеріалу мало чи він має очевидні ознаки деградації або гниття, тоді застосовують дорожчі та складніші методи виділення з використанням наборів реактивів препфайлер і магнітних часточок чи нуклеоспін, чи виділення за допомогою спеціального пристрою (робота) методом препфайлерекспрес чи препфайлерБТІ, який дає змогу одночасно виділити 13 проб, при цьому мінімізуючи ризик контамінації об'єктів дослідження ззовні.

Наступна стадія дослідження ДНК передбачає застосування методу встановлення кількості та якості виділеної ДНК із біологічних слідів людини за допомогою приладу RealTime PCR systems. За допомогою цього обладнання експерт може оцінити стан і кількість виділеної ДНК для наступного встановлення ДНК-профілю мікрооб'єктів. Для дослідження використовують прилад «Applied Biosystems» 7300 RealTime PCR Systems.

ПЛР у реальному часі – лабораторний метод молекулярної біології, що дає змогу якісно і кількісно виміряти вміст специфічного фрагмента ДНК. Реактиви, необхідні для кількісного аналізу ПЛР у реальному часі, включені до одного комплекту «Quantifiler® Kit», що містить реакційну суміш ПЛР Quantifiler PCR ReactionMix, суміш праймерів QuantifilerR Human PrimerMix і стандарт людської ДНК. qPCR – підвид ПЛР, коли пробу ампліфікації

зразка аналізують під час кожного циклу, тобто спостерігають «у реальному часі». В основі цього дослідження – метод ПЛР, що ґрунтується на можливості отримання мільйонів копій ДНК-матриці, для нього необхідна дуже мала кількість ДНК, навіть із високим ступенем деградації. Теоретично, достатньо однієї клітини з ядром для успішної ідентифікації.

Під час реакції використовують два олігонуклеотидні праймери, що гібридизують з двома протилежно спрямованими ланцюгами ДНК і фланкують ділянку ДНК, яка цікавить експерта. Синтез нового ланцюга ДНК забезпечується термостабільними ДНК-полімеразами, що виділені з термофільних еубактерій. Повторюється серія циклів, що включає денатурацію вихідної матричної ДНК, відпал (реасоціацію) праймерів і ДНК, синтез (елонгацію) ланцюга ДНК термостабільною ДНК-полімеразою, що призводить до експоненційного накопичення специфічних фрагментів ДНК.

Продукти синтезу кожного циклу можуть бути матрицею в новому циклі. Відтак кількість цілеспрямовано синтезованих копій ДНК подвоюється в кожному циклі. У результаті цього процесу 20 циклів ПЛР дають майже 1 млн копій фрагмента ДНК, яку планують досліджувати.

Поліморфічні фрагменти містять різну кількість повторень зазначеної секвенції ДНК і відрізняються між собою за довжиною. Ця різниця за довжиною дає змогу їх розрізнити. Людина може мати в одному локусі максимум дві різні алелі – гетерозигота. Якщо в обох гомологічних хромосомах є фрагменти однакової довжини та нуклеотидної секвенції, це визначають як гомозиготу.

Після аналізу отриманих і оброблених програмою результатів для дослідження обирають об'єкти з низьким рівнем деградації та достатньою кількістю ДНК у пробі. Якщо апарат показав високий рівень деградації чи наднизьку кількість ДНК, наступне дослідження не доцільне, оскільки потенційно отримані результати будуть малоінформативними і недостовірними. Якщо в пробі велика концентрація ДНК, то пробу потрібно розвести; якщо концентрація нижча за норму, то треба сконцентрувати за допомогою системи «амікон», оскільки для наступного дослідження методом капілярного електрофорезу важливо потрапити в рамки аналізаційного інтервалу. Після нормалізації концентрації ДНК у пробах їх знову піддають процесу ампліфікації, тільки до проб ДНК додають реакційну суміш, що містить не тільки необхідну сировину для розмноження копій ДНК, але й кольорові праймери і квончери, що приєднуються до країв фрагментів ДНК і потім «світяться» на детекторі під час капілярного електрофорезу.

У Запорізькому НДЕКЦ використовують два ДНК-аналізатори: восьмиканальний генетичний аналізатор «Applied Biosystems» 3500, що має вісім колонок і дає змогу аналізувати одночасно вісім об'єктів, та чотириканальний генетичний аналізатор «SeqStudio», що має чотири колонки й аналізує по чотири об'єкти.

Головним процесом у генетичному аналізаторі є капілярний електрофорез – спрямований рух молекул у



1

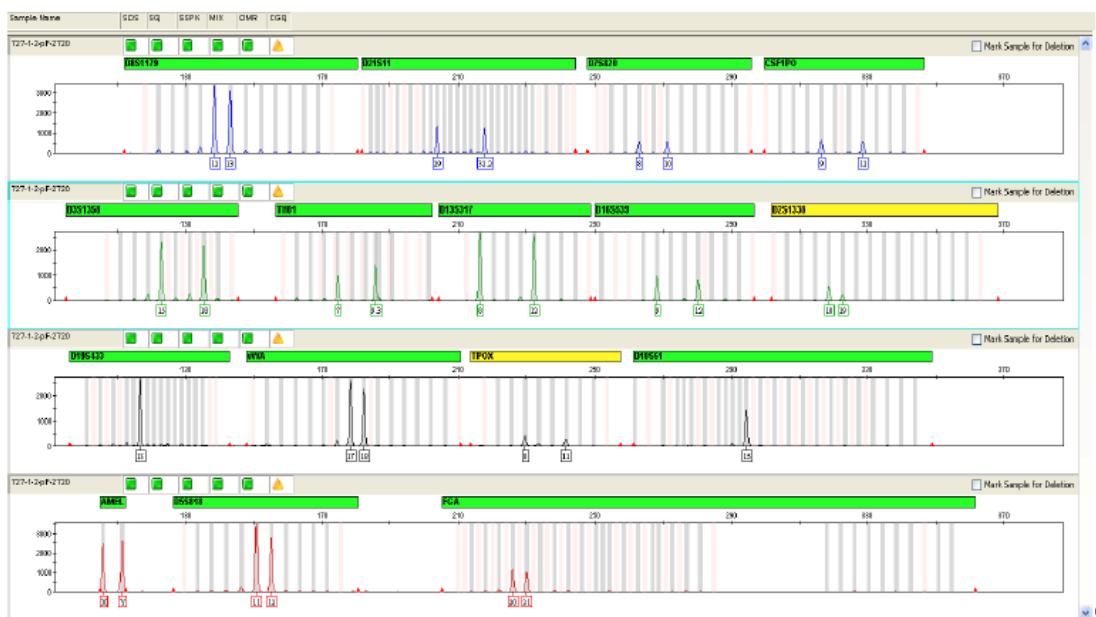


Рис. 1. Приклад електрофореграми особи чоловічої статі.

густому середовищі гелю під дією електричного поля. Електрофорез відбувається в капілярах, і тому має назву капілярний. Молекула ДНК внаслідок наявності фосфатних груп заряджена негативно, і тому рухається до анода (позитивно зарядженого електрода). Полімер, яким заповнений капіляр, густий і створює механічні перешкоди на шляху ДНК, вповільнює її рух. Коротші фрагменти проходять легше і швидше, ніж довші. Близьче до кінця капіляра встановлено камеру, що фіксує, коли повз неї проходить група молекул ДНК. У процесі ампліфікації використовують флуоресцентно мічені праймери. Якщо різні локуси мають однаковий розмір і одночасно дійдуть до вікна детекції, то розрізнити їх допомагає колір флуоресцентної мітки. Паралельно з пробою проходить ледер, з яким порівнюють пробу.

Проходячи по капіляру, часточки молекули ДНК (STR-локуси) підходять до вікна детекції, де лазер активує праймери-мітки, що починають світитися, прилад зчитує отриману інформацію і надає її у вигляді піків – електрофореграм.

Під час аналізу отриманих електрофореграм необхідно звернути увагу на чотири показники: висоту піків, їхню морфологію, пороплення в бини і кількість піків у межах локусу. Якщо в межах локусу один пік прийнятної висоти та морфології, що потрапив у бін, то це гомозигота. Якщо в межах локусу два піки прийнятної висоти та морфології, що потрапили в бини, то це, ймовірно, гетерозигота. Щоб підтвердити результат необхідно перевірити гетерозиготний баланс. Якщо висота нижчого піка становить 60 і більше відсотків висоти вищого, то це гетерозигота, а якщо менше, то менший пік – артефакт. Якщо ж піків прийнятної висоти та морфології, що потрапили в бини в межах локусу, три і більше, то це суміш зразків від кількох осіб.

Розрізняють суміші, у яких можна відділити один генотип від іншого, якщо один із генотипів відомий (наприклад, уже раніше встановлений ДНК-профіль жертви), ті, в яких можна виділити домінуючий профіль за висотою піків (3:1), та ті суміші, в яких не можна відділити одного постачальника від іншого. Якщо один зі складників суміші «відомий» (наприклад, потерпілий), можна зробити висновок про походження домішки у суміші від задалегідь відомої особи (наприклад, при згвалтуваннях, коли досліджують тампони із вмістом піхви, змиви з тіла, піднігтьовий вміст). Роблячи висновок про походження домішки в суміші від відомої особи, експерт бере до уваги пропорцію змішування та гетерозиготний баланс (рис. 1).

Отримані й проаналізовані електрофореграми і змішаних профілів кількох осіб, і чистих профілів, що належать одній людині, використовують у наступних розрахунках.

Наприклад, у разі спірного походження дітей розглядають два випадки: спорідненість і батьківство. Спорідненість – випадок, коли чоловік і жінка мають на меті встановити, чи це їхня дитина. Обраховують імовірність випадкового успадкування локусу за кожним локусом.

Для гомозиготного локусу формула проста:

$$P = 2pk - pk^2.$$

Для гетерозиготного локусу формула складна:

$$P = p_1(2-p_1) + p_2(2-p_2) - 2p_1p_2,$$

де  $pk$ ,  $p_{1,2}$  – частоти виявлення алелів із профілю дитини.

Перемноживши імовірність випадкового успадкування локусу всіх локусів, одержують імовірність випадкового

успадкування сукупності генетичних ознак. Якщо отриману цифру відняти від одиниці і помножити на 100 %, то отримують відповідь щодо того, яка ймовірність того, що ця пара є батьками досліджуваної дитини, тобто ймовірність спорідненості.

Батьківство – випадок, коли визначають, чи є особа батьком для дитини. Процедура така сама, як попередня, крім того, що ймовірність випадкового успадкування локусу обраховують за простою формулою. Беруть до уваги лише алелі, успадковані не від матері. Складну формулу використовують, коли невідомо, яка з алелей не від матері.

Надалі всі отримані дані та профілі електрофореграм вносять до бази даних ДНК – ЦОГОЛ. Відповідно, далі відбувається перевірка для встановлення збігу щодо спорідненості, інформацію повідомляють в спеціальні органи, які займаються рештками.

## Обговорення

Молекулярна генетика дає важливі можливості і для медицини, і для криміналістики, особливо в умовах війни. Використання ДНК-аналізу дає змогу лікарям точніше діагностувати хвороби, що виникають у складних умовах, зокрема інфекції та поранення. Водночас генетичні методи ідентифікації мають критичне значення для встановлення особистості загиблих та розслідування злочинів війни.

Незважаючи на потужний потенціал молекулярної генетики, важливо наголосити на кількох викликах. По-перше, це доступність необхідної технології та матеріалів, особливо в зоні бойових дій, де медичні ресурси обмежені. По-друге, це питання етичного використання ДНК-даних у криміналістиці, оскільки необхідно забезпечити захист особистих даних жертв і підозрюваних. По-третє, висока вартість і складність досліджень, проблеми із замовленням і постачанням необхідних дефіцитних витратних матеріалів із-за кордону в умовах війни. Наголосимо, що розвиток технологій потребує постійної адаптації методик до нових умов, що стає викликом для фахівців.

## Висновки

1. Проаналізовано методи молекулярно-генетичної ідентифікації особистості з використанням ДНК-аналізу в криміналістичній практиці.

2. Здійснено оцінювання ефективності й точності ДНК-аналізу для вирішення завдань ідентифікації, а також його застосування в умовах складних біологічних зразків. Це важливо для забезпечення достовірності результатів ДНК-експертизи у контексті криміналістики.

3. Наступний розвиток молекулярних технологій необхідний для підвищення точності й ефективності і в медичній сфері, й у судово-криміналістичній практиці.

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні методів ДНК-ідентифікації, особливо при надходженні складних біологічних зразків чи мікрокількостей

слідів. Зокрема, доцільним є розроблення чутливіших і надійніших методів виділення ДНК із деградованих матеріалів, що часто надходять із зони бойових дій або після стихійних лих.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

### Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Павлюк І. В., канд. біол. наук, старший судовий експерт сектора дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів і прекурсорів відділу досліджень матеріалів і виробів, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

ORCID ID: 0000-0002-6423-8777

Хромильова О. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5274-9676

### Information about the authors:

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pavliuk I. V., PhD, Senior Judicial Expert in the Sector for the Study of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances, their Analogues and Precursors in the Materials and Products Research Division, Zaporizhzhia Research Experimental Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Stepaniuk R. Tekhnologii shvydkoho DNK-testuvannia: identyfikatsiia zherstv viiny ta vyrishennia inshykh zavdan rozsliduvannia. In: International and national security: theoretical and applied aspects. Proceedings of the 8<sup>th</sup> International scientific and practical conference [Internet]; 2024 Mar 15; Dnipro, Ukraine: DDUVS; 2024. p. 63-4. Ukrainian. Available from: <https://er.dduvs.edu.ua/bitstream/123456789/13856/1/17.pdf>
- Padyana UK, Rai HP, Ogeti P, Fadnavis NS, Patil GB. Predicting Disease Susceptibility with Machine Learning in Genomics. Letters in High Energy Physics. 2024; 2024:20-30. Available from: <https://lettersinhighenergyphysics.com/index.php/LHEP/article/view/550/250>
- Akhmedova VA. Rol molekuliarnoi biotekhnologii v rozrobtsi personalizovanoi medytyny: vid henetychnykh testiv do indyvidualizovanoi terapii [The role of molecular biotechnology in the development of personalized medicine: from genetic tests to individualized therapy]. In: Biotechnology of the 21st century. Proceedings of the 18th International scientific and practical conference [Internet]; 2024. p. 36-8. Ukrainian. Available from: <http://conf.biotech.kpi.ua/article/view/304166/296148>
- Duan H, Li X, Mei A, Li P, Liu Y, Li X, et al. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases. BMC Infect Dis. 2021;21(1):62. doi: 10.1186/s12879-020-05746-5
- Kavun S. [DNA Analysis: Place and Role in the System of Modern Criminalistics]. Pravnychi chasopys of the Vasyli' Stus Donetsk National University. 2023;(2):169-80. Ukrainian. doi: 10.31558/2786-5835.2023.2.19
- Stepaniuk R, Husieva V. [Organizational principles of DNA identification of victims of mass casualty emergencies]. Forensics Herald. 2023;39(1):29-38. Ukrainian. doi: 10.37025/1992-4437/2023-39-1-29
- Kostikov I, Mariiko V, Shcherbakova Y, Martynenko S, Sirivlia A, Sandalovych B, et al. [Molecular-genetic identification of persons who died during russian armed aggression against Ukraine: successes and challenges]. Forensics Herald. 2023;39(1):29-38. Ukrainian. doi: 10.37025/1992-4437/2023-39-1-10

8. Huseva VO. Pryznachennia sudovykh ekspertyz u kryminalnykh provadzhenniakh iz masovymy zhertvamy [The purpose of forensic examinations in criminal proceedings with mass victims]. In: Theory and practice of combating crime in modern conditions. Collection of abstracts of the international scientific and practical conference [Internet]; 2023 Nov 3; Lviv, Ukraine: LvDUVS; 2023. p. 80-4. Ukrainian. Available from: <https://dspace.univd.edu.ua/handle/123456789/19159>
9. Mishalov VD, Voichenko VV, Kozlov SV. [A complex approach to identifying the bodies of dead persons in the conditions of armed conflict]. Morphologia. 2022;16(3):76-82. Ukrainian. doi: [10.26641/1997-9665.2022.3.76-82](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.76-82)
10. Dubonos KV. Subiekty ta poriadok vykorystannia baz biometrychnykh danykh pidrozdiliv Ekspertnoi sluzhby MVS Ukrainy [Subjects and procedure for the use of biometric databases of the subdivisions of the Expert Service of MIA of Ukraine]. Porivnialno-analitychne pravo. 2019;(5):364-7. Ukrainian.
11. Hamaliuk BM, Khodyrieva IT. Osoblyvosti provedennia sudovoi molekuliarnohenychnoi ekspertyz [Features of conducting forensic molecular genetic examination]. In: Implementation of human rights in the activities of law enforcement agencies under the occupation of Ukrainian territories. Proceedings of the 5th International scientific and practical conference [Internet]; 2022 Sep 30; Kryvyi Rih, Ukraine: DonDUVS; 2022. p. 276-9. Ukrainian. Available from: [https://dnuvs.ukr.education/wp-content/uploads/2023/07/zbirnyk\\_tez\\_konferencziyi\\_30\\_09\\_2022\\_proekt\\_31\\_10\\_22.pdf#page=276](https://dnuvs.ukr.education/wp-content/uploads/2023/07/zbirnyk_tez_konferencziyi_30_09_2022_proekt_31_10_22.pdf#page=276)
12. Hamaliuk B, Khodyrieva I. [Specific issues of legal regulation of forensic molecular genetic examination and accounting of human genetic traits]. Bulletin of Luhansk State University of Internal Affairs named after E. Didorenko. 2022;(2):190-201. Ukrainian. doi: [10.33766/2524-0323.98.190-201](https://doi.org/10.33766/2524-0323.98.190-201)
13. Rooney KM. DNA Extraction and Genotyping from Burned Skeletal Remains [thesis]. CUNY Academic Works. 2021. Available from: [https://academicworks.cuny.edu/jj\\_etds/208](https://academicworks.cuny.edu/jj_etds/208)
14. Kofanov AV, Kobylanskiy OL, Kofanova OS, Erhard NM. Kryminalistychno-pravovi aspekty zbyrannia, nakopychennia ta vykorystannia biometrychnykh danykh na prykladi indyvidualizuiuchoi informatsii biolohichnoho pokhodzhennia [Forensic and legal aspects of the collection, accumulation and use of biometric data on the example of individualizing information of biological origin]. Kryminalne pravo ta protsesy. 2021;1(9):84-96. Ukrainian. Available from: <http://ir.library-nmu.com/handle/123456789/2912>
15. Bazyliuk Z. [Evolution of DNA sequencing methods and prospects for their use in forensic DNA examination]. Young Scientist. 2020;(11):123-7. Ukrainian. doi: [10.32839/2304-5809/2020-11-87-27](https://doi.org/10.32839/2304-5809/2020-11-87-27)



# Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з біфоназолом

Т. В. Мельник<sup>1</sup>A,C,D, Г. П. Лисянська<sup>1</sup>\*B,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

Кандидозний вульвовагініт – одне з найпоширеніших інфекційних уражень слизової оболонки вульви та піхви. Він є однією з основних причин порушень репродуктивної функції та розвитку ускладнень вагітності. До того ж ця патологія становить важливу медико-соціальну проблему, оскільки значно знижує якість життя пацієнток у зв'язку з маніфестацією характерних несприятливих симптомів. Лікування кандидозного вульвовагініту має бути не тільки етіотропним, враховуючи видову належність збудника, але й патогенетичним. У гінекологічній практиці найчастіше застосовують таку лікарську форму, як супозиторії, що мають низку переваг порівняно з іншими. Мікотичні ураження сечостатевої сфери часто мають хронічний перебіг, тому для збереження здоров'я пацієнтів доцільним є використання нових фармакологічних засобів із максимально широким спектром дії, хорошою переносністю та без резистентності патогенної вагінальної мікрофлори до їх активних компонентів. Одна з перспективних біологічно активних речовин – біфоназол, що є протигрибковою сполукою з групи азолів широкого спектра дії. Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розробили оптимальну рецептуру м'якого вагінального фармакотерапевтичного засобу з біфоназолом – супозиторіїв, що містять 0,3 г активної речовини на гідрофобному носії.

**Мета роботи** – вивчення реологічних характеристик вагінальної лікарської форми біфоназолу залежно від температурного режиму виробничого процесу виготовлення супозиторіїв.

**Матеріали і методи.** Структурно-механічні характеристики супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 вивчили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм при температурі тіла людини (+37 °C) і за температури технологічного процесу виготовлення лікарської форми.

**Результати.** Результати дослідження свідчать про наявність структури в супозиторній композиції, що підтверджено зменшенням ефективної в'язкості водночас зі зростанням деформаційних сил. Це дає змогу проаналізувати характеристики міцності супозиторної маси та обрахувати основні параметри структурно-механічних досліджень. Це сприятиме об'єктивному оцінюванню консистентних досліджень системи.

**Висновки.** Вивчили консистентні властивості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 при температурі людського тіла (+37 °C). Встановлено, що вона є структурованою системою з вираженими тиксотропними властивостями, у якій відбувається рівномірний розподіл біологічно активних і допоміжних речовин і під час виготовлення, і впродовж застосування та тривалого зберігання. Підвищення температури супозиторної маси до +50 °C не спричиняє суттєвих змін структурно-механічних властивостей і перетворення на ньютонівську систему. Температурний режим виготовлення вагінальних супозиторіїв з біфоназолом на ліпофільній основі (процеси змішування, гомогенізації, розливу у форми) у межах +50–55 °C створює достатню плинність маси для безперешкодного технологічного процесу, а також тиксотропність супозиторіїв, розподіл діючих і допоміжних речовин у цій лікарській формі.

**Ключові слова:** біфоназол, гінекологія, лікарські форми, фармакотерапія, супозиторії, температура процесу, тиксотропність, стабільність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 64-68**

## Study of structural and mechanical properties of suppositories with bifonazole

T. V. Mielnyk, H. P. Lysianska

Currently, candidal vulvovaginitis is one of the most common infectious lesions of the mucous membrane of the vulva and vagina. The prevalence of this infection is one of the main reasons for impaired reproductive function and the development of pregnancy complications. In addition, this pathology is an important medical and social problem both for the healthcare system and for society, as it significantly reduces the quality of life of patients due to the manifestation of characteristic adverse symptoms. Treatment of candidal vulvovaginitis

### ARTICLE INFO



UDC 615.454.2:615.282].073  
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.311910

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):64-68

Keywords: bifonazole, gynecology, dosage forms, pharmacotherapy, suppositories, process temperature, thixotropy, stability.

\*E-mail: lyska1210@gmail.com

Received: 23.09.2024 // Revised: 26.12.2024 // Accepted: 07.01.2025



should be not only etiologic, considering the species of the causative agent, but also pathogenetic. In addition, this pathology is an important medical and social problem both for the healthcare system and for society. As it significantly reduces the quality of life of patients due to the manifestation of characteristic adverse symptoms. Treatment of candidal vulvovaginitis should be not only etiologic, considering the species of the causative agent, but also pathogenetic. One of the promising biologically active substances is bifonazole, which is an antifungal compound of the azole group with a wide spectrum of action. Based on complex physico-chemical, microbiological and biopharmaceutical research, the Department of Medicines Technology of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University developed a rational composition of the soft vaginal dosage form of bifonazole – suppositories containing 0.3 g of the active substance on a hydrophobic carrier.

**The aim of this work** is to study the rheological characteristics of the vaginal dosage form of bifonazole, depending on the temperature regime of the production process for the suppositories manufacture.

**Materials and methods.** The study of the structural and mechanical characteristics of the suppository mass with bifonazole based on cocoa oil with the addition of 5 % emulsifier No. 1 was carried out using a rotary viscometer "Reotest-2" with a cylindrical device at a human body temperature of +37 °C and the temperature of the technological process of manufacturing the dosage form.

**Results.** They indicate the existence of a present structure in the suppository composition, that is evidenced by the decrease in effective viscosity simultaneously with the increase in deformation forces. The obtained data enable us to analyze the strength characteristics of the suppository mass and to calculate the main parameters of structural and mechanical studies, which allow us to conduct an objective assessment of the consistency studies of the system.

**Conclusions.** The consistent properties of the suppository mass with bifonazole based on cocoa oil with the addition of 5 % emulsifier No. 1 at human body temperature were studied. It was established, that it is a structured system with pronounced thixotropic properties, in which there is a uniform distribution of biologically active and auxiliary substances both at the time of manufacture and during use and long-term storage. It was found, that increasing the temperature of the suppository mass to +50 °C does not lead to a significant change in its structural and mechanical properties and transformation into a Newtonian system. Considering the obtained data, it was established, that the temperature regime for the manufacture of vaginal suppositories with bifonazole on a lipophilic basis (mixing, homogenization, pouring into molds) in the range of +50–55 °C creates sufficient fluidity of the mass for the unhindered implementation of the technological process and thixotropy of the suppositories, distribution of active and auxiliary substances in this dosage form.

**Keywords:** bifonazole, gynecology, dosage forms, pharmacotherapy, suppositories, process temperature, thixotropy, stability.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):64-68**

Кандидозний вульвовагініт – одне з найпоширеніших інфекційних уражень слизової оболонки вульви та піхви. Наприклад, тільки у США щороку реєструють майже 13 млн випадків цієї патології. Поширеність цієї інфекції під час вагітності становить 40–46 % і є одним із факторів ескалації її аномалій. Виникнення, рецидивування та подовження часу лікування кандидозного вульвовагініту спричиняють імунодефіцитні стани пацієнтів, імуносупресивна терапія, супутні системні патології, порушення вуглеводного обміну.

Одна з головних особливостей хронічних форм кандидозного вульвовагініту – часте поєднання кандидозної інфекції з бактерійною умовно-патогенною флорою, високою ферментативною і літичною активністю, що створює умови для інвазії грибів в епітелій. Ця патологія також є медико-соціальною проблемою, оскільки значно знижує якість життя пацієнток внаслідок виникнення характерних симптомів [1,2,3].

Вибір методу лікування здійснюють залежно від клінічної картини, і нозологічне диференціювання є доцільним для вибору раціональної терапії. Лікування кандидозного вульвовагініту має бути не тільки етіотропним (врахувати видову належність збудника), але й патогенетичним. При вагінальному кандидозі інфекційний процес найчастіше локалізується у поверхневих шарах епітелію піхви. Для підвищення ефективності лікування, крім елімінації збудника, необхідно досягти ліквідації клінічних проявів. Тому санація піхви при вагінітах може бути досягнута за допомогою препаратів, що діють місцево та мають активність щодо дріжджоподібних грибів [4,5].

У гінекологічній практиці найчастіше застосовують таку лікарську форму, як супозиторії, що мають низку переваг порівняно з іншими: легкість дозування та застосування, можливість забезпечення саме в місці аплікації високої концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, мінімальний токсичний вплив на організм, оскільки препарат потрапляє до ділянки застосування, минаючи кровоносну систему [6,7].

Беручи до уваги, що мікотичні ураження сечостатевої сфери часто мають хронічний перебіг, для збереження здоров'я пацієнтів доцільним є використання нових фармакологічних засобів із максимально широким спектром дії, хорошою переносністю та без резистентності патогенної вагінальної мікрофлори до їх активних компонентів.

Як особливо перспективні такі лікарські форми прогностують у терапії змішаних хронічних кандидозних вульвовагінітів, що перебігають як стерті, атипівні форми [8,9].

Одна з перспективних біологічно активних речовин – біфоназол (дифенілбензил імідазол), який є антифунгальною сполукою групи азолів із широким діапазоном дії. У концентрації від 20 мг/л біфоназол має фунгіцидний ефект (нижче – фунгістатичний) щодо дріжджових, пліснявих та інших грибів, а також дерматофітів. У разі топічного використання зазвичай не спричиняє небажаних реакцій. Зареєстрований в Україні у таких лікарських формах для зовнішнього застосування, як крем, гель, 1 % розчин, а також мазь комбінована для лікування оніхомікозів «Канеспор» [10].

**Таблиця 1.** Значення граничного напруження зсуву й ефективної в'язкості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +37 °C

Швидкість зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с	Градiєнт зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с
3	11,99	4,00	1312	543,02	0,41
5,4	21,13	3,91	729	307,20	0,42
9	28,55	3,17	437,4	188,43	0,43
16,2	33,69	2,08	243	110,20	0,45
27	47,39	1,76	145,8	71,95	0,49
48,6	59,96	1,23	81	45,68	0,56
81	91,36	1,13	48,6	28,55	0,59
145,8	136,47	0,94	27	22,27	0,82
243	187,29	0,77	16,2	13,70	0,85
437,4	271,23	0,62	9	9,71	1,08
729	395,70	0,54	5,4	5,14	0,95
1312	571,00	0,44	3	2,86	0,95

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розробили оптимальну рецептуру м'якого вагінального фармако-терапевтичного засобу із біфоназолом – супозиторіїв, що містять 0,3 г активної речовини на гідрофобному носії [11].

Параметри технологічного процесу виробництва лікарських форм для вагінального застосування безпосередньо пов'язані з консистентними властивостями супозиторних мас. Температурний фактор при цьому є найбільш впливовим щодо процесів вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, швидкості і міри їх всмоктування, зокрема для супозиторіїв на ліпофільних носіях [12].

## Мета роботи

Вивчення реологічних характеристик вагінальної лікарської форми біфоназолу залежно від температурного режиму виробничого процесу виготовлення супозиторіїв.

## Матеріали і методи дослідження

Структурно-механічні характеристики супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 вивчили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм при температурі тіла людини (+37 °C) і за температури технологічного процесу виготовлення лікарської форми [13]. Далі циліндру надавали кругового руху у вимірювальному пристрої при 12 швидкостях зсуву, що послідовно збільшуються. При цьому на кожному щаблі віскозиметра реєстрували показники індикації приладу.

Руйнування структури системи здійснили максимально швидким обертанням циліндра вимірювального пристрою впродовж 10 хв. При цьому також фіксували показники індикації приладу у бік зменшення швидкості

зсуву на кожному із 12 щаблів віскозиметра. Результати дали змогу обрахувати ефективну в'язкість і граничне напруження зсуву досліджених систем, побудувати реограми плинності систем [14].

Про міру розрідження структури систем, що вивчали, у процесі незворотних змін робили висновки за аналізом показників механічної стабільності. Цей структурно-механічний параметр є відношенням меж структури супозиторних мас до та після руйнування [15].

## Результати

Результати аналізу залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для дослідженої супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з 2 % вмістом твіну-80 за температури +37 °C наведено в таблиці 1.

Результати визначення залежності показника ефективної в'язкості від швидкості зсуву для дослідженої супозиторної маси з біфоназолом на ліпофільній основі за температури +50 °C наведено в таблиці 2.

Реограми плинності супозиторної маси з біфоназолом за температури +37 °C та за +50 °C наведено на рис. 1, 2.

## Обговорення

Результати свідчать про наявність структури в системі супозиторної маси, оскільки її граничне напруження зсуву під впливом деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

Аналіз реограми (рис. 1) показав, що висхідною та низхідною її гілками утворено так звану петлю гістерезису. Це підтверджує наявність у структурі супозиторної системи коагуляційних зв'язків, які мають здатність до відновлення після руйнації. Показник механічної стабільності супозиторіїв становить 1,23, що також свідчить про їхні високі тиксотропні властивості, які сприяють відновленню структури лікарської форми після механічних впливів під час технологічного процесу та

Таблиця 2. Значення граничного напруження зсуву й ефективної в'язкості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +50 °С

Швидкість зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с	Градiєнт зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с
1	7,33	2,44	437,4	376,99	0,29
1,8	9,78	1,81	243	215,68	0,30
3	12,22	1,36	145,8	135,64	0,31
5,4	17,11	1,06	81	81,87	0,34
9	22,61	0,84	48,6	53,77	0,37
16,2	35,44	0,73	27	34,22	0,42
27	48,27	0,60	16,2	25,05	0,52
48,6	73,93	0,51	9	17,72	0,66
81	107,54	0,44	5,4	15,28	0,94
145,8	167,41	0,38	3	9,78	1,09
243	241,96	0,33	1,8	7,94	1,47
437,4	382,49	0,29	1	3,67	1,22

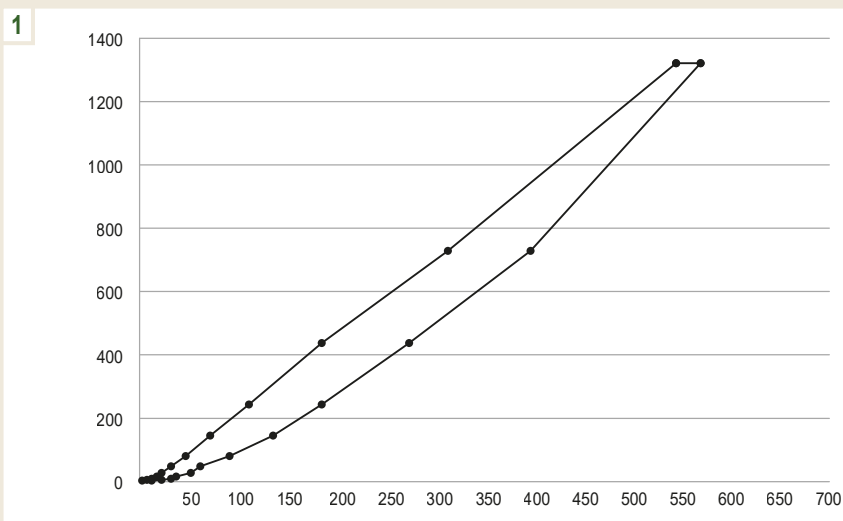


Рис. 1. Реограма плинності супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +37 °С.

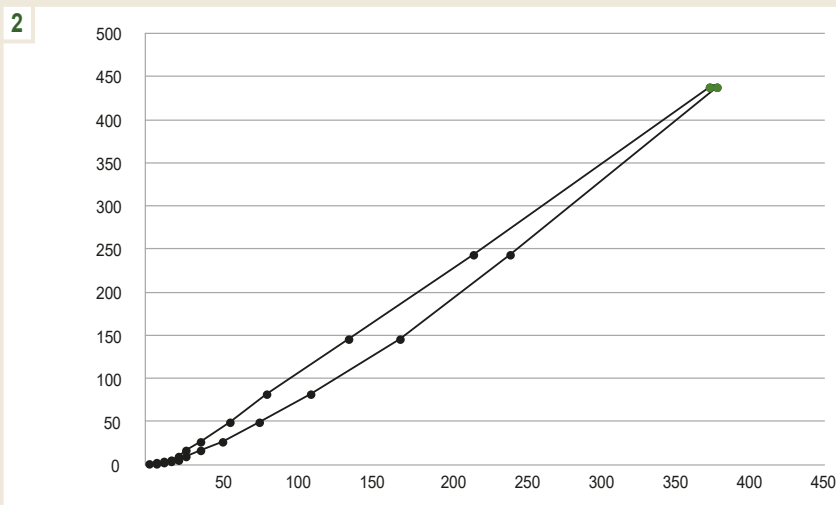


Рис. 2. Реограма плинності супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +50 °С.

рівномірному розподілу біологічно активної речовини у фармакотерапевтичному засобі.

Під час наступних досліджень реологічних властивостей супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 за температури +50 °C виявлено, що вона дещо розріджується, але при цьому зберігає властивості структурованих систем. Про це свідчить утворення на реограмі плинності маси (рис. 2) висхідною і низхідною гілками петлі гістерезису, хоча й дещо меншої площі, ніж на реограмі композиції за температури +37 °C.

Домінування в дослідженій супозиторній масі тиксотропних властивостей підтверджує також обраховане значення механічної стабільності лікарської форми (1,29), яке лише дещо перевищує таке для дослідженої системи за температури +37 °C. Це також свідчить про відсутність негативного впливу режиму термообробки ліпофільного носія на консистентні характеристики системи.

Встановлені тиксотропні властивості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +50 °C свідчать про рівномірний розподіл активної фармацевтичної субстанції в супозиторній композиції.

## Висновки

1. Дослідили консистентні властивості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао у композиціонуванні з 5 % емульгатора № 1 за температури організму людини (+37 °C). Встановили, що вона являє собою виражену тиксотропну структуровану систему. Це сприяє рівномірному розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин і під час тривалого зберігання вагінальної лікарської форми, і впродовж відповідних технологічних операцій з її виробництва.

2. Підвищення температури супозиторної маси до +50 °C не спричиняє суттєвих змін її структурно-механічних властивостей і перетворення на ньютонівську систему.

3. У разі дотримання температурного режиму отримання вагінальних супозиторіїв із біфоназолом на ліпофільному носії у межах +50–55 °C під час операцій зі змішування, гомогенізації та розливу у форми спостерігають достатню плинність маси для перманентного технологічного процесу, тиксотропність супозиторіїв, розподіл діючих і допоміжних речовин у цій лікарській формі.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Мельник Т. В., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-5999-8303

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

ORCID ID: 0000-0002-7685-4040

## Information about the authors:

Mielnyk T. V., PhD-student of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

## References

- Jafarzadeh L, Ranjbar M, Nazari T, Naeimi Eshkaleti M, Aghaei Gharehbolagh S, Sobel JD, et al. Vulvovaginal candidiasis: An overview of mycological, clinical, and immunological aspects. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(7):1546-60. doi: [10.1111/jog.15267](https://doi.org/10.1111/jog.15267)
- Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339-e347. doi: [10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)
- Mtibaa L, Fakhfakh N, Kallel A, Belhadj S, Salah NB, Bada N, et al. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *J Mycol Med.* 2017;7(2):153-8. doi: [10.1016/j.mycmed.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.01.003)
- Phillips NA, Bachmann G, Haefner H, Martens M, Stockdale C. Topical treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: an expert consensus. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2022;3(1):38-42. doi: [10.1089/whr.2021.0065](https://doi.org/10.1089/whr.2021.0065)
- Satora M, Grunwald A, Zaremba B, Frankowska K, Żak K, Tarkowski R, et al. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis-An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. *J Clin Med.* 2023;12(16):5376. doi: [10.3390/jcm12165376](https://doi.org/10.3390/jcm12165376)
- Mustapha AD, Oyedepo FM, Akin-Ajani OD, Odeku OA. Design and evaluation of antifungal vaginal suppository using coconut oil as base for vulvovaginal candidiasis. *Futur J Pharm Sci.* 2023;9(1):80-91. doi: [10.1186/s43094-023-00533-w](https://doi.org/10.1186/s43094-023-00533-w)
- Pashayan MM, Hovhannisyan HG. Development of bifunctional vaginal suppositories by joint use terconazole and probiotic for treatment and prophylaxis of vulvovaginal candidiasis. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021;47(9):1424-31. doi: [10.1080/03639045.2021.2001485](https://doi.org/10.1080/03639045.2021.2001485)
- Burdette L. Challenging Vaginas: Case Studies in Recognizing and Treating Vulvovaginitis. *Phys Assist Clin.* 2018;3(3):411-21. doi: [10.1016/j.cpha.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cpha.2018.02.009)
- Liu Y, Li M, Yi H, Song D, Lou Y, Fan S, et al. Efficacy and safety of Fufang Furong Effervescent Suppository for the treatment of mixed vaginitis: a randomized, multicenter, and non-inferiority study. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine.* 2023;7:100225. doi: [10.1016/j.prmcm.2023.100225](https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100225)
- Krishna AV, Gowda VD, Karki R. Formulation and evaluation of nanosponges loaded Bifonazole for fungal infection. *Antiinfect Agents.* 2021;19(1):64-75. doi: [10.2174/2211352518999200711164437](https://doi.org/10.2174/2211352518999200711164437)
- Mielnyk TV, Kolycheva NL. [Study of the effect of bifonazole concentration on the antifungal activity of vaginal suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2024;17(1):48-51. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2024.1.294647](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.294647)
- Melnik GM, Yarnykh TG, Herasymova IV. [Determination of the main technological parameters of the manufacture of pessaries (vaginal suppositories) for preparation of the birth canal before childbirth]. *Medychna ta klinichna khimiia.* 2021;23(2):70-6. Ukrainian. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12242](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12242)
- Kuchina LK, Gladysheva SA, Puchalskaya IA. [The study of structural-mechanical properties of diltiazem suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2015;(2):41-4. Russian. doi: [10.14739/2409-2932.2015.2.45197](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45197)
- Redkina YA, Gladyshev VV, Burlaka BS. [The study of structural-mechanical characteristics of suppositories with clopidogrel]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2018;11(3):281-5. Russian. doi: [10.14739/2409-2932.2018.3.145218](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145218)
- Oliynyk I, Fedorovska M, Lisianskaia A, Gladysheva S. [Study of structural and mechanical characteristics of suppositories with cranberry oil]. *Polish Journal of Science.* 2019;21(1):34-8. Ukrainian.



# Застосування концепції маркетингу довіри у дослідженні цінової чутливості для вивчення споживчої цінності протигрибкових засобів місцевої дії в лікарській формі гелю

I. В. Бушуєва<sup>1</sup>\*, А. С. Ф., Р. Л. Прытула<sup>2</sup>, О. П. Шматенко<sup>3</sup>, В. В. Парченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна, <sup>3</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ

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

Ринок лікарських засобів в Україні має тенденцію до постійних змін. Динаміка фармацевтичного ринку, особливо в сучасних умовах невизначеності, повністю залежить від доходів населення. Для впровадження нових траєкторій удосконалення фармацевтичної допомоги доцільним є дослідження процесів споживчих переваг пацієнта / покупця щодо фармацевтичного товару з наступним формуванням споживчих цінностей і цінової чутливості.

**Мета роботи** – визначення цінової чутливості споживачів для встановлення споживчої цінності протигрибкових лікарських засобів місцевої дії у лікарській формі гелю.

**Матеріали і методи.** У дослідженні використано метод ван Вестендорпа (PSM – price sensitivity measurement). Матеріал для дослідження – доступні інформаційні джерела з наведеним переліком лікарських засобів для профілактики та лікування мікозів стоп у м'якій лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією – похідних азолів (сайти-агрегатори: [apteka24.ua/uk/](http://apteka24.ua/uk/), [doc.ua](http://doc.ua), [tabletki.ua](http://tabletki.ua), [compendium.com.ua/uk/](http://compendium.com.ua/uk/), [likie.ua](http://likie.ua), [liki24.com](http://liki24.com), [helsi.me/liki](http://helsi.me/liki)), а також відповіді респондентів-споживачів, за результатами опрацювання попередньо створеного опитувальника.

**Результати.** Для кожного лікарського засобу (похідні азолів) у лікарській формі гелю лише з протигрибковою та з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією побудовано графіки кумулятивного розподілу респондентів, розраховано точкові значення мінімальної (MCP), максимальної (MEP), оптимальної (OPP) та індивідуальної ціни (IDP), яку опитані готові заплатити. За узагальненою думкою респондентів, найбільші показники OPP, IDP і відповідний діапазон прийнятних цін (OPP-IDP) мають комбіновані форми лікарських засобів, що характеризуються не тільки протигрибковою, але й додатковою антибактеріальною активністю. На другому етапі дослідження здійснили внутрішньогруповий ціновий аналіз. Респондентів поділили на 2 групи за ознакою доходу споживача. Наступний етап дослідження передбачав внутрішньогруповий ціновий аналіз за характеристикою споживача хворів / не хворів.

**Висновки.** У результаті аналізу концепції маркетингу довіри у дослідженні цінової чутливості для вивчення споживчої цінності протигрибкових засобів місцевої дії у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою та додатковою антибактеріальною дією – похідних азолів – визначено цінову чутливість споживачів і сформовано переліки найпривабливіших препаратів з-поміж досліджених за показником споживчої цінності.

**Ключові слова:** маркетингові дослідження, споживчі переваги, цінова чутливість споживачів, маркетинг довіри, лікарські засоби, протигрибкова дія, лікарська форма гелю.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 69-74**

## The application of the concept of trust marketing in the study of price sensitivity to study the consumer value of topical antifungal agents in the dosage form "gel"

I. V. Bushuieva, R. L. Prytula, O. P. Shmatenko, V. V. Parchenko

The market of medicinal products in Ukraine tends to constant changes. The dynamics of the pharmaceutical market, especially in today's conditions of uncertainty, completely depend on the income of the population. For the implementation of new trajectories of improvement of pharmaceutical care, there is a study of the processes of consumer preferences of the patient / buyer to the pharmaceutical product, followed by the formation of consumer values and price sensitivity.

The aim of the work was to determine the price sensitivity of consumers in order to establish the consumer value of topical antifungal agents in the medicinal form "gel".

### ARTICLE INFO



UDC 615.282:615.454.1]:338.5:339.138-052:303.62  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.307838](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.307838)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):69-74

Keywords: market research, consumer preference, price sensitivity of consumers, trust marketing, medicines, antifungal effect, gels.

\*E-mail: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net)

Received: 24.07.2024 // Revised: 28.08.2024 // Accepted: 30.08.2024



**Materials and methods.** The van Westendorp method (PSM – price sensitivity measurement) was used in the study. The material for conducting the study was the available information sources indicating the list of drugs for the prevention and treatment of mycosis of the feet in the soft dosage form “gel” with only antifungal activity and with antifungal activity and additional antibacterial action, azole derivatives (websites-aggregators: [apteka24.ua/uk/](http://apteka24.ua/uk/), [doc.ua](http://doc.ua), [tabletki.ua](http://tabletki.ua), [compendium.com.ua/uk/](http://compendium.com.ua/uk/), [likie.ua](http://likie.ua), [liki24.com](http://liki24.com), [helsi.me/liki](http://helsi.me/liki)) and the results of the responses of respondents-consumers based on processing of a previously created questionnaire.

**Results.** For each medicinal product with a gel dosage form with antifungal action only and with antifungal and additional antibacterial action, azole derivatives, we have built graphs of the cumulative distribution of respondents, calculated the point values of the minimum (MCP), maximum (MEP), optimal (OPP) and indifferent price (IDP) that respondents are willing to pay for an antifungal product. It was determined that, according to the generalized opinion of the respondents, the highest OPP and IDP and the corresponding range of acceptable prices (OPP-IDP) are for combined forms of medicines that have not only antifungal action but also additional antibacterial activity. At the second stage of the study, an intra-group price analysis was conducted. The respondents were divided into 2 groups based on the consumer income characteristic. The next stage of the study included an intra-group price analysis based on the consumer characteristic “sick / not sick”.

**Conclusions.** As a result of the analysis of the concept of trust marketing in the study of price sensitivity for the study of consumer value of antifungal topical agents in the gel dosage form with antifungal activity only and with antifungal activity and additional antibacterial action, azole derivatives, the price sensitivity of consumers was determined and lists of the most attractive studied drugs in terms of consumer value were formed.

**Keywords:** market research, consumer preference, price sensitivity of consumers, trust marketing, medicines, antifungal effect, gels.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):69-74**

Ринок лікарських засобів в Україні має тенденцію до постійних змін. Динаміка фармацевтичного ринку, особливо в сучасних умовах невизначеності, повністю залежить від доходів населення. Деформації і за обсягами споживання лікарських засобів, і за асортиментною структурою спричинені низкою політико-економічних факторів, зумовлених повномасштабним вторгненням росії на територію України у 2022 році. У 2022–2024 рр. спостерігали критичне збільшення обсягу споживання лікарських засобів певних фармакотерапевтичних груп, а саме неврологічних, знеболювальних, кардіопротекторних, протиревматичних, протизапальних, протигрибкових, а також значне зменшення обсягу споживання вітамінів, антиковідних препаратів, спеціальних харчових продуктів, лікувальної косметики, рослинної сировини. У цей час відбулося істотне збільшення обсягів продажу лікарських засобів, зокрема противірусної, антисептичної та дезінфікаційної активності.

Отже, зміщення векторів на задоволення потреб споживача у форматі фармацевтичного забезпечення потребує від ринкових стейкхолдерів чіткої організації та формування сучасних підходів до реалізації стратегічних завдань і конкурентоспроможного управління. Для впровадження нових траєкторій удосконалення фармацевтичної допомоги доцільним є дослідження споживчих переваг пацієнта / покупця щодо фармацевтичного товару з наступним формуванням споживчих цінностей і цінової чутливості.

## Мета роботи

Визначення цінової чутливості споживачів для встановлення споживчої цінності протигрибкових лікарських засобів місцевої дії у лікарській формі гелю.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використано метод ван Вестендорпа (PSM – price sensitivity measurement) [1,2,3,4,5]. Основа для методу ван Вестендорпа – спеціально розроблений

опитувальник, який складався з кількох частин: перша давала змогу сформувати соціально-демографічний портрет респондентів, друга (основна) – сценарії щодо індивідуальної цінової чутливості до ліків [6,7] (табл. 1, 2).

Матеріал для дослідження та формування основної частини опитувальника – доступні інформаційні джерела з наведеним переліком лікарських засобів для профілактики та лікування мікозів стоп у м'якій лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією – похідних азолів (Державний реєстр лікарських засобів, сайти-агрегатори: [apteka24.ua/uk/](http://apteka24.ua/uk/), [doc.ua](http://doc.ua), [tabletki.ua](http://tabletki.ua), [compendium.com.ua/uk/](http://compendium.com.ua/uk/), [likie.ua](http://likie.ua), [liki24.com](http://liki24.com), [helsi.me/liki](http://helsi.me/liki)), а також відповіді респондентів-споживачів, за результатами опрацювання попередньо створеного опитувальника.

Проаналізували відповіді 143 респондентів, з-поміж них – 24 невалідних відповіді (критерій відбору – повнота відповідей і збереження рівності  $MCP < OPP < IPP < MEP$ ). Під час дослідження вивчили відповіді 119 анкетованих осіб, яких поділили за ознаками віку, статі, за соціально-економічним статусом, рівнем доходу, досвідом захворювання на мікоз стоп.

Можливі ціни на кожен із лікарських засобів наводили в грошовому еквіваленті для підвищення наочності зразка товару, починаючи від 10 % щодо максимальної ринкової ціни (450 грн станом на 01.01.2024 р.) до 110 % з кроком 10 %. Такий ціновий поділ зумовлений рекомендаціями щодо цінових досліджень цього типу, він дає змогу виконати гнучке моделювання за методом ван Вестендорпа та надалі використовувати результати під час фармацевтичного ціноутворення.

Для кожного лікарського засобу (похідні азолів) в лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою та додатковою антибактеріальною дією проаналізували показники кумулятивного розподілу респондентів, розрахували точкові значення мінімальної (MCP), максимальної (MEP), оптимальної (OPP) та indifferentної ціни (IDP), які респонденти готові заплатити.

Таблиця 1. Лікарські засоби у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією – похідні азолів ([compendium.com.ua](http://compendium.com.ua), [tabletki.ua](http://tabletki.ua))

Назва лікарського засобу	Виробник, країна	Форма випуску	Дозування	Мінімальна ціна	Максимальна ціна	Джерело інформації
Мікогель*	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	Гель по 15 г у тубах, 1 туба у пачці	20 мг/г	78,84 грн	116,00 грн	<a href="https://compendium.com.ua/dec/264090/20883/">https://compendium.com.ua/dec/264090/20883/</a>
Біфонал-Здоров'я*	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Гель по 15 г у тубі в коробці	10 мг/г	72,40 грн	110,10 грн	<a href="https://compendium.com.ua/dec/267120/29305/">https://compendium.com.ua/dec/267120/29305/</a>
Фуцис*	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	Гель по 30 г у тубі, по 1 тубі в картонній упаковці	5 мг/г	171,42 грн	257,80 грн	<a href="https://compendium.com.ua/dec/272773/145665/">https://compendium.com.ua/dec/272773/145665/</a>
Мікозан Стопа атлета**	SERRIX B.V NETHERL, Нідерланди	Гель по 15 мл у флаконі з пензликом	–	60,00 грн	326,50 грн	<a href="https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D0%BD/1046338/">https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D0%BD/1046338/</a>

\*: протигрибковий засіб похідний азолів; \*\*: протигрибковий засіб комбінований (азолі + інші групи).

Таблиця 2. Спеціальні запитання анкети за методом ван Вестендорпа

Уявіть, що Ви купуєте гель для ніг лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою та додатковою антибактеріальною дією							
Яка ціна здається Вам настільки низькою, що постає питання про його якість?		Яка ціна є прийнятною для його купівлі?		Яка ціна Вам здається високою, але Ви все одно розглядаєте питання щодо придбання?		Починаючи з якого рівня ціни, Вам здається настільки дорого, що Ви не плануєте його купувати?	
35 грн	<input type="checkbox"/>	35 грн	<input type="checkbox"/>	35 грн	<input type="checkbox"/>	35 грн	<input type="checkbox"/>
80 грн	<input type="checkbox"/>	80 грн	<input type="checkbox"/>	80 грн	<input type="checkbox"/>	80 грн	<input type="checkbox"/>
125 грн	<input type="checkbox"/>	125 грн	<input type="checkbox"/>	125 грн	<input type="checkbox"/>	125 грн	<input type="checkbox"/>
170 грн	<input type="checkbox"/>	170 грн	<input type="checkbox"/>	170 грн	<input type="checkbox"/>	170 грн	<input type="checkbox"/>
215 грн	<input type="checkbox"/>	215 грн	<input type="checkbox"/>	215 грн	<input type="checkbox"/>	215 грн	<input type="checkbox"/>
260 грн	<input type="checkbox"/>	260 грн	<input type="checkbox"/>	260 грн	<input type="checkbox"/>	260 грн	<input type="checkbox"/>
305 грн	<input type="checkbox"/>	305 грн	<input type="checkbox"/>	305 грн	<input type="checkbox"/>	305 грн	<input type="checkbox"/>
350 грн	<input type="checkbox"/>	350 грн	<input type="checkbox"/>	350 грн	<input type="checkbox"/>	350 грн	<input type="checkbox"/>
395 грн	<input type="checkbox"/>	395 грн	<input type="checkbox"/>	395 грн	<input type="checkbox"/>	395 грн	<input type="checkbox"/>
440 грн	<input type="checkbox"/>	440 грн	<input type="checkbox"/>	440 грн	<input type="checkbox"/>	440 грн	<input type="checkbox"/>
485 грн	<input type="checkbox"/>	485 грн	<input type="checkbox"/>	485 грн	<input type="checkbox"/>	485 грн	<input type="checkbox"/>

## Результати

Дослідження передбачало кілька етапів. На першому етапі дослідження здійснили загальногруповий аналіз цінової чутливості споживачів до досліджуваної групи лікарських засобів за такими характеристиками: рівень доходу споживачів до 10 тис. грн, рівень доходу споживачів понад 10 тис. грн, хворів / не хворів на мікоз стоп (табл. 3).

На другому етапі дослідження виконали внутрішньогруповий аналіз цінової чутливості споживачів, враховуючи показники доходу. Розрахунки робили, виходячи з даних, що середній дохід у 2023 році у різних регіонах країни становив від 11 тис. грн до 21 тис. грн [8,9]. На третьому етапі також здійснили внутрішньогруповий аналіз цінової чутливості споживачів, але беручи до уваги наявність / відсутність досвіду терапії.

Для кожного лікарського засобу (похідні азолів) у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою та додатковою антибактеріальною дією здійснили кумулятивний розподіл респондентів, розрахували точкові значення мінімальної (MCP), максимальної (MEP), оптимальної (OPP) та індиферентної ціни (IDP), які учасники дослідження готові заплатити за ліки (рис. 1–8).

## Обговорення

У результаті аналізу визначено, що, за узагальненою думкою респондентів, найбільші показники OPP та IDP і відповідний діапазон прийнятних цін (OPP–IDP) мають комбіновані форми лікарських засобів, що мають не тільки протигрибкову, але й додаткову антибактеріальну

Таблиця 3. Узагальнені результати загальногрупового аналізу цінової чутливості споживачів до лікарських засобів за характеристиками: рівень доходу до 10 тис. грн, рівень доходу понад 10 тис. грн, хворів / не хворів на мікоз стоп

Форма випуску	Дія препарату	МСП, грн	%	ОРР, грн	%	IDP, грн	%	МЕР, грн	%
Результати загальногрупового аналізу цінової чутливості									
Гель	Лише з протигрибковою дією	72,9	16,2 %	147,5	32,8 %	179,5	39,9 %	300,5	66,8 %
Гель	Комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	105,7	23,5 %	181,3	40,3 %	207,9	46,2 %	322,6	71,7 %
Результати внутрішньогрупового аналізу цінової чутливості за рівнем доходу споживачів – до 10 тис. грн									
Гель	Лише з протигрибковою дією	66,9	14,87 %	137,9	30,64 %	170,0	37,78 %	280,7	62,38 %
Гель	Комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	100	22,22 %	179,0	39,78 %	200,7	44,60 %	302,0	67,11 %
Результати внутрішньогрупового аналізу цінової чутливості за рівнем доходу споживачів – понад 10 тис. грн									
Гель	Лише з протигрибковою дією	82,3	18,29 %	161	35,78 %	197,7	43,93 %	317,9	70,64 %
Гель	Комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	110	24,44 %	185	41,11 %	217,8	48,40 %	341,4	75,87 %
Результати внутрішньогрупового аналізу цінової чутливості за ознакою, чи хворів респондент на мікоз стоп (за суб'єктивними спостереженнями)									
Гель	Лише з протигрибковою дією	85,6	19,02 %	170,0	37,78 %	206,0	45,78 %	314,0	69,78 %
Гель	Комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	119,4	26,53 %	215,0	47,78 %	227,0	50,44 %	341,0	75,78 %
Результати внутрішньогрупового аналізу цінової чутливості за характеристикою не хворів на мікоз стоп (за суб'єктивними спостереженнями)									
Гель	Лише з протигрибковою дією	69,7	15,49 %	147,5	32,78 %	173,0	38,44 %	311,0	69,11 %
Гель	Комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	95,9	21,31 %	164,3	36,51 %	197,4	43,87 %	326,3	72,51 %

(гель комбінований 181,3–207,9 грн порівняно з гелем монокомпонентним 147,5–179,5 грн). У середньому респонденти готові заплатити за такі комбіновані лікарські засоби на 10 % більше, ніж за монокомпонентні ліки.

На нашу думку, це пояснюється розумінням респондентом додаткової цінності, яку зумовлюють додаткові компоненти, зокрема антибактеріальний, лікарського засобу. Це особливо актуально в контексті симптоматичного лікування грибка шкіри стоп.

Встановлено також, що респонденти з різним рівнем доходу готові по-різному платити за лікарські засоби в лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю та з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією. Так, у групі респондентів з доходом до 10 тис. грн діапазон прийнятних цін (ОРР–IDP) становить 137,9–170,0 грн та 179,0–200,7 грн відповідно. У середньому за кожним ціновим показником ОРР та IDP це на 7 % менше, ніж у діапазоні прийнятних цін респондентів з доходом більше ніж 10 тис. грн (161,0–197,7 грн та 185,0–217,8 грн відповідно).

Для лікарських засобів у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю та з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією найбільший діапазон значень має максимально прийнятна ціна (МЕР). Для респондентів із доходом більше ніж 10 тис. грн вона сягає 71,78–77,33 % від повної вартості, а для респондентів з доходом менше ніж 10 тис. грн – лише 62,38–67,11 %.

Думки респондентів обох підгруп за рівнем доходу збігаються щодо мінімально прийнятної ціни, а показник МСП коливається в межах 15–27 %.

Більші діапазони прийнятних і максимальних цін для комбінованих протигрибкових засобів у підгрупах зіставні з загальногруповими результатами, виявлені у підгрупах з різним рівнем доходу [6].

На третьому етапі дослідження виконали внутрішньогруповий ціновий аналіз. Респондентів-споживачів поділили на 2 групи за ознакою, чи хворів опитаний на мікоз стоп. До 1 групи залучені респонденти, які мали грибові ураження шкіри (за суб'єктивними спостереженнями); 2 група – опитані, які таких захворювань не мали (за власними спостереженнями).

Для кожного лікарського засобу в лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою та додатковою антибактеріальною дією здійснили кумулятивний розподіл респондентів із двох підгруп за 4 показниками, зокрема точковими значеннями оптимальної (ОРР), індіферентної ціни (IDP), мінімальної (МСП) та максимальної (МЕР) ціни, які респонденти готові заплатити.

Встановлено, що респонденти з різним анамнезом по-різному сприймають цінність протигрибкових лікарських засобів за лікарською формою гелю лише з протигрибковою дією та гелю з протигрибковою активністю й додатковою антибактеріальною дією.

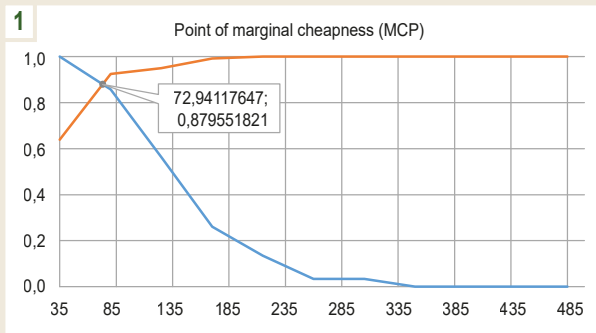


Рис. 1. Мінімальна ціна (MCP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю.

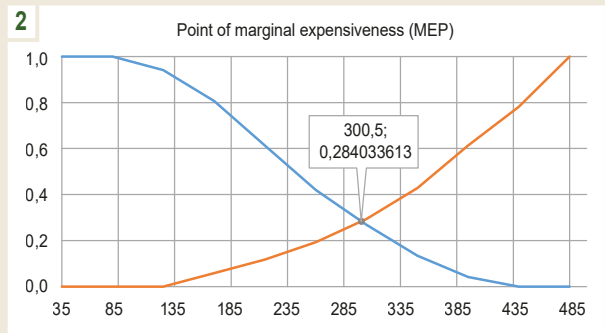


Рис. 2. Максимальна ціна (MEP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю.

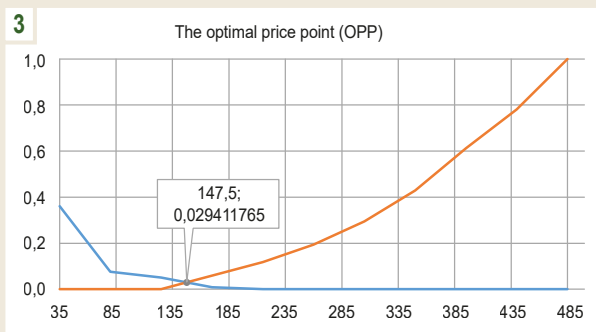


Рис. 3. Оптимальна ціна (OPP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю.

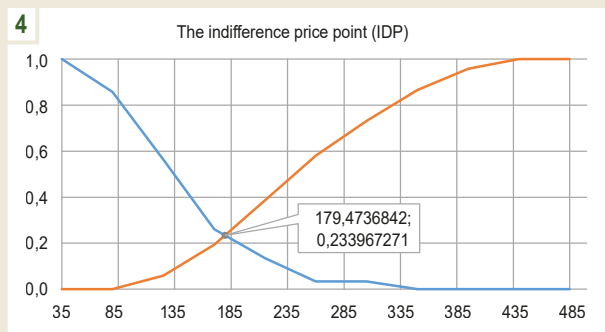


Рис. 4. Індиферентна ціна (IDP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю.

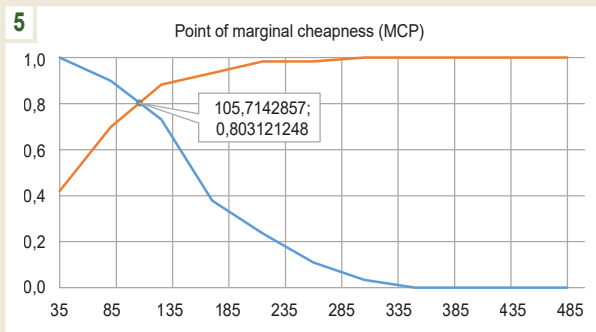


Рис. 5. Мінімальна ціна (MCP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією.

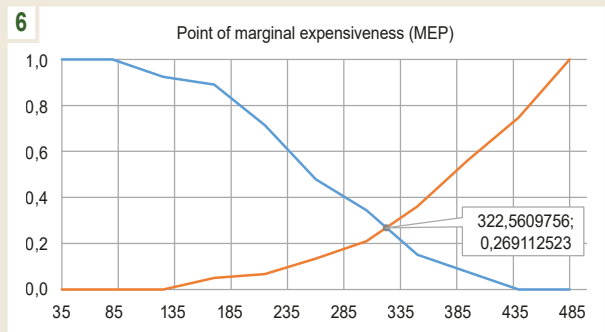


Рис. 6. Максимальна ціна (MEP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією.

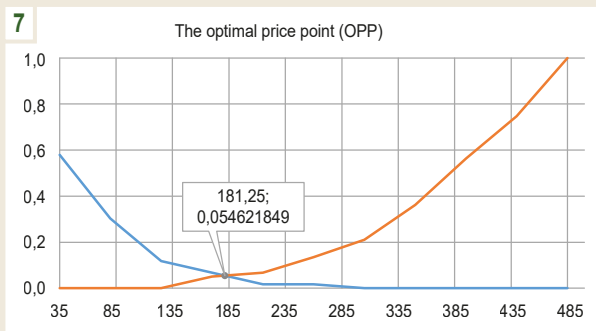


Рис. 7. Оптимальна ціна (OPP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією.

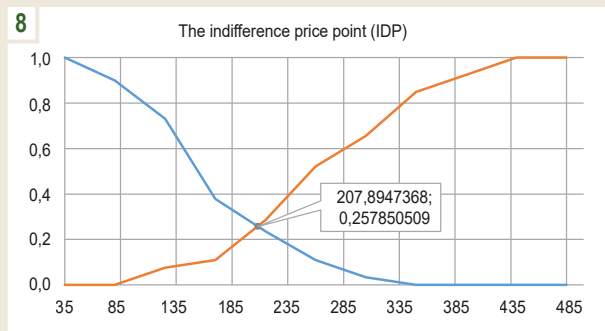


Рис. 8. Індиферентна ціна (IDP) для досліджених препаратів у лікарській формі гелю з протигрибковою й додатковою антибактеріальною дією.



Так, у групі респондентів, які мали досвід грибкових захворювань стоп, діапазон прийнятних цін (OPP-IDP) становить 170,0–227,0 грн (37,78–50,44 % від повної вартості). У групі тих, хто не хворів, діапазон прийнятних цін коливався від 147,5 грн до 197,4 грн (32,78–43,87 %). Тобто середня різниця між двома групами становить близько 11,5 %. Значних відмінностей за значеннями максимально прийнятної ціни (MEP) у підгрупах не виявлено.

Разом із тим, встановили: показники мінімально прийнятної ціни дещо відрізняються. Так, у групі опитаних, які хворіли на грибок шкіри, мінімальною ціною, що не викликає сумнів, є 85,6 грн, в іншій підгрупі цей показник становить 119,4 грн (розбіжність – 19,02–26,53 %), це майже на 6,5 % менше. Це можна пояснити різницею за особистим досвідом використання протигрибкових засобів у респондентів із різних підгруп. Опитані, які мали досвід захворювання, краще орієнтуються у співвідношенні ціна – якість. Щодо мінімально прийнятної ціни, то відповіді респондентів з обох груп зіставні, а показник MCP становив 15–27 %.

Більші діапазони прийнятних і максимальних цін для комбінованих протигрибкових засобів у підгрупах зберігаються, як і загальногрупові результати.

## Висновки

1. У результаті аналізу концепції маркетингу довіри у дослідженні цінової чутливості для вивчення споживчої цінності протигрибкових засобів місцевої дії у лікарській формі гелю лише з протигрибковою активністю, з протигрибковою та додатковою антибактеріальною дією – похідних азолів – визначено цінову чутливість споживачів і сформовано переліки найпривабливіших препаратів з-поміж досліджених за показником споживчої цінності.

2. Як головні критерії цінностей визначено ціну лікарського засобу, додаткову активність, що посилює дію препарату, власний досвід, набутий під час лікування (або його відсутність). Ці фактори змушують виробників лікарських препаратів ухвалювати виважені цінові рішення під час планування виходу на фармацевтичний ринок.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дали змогу спланувати наступні дослідження щодо аналізу цінової чутливості споживачів протигрибкових лікарських засобів (похідних азолів для місцевого застосування під час лікування мікозів стоп) в інших лікарських формах для формування асортиментної структури та надання фармацевтичної допомоги в аптечних закладах України.

## Подяки

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати їхні 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, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

Приюта Р. Л., канд. фарм. наук, доцент, полковник медичної служби, заступник начальника з медичного постачання, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6588-5688

Шматенко О. П., д-р фарм. наук, професор, полковник медичної служби, начальник каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-6145-460X

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2283-1695

## Information about the authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Prytula R. L., PhD, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Deputy Head for Medical Supply, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

Shmatenko O. P., PhD, DSc, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Military Pharmacy, Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- van Westendorp PH. NSS Price Sensitivity Meter (PSM) – A New Approach to study Consumer-Perception of Prices. In: Proceedings of the 29th ESOMAR Congress. Venice; 1976 Sep 5-9. p. 139-67.
- Pati D. Marketing Research. London, England: Sangam Books; 2002.
- Orme B. Three Ways to Treat Overall Price in Conjoint Analysis. Sawtooth Software. Inc. 2007 [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://sawtoothsoftware.com/resources/technical-papers/three-ways-to-treat-overall-price-in-conjoint-analysis>
- McFadden D. Modeling the choice of residential location. Transportation Research Record. 1978;72-7. Available from: <https://onlinepubs.trb.org/Onlinepubs/trr/1978/673/673-012.pdf>
- Mahanova TV. [Scientific and practical approaches to improving the supply system of contraceptives] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2022 [cited 2024 Dec 11]. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/18258>
- Mahanova TV, Tkachenko NO. Naukovo-metodychni pidkhydy do formuvannya patsiientoorientovanoho menedzhmentu yakosti systemy zabezpechennia protyzaplidnykh zasobamy [Scientific and methodological approaches to the formation of patient-oriented quality management of the system of providing contraceptives]. Zaporizhzhia, Ukraine: ZSMU; 2021. 28 p. doi: 10.13140/RG.2.2.34511.56489
- Mahanova TV. Aprobatsiia metodu van Vestendorpa na prykladi protyzaplidnykh zasobiv [Approbation of the van Westendorp method on the example of contraceptives]. In: Proceedings of the 25th International medical congress of students and young scientists [Internet]. 2021 Apr 12-14; Ternopil, Ukraine: Ukrmedknyha; 2021 [cited 2024 Dec 21]. p. 198. Ukrainian. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/14962>
- Serednia zarplata v Ukraini za rik zroslo na 25% – Derzhstat [Internet]. 2023 Nov 9 [cited 2024 Dec 21]. Minfin. Available from: <https://minfin.com.ua/ua/2023/11/09/115767252>
- State Statistics Service of Ukraine. Available from: <https://www.ukrstat.gov.ua>



# Проблемні аспекти кадрового забезпечення вітчизняного аптечного сегмента в контексті фармацевтичної безпеки

Н. О. Ткаченко \*1,A,D,F, О. Б. Панькевич 2,B,C,D, Б. П. Громовик 2,C,E,F

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

**Мета роботи** – визначення проблемних питань щодо кадрового потенціалу у вітчизняному аптечному сегменті з погляду фармацевтичної безпеки.

**Матеріали і методи.** Під час роботи застосували методи інформаційного пошуку, критичного та порівняльного аналізу, онлайн-опитування, узагальнення й інтерпретації результатів. Матеріал для дослідження – наукові публікації з порушеного питання, результати онлайн-опитування працівників аптечних закладів (АЗ), що здійснене за допомогою платформи Google Forms протягом вересня – грудня 2024 року.

**Результати.** Визначено перелік проблемних питань кадрового менеджменту аптечного сегмента фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я: в АЗ працюють особи, які не мають права брати участь у наданні фармацевтичної допомоги, оскільки не мають фармацевтичної освіти; нехтування менеджментом АЗ норм права під час оформлення на роботу, вибору посади та документального супроводу працевлаштування; висока плинність кадрів; формування робочих змін із порушенням рекомендацій трудового законодавства; збільшення кількості зобов'язань непрофесійного характеру, що ґрунтуються на порушенні етичних норм професії. Встановлено, що кадрова політика АЗ для більшості фармацевтичних фахівців є незрозумілою, непрозорою, формальною і нереалізованою. Наведені факти спричиняють швидке професійне вигорання, погіршення психологічного стану та підштовхує фармацевтичних фахівців змінювати сферу діяльності, а також впливає на якість фармацевтичної допомоги, що надається в АЗ. Встановлено, що у вищого керівництва систем охорони здоров'я, освіти та науки на фоні часткових спроб розв'язати проблеми з критичною ситуацією у фармацевтичній освіті нині немає стратегічних планів щодо кадрового забезпечення фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Актуалізовано питання щодо розроблення та впровадження Концепції фармацевтичної безпеки України.

**Висновки.** За результатами аналізу масиву даних онлайн-опитування працівників АЗ здійснили аналітичне дослідження проблемних питань кадрового потенціалу у вітчизняному аптечному сегменті, визначили перспективи створення й реалізації Концепції фармацевтичної безпеки України.

**Ключові слова:** фармацевтична безпека, фармацевтична допомога, фармацевтичний фахівець, кадровий потенціал, аптека, аптечний заклад, фармацевтична організація, аптечний сегмент, фармацевтичний сектор, галузь охорони здоров'я.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 75-82**

## Problematic aspects of staffing the domestic pharmacy segment in the context of pharmaceutical safety

N. O. Tkachenko, O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk

**The aim** of the work is to identify problematic issues of human resource potential in the domestic pharmacy segment from the point of view of pharmaceutical safety.

**Materials and methods.** The work used information search, critical and comparative analysis, online surveys, generalization and interpretation of results. The research materials were scientific publications on the researched issue, the results of an online survey of pharmacy employees during September – December 2024 using the Google Forms platform.

**Results.** A list of problematic issues of personnel management in the pharmacy segment of the pharmaceutical sector of the healthcare industry was identified: pharmacies employ persons who do not have the right to participate in the provision of pharmaceutical care, since they do not have a pharmaceutical education; neglect by pharmacy management of the norms of law when applying for a job, choosing a position and documenting employment; high staff turnover; formation of work shifts in violation of labor legislation recommendations; an

### ARTICLE INFO



UDC 615.15:614.27:331.108](477)  
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.320793

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):75-82**

**Keywords:** pharmaceutical safety, pharmaceutical care, pharmacists, human resource potential, pharmacy, pharmacy institution, pharmaceutical organization, pharmacy segment, pharmaceutical sector, healthcare industry.

\*E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Received: 24.12.2024 // Revised: 15.01.2025 // Accepted: 21.01.2025

increase in the number of unprofessional obligations based on violation of ethical norms of the profession. It was found that the personnel policy of pharmacies for the majority of pharmaceutical specialists is not understandable, opaque, formal and not implemented. This causes rapid professional burnout, deterioration of the psychological state and pushes pharmaceutical specialists to change their field of activity, and also affects the quality of pharmaceutical care provided to the population in pharmacies. It was established that the top management of the health care and education and science systems, against the background of partial attempts to solve problems with the critical situation in pharmaceutical education, today lacks strategic plans regarding the staffing of the pharmaceutical sector of the health care industry. The issue of developing and implementing the Concept of Pharmaceutical Safety in Ukraine is actualized.

**Conclusions.** Based on the data set of an online survey of pharmacy employees, an analytical study of problematic issues of personnel potential in the domestic pharmacy segment was carried out and, based on its results, the prospects for the creation and implementation of the Concept of Pharmaceutical Safety in Ukraine were considered.

**Keywords:** pharmaceutical safety, pharmaceutical care, pharmacists, human resource potential, pharmacy, pharmacy institution, pharmaceutical organization, pharmacy segment, pharmaceutical sector, healthcare industry.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):75-82**

Пандемія, спричинена COVID-19, і широкомасштабне вторгнення росії в Україну актуалізували питання щодо фармацевтичної безпеки (ФБ), яка є невіддільною складовою національної безпеки та характеризується таким станом розвитку фармації, коли забезпечується задоволення потреб населення у рівному доступі до якісної фармацевтичної допомоги (ФД) [1]. Серед основних елементів ФБ розрізняють чотири тісно пов'язаних фактори: безпеку пацієнта, безпеку лікарського засобу, безпеку фармацевтичних послуг і безпеку фармацевтичних фахівців (ФФ). Отже, в системі ФБ важлива роль належить компетентності ФФ як надавачів фармацевтичних послуг, а також інформаційному супроводу пацієнта під час надання ФД [1,2].

Значні фізичні навантаження та робота в екстремальних умовах, що пов'язані з пандемією COVID-19 і війною, негативно позначаються на психічному здоров'ї ФФ і призводять до виникнення стресів [3,4]. Крім того, ФФ не отримують бажаної матеріальної та моральної задоволеності від роботи в аптечних закладах, а роботодавці недостатньо застосовують чинні форми заохочення за трудові досягнення. Ці фактори зумовлюють зневіру ФФ в обраній професії. Тому переважна більшість ФФ відчувають ознаки професійного вигорання, яке часто змушує їх змінювати місце роботи або навіть сферу діяльності [5,6].

Ба більше, чимало ФФ виїхали за кордон через повномасштабну війну. З цієї причини на ринку праці зафіксовано дефіцит ФФ [7]. Тому, відповідно до наказу МОЗ України від 08.03.2022 р. № 429, на період дії воєнного стану в Україні здобувачів вищої або фахової передвищої освіти медичних і фармацевтичних закладів можуть залучати до роботи в аптеках на посади асистентів (студенти фармацевтичних факультетів) і помічників фармацевтів (студенти інших спеціальностей за напрямом 22 «Охорона здоров'я») [8].

Важливим в умовах нинішньої кризової ситуації є правильне оцінювання та раціональне використання кадрового потенціалу аптечних закладів, що дасть змогу позитивно впливати на фармацевтичне забезпечення населення і військових, цивільних закладів охорони здоров'я (ОЗ), а також на економічні показники цих закладів [7].

## Мета роботи

Визначення проблемних питань щодо кадрового потенціалу у вітчизняному аптечному сегменті з погляду фармацевтичної безпеки.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи застосували методи інформаційного пошуку, критичного та порівняльного аналізу, онлайн-опитування, узагальнення й інтерпретації результатів. Матеріал для дослідження – наукові публікації з порушеного питання, результати анкетування працівників аптек, їхніх структурних підрозділів та аптечних мереж (далі – аптечних закладів (АЗ)).

Онлайн-опитування працівників аптек стало основою для дослідження. Для цього на платформі Google Forms розроблено й упродовж вересня – грудня 2024 року розповсюджено спеціальну анкету. Надалі зібрали й формалізували відповіді на запитання цієї анкети.

Опитувальник складався з двох частин. Перша містила питання щодо віку, статі, рівня освіти, дотичності до АЗ, фактичної кількості відпрацьованих годин і самооцінювання професійної компетентності. Друга частина включала питання, які давали змогу виявити фактори, що впливають і спричиняють зміни, викликають кадрові проблеми у сучасній аптечній практиці.

Під час дослідження використали спрощену формулу обчислення простої ймовірнісної вибірки А. М. Колмогорова та співавт. [9], що доцільна при анкетному опитуванні медичних / фармацевтичних фахівців:  $n \times \alpha > 4$ , де  $n$  – обсяг вибіркової сукупності з імовірністю  $p = 0,954$ ,  $\alpha$  – частка заданої похибки вибірки. При  $\alpha = 5\%$  (або 0,05) потрібно опитати щонайменше 81 фахівця.

Згідно з даними, що наведені в таблиці 1, з-поміж 101 учасника опитування більшість становили жінки віком до 44 років, стаж роботи – до 10 і понад 20 років.

## Результати

За результатами анкетування, з-поміж осіб, які взяли участь в онлайн-опитуванні, понад 4/5 фахівців (84,1 %) мали закінчену фармацевтичну освіту, майже 1/10 (9 %) – іншу освіту (медичну, педагогічну, психолога, економіста, юриста), решта (6,9 %) респондентів навчалися

за медичною і фармацевтичною спеціальністю (2,0 % і 4,9 % відповідно) (рис. 1).

Згідно з даними, що наведені на рис. 2, понад 2/3 опитаних (68 %) працювали в АЗ фармацевтами та клінічними фармацевтами, майже 1/10 (8 %) – асистентами фармацевта, решта (24 %) – на управлінських та інших посадах.

Результати оцінювання респондентами власного рівня професійної компетентності (рис. 3) свідчать про досить високий рівень впевненості у своїх знаннях і практичних навичках з надання ФД, незважаючи на те, що 45 % опитаних мають стаж роботи менше ніж 5 років.

Вивчення тривалості робочого часу показало, що половина опитаних (50 %) працювали 52 і більше годин на тиждень; тижневе навантаження 40 год (по 8 годин 5 днів на тиждень) мали 46 % респондентів (рис. 4).

Серед факторів, що спричиняють кадрові проблеми у сучасній аптечній практиці, респонденти зазначили (рис. 5) збільшення обсягу обов'язків, що не належать до професійних (69,3 %), знецінення вищої фармацевтичної освіти у професійному середовищі (64,4 %), незначні відмінності заробітної плати фармацевта, асистента фармацевта, завідувача аптеки та адміністратора залу обслуговування (52,5 %).

Таблиця 1. Демографічний профіль респондентів

Ознака	Частка, %
Вік	
До 25 років	30
Від 25 до 34 років	25
Від 35 до 44 років	23
Від 45 до 54 років	16
Від 55 до 64 років	5
65 років і старші	1
Стать	
Жіноча	90
Чоловіча	10
Стаж роботи за фахом	
До 5 років	45
5–10 років	20
11–15 років	3
16–20 років	7
Понад 20 років	26



Рис. 1. Діаграма розподілу респондентів за рівнем освіти та її професійним напрямом, %.



Рис. 2. Діаграма розподілу респондентів за посадою в аптеці.





Рис. 3. Діаграма розподілу опитаних за самооцінкою професійної компетентності.

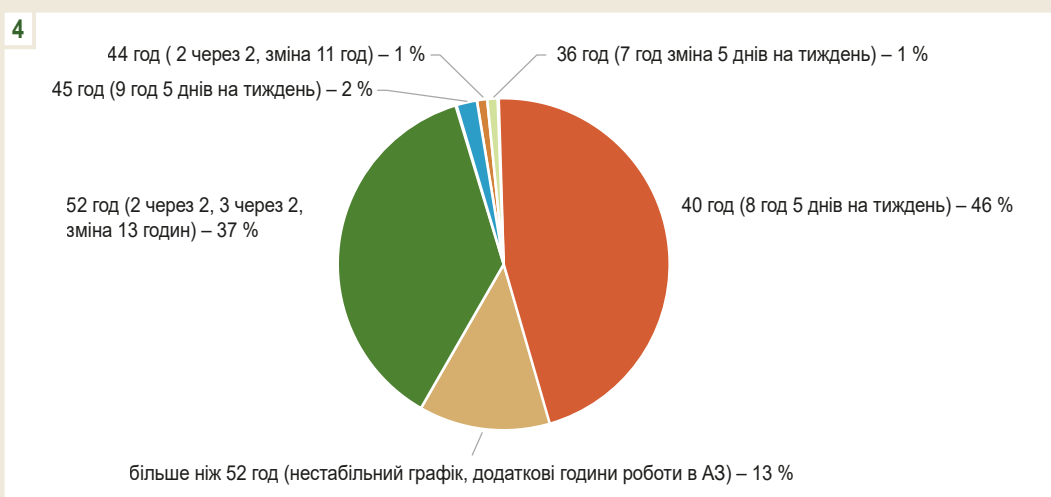


Рис. 4. Діаграма розподілу респондентів за режимом робочого часу.

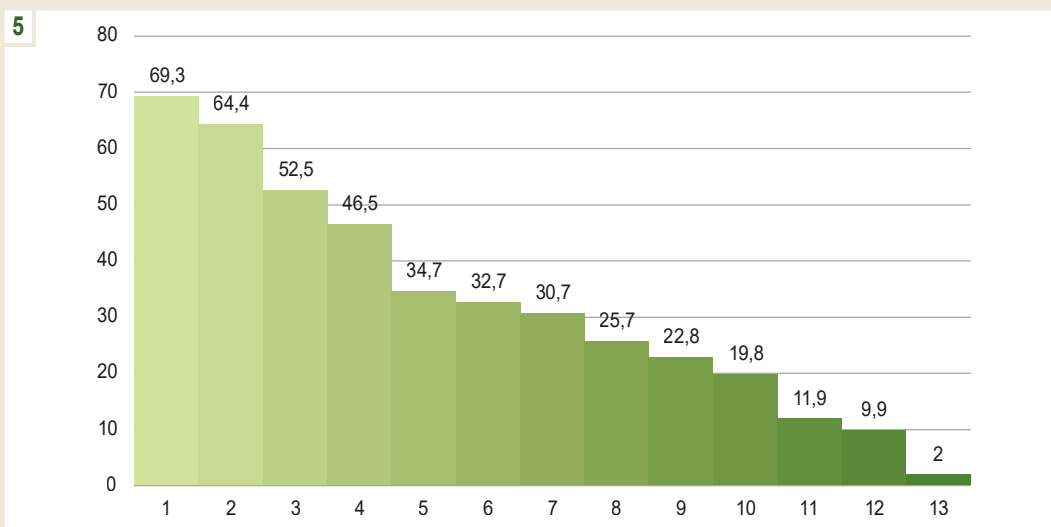


Рис. 5. Діаграма розподілу думок респондентів щодо проблем кадрового менеджменту в аптеках, %: **1**: збільшення обсягу обов'язків, що не належать до професійних; **2**: знецінення вищої фармацевтичної освіти; **3**: незначні відмінності заробітної плати фармацевта, асистента фармацевта, завідувача аптеки та адміністратора залу обслуговування; **4**: знецінення і не врахування стажу роботи (досвіду); **5**: високий рівень плинності кадрів; **6**: ненормований робочий день; **7**: знецінення і не врахування прихильності та відданості компанії; **8**: нестача кадрів у сільській місцевості та віддалених районах; **9**: завищення очікувань молодих фахівців щодо ролі фармацевта (вчать більше, ніж використовують); **10**: збільшення вимог з боку пацієнта; **11**: зростання вимог з боку команди фахівців ОЗ; **12**: відсутність роботи профспілок; **13**: низька заробітна плата при навантаженні, яке ФФ має.



Рис. 6. Діаграма розподілу думок респондентів щодо факторів при виборі місця роботи, %.



Рис. 7. Діаграма розподілу думок респондентів щодо проблемних питань в АЗ, %.

Як окремі (відредаговані нами) коментарі до питання респонденти визначили: низьку заробітну плату при великому обсязі обов'язків; сприйняття ФФ керівництвом АЗ як касира (бо важливим є насамперед не якісна ФД пацієнту, а просування власних торгових марок відповідно до плану; якщо план не виконано, зменшували заробітну плату); прийняття на роботу з надання безпосередньої ФД осіб без фармацевтичної освіти; ігнорування графіка роботи громадського транспорту при встановленні тривалості роботи АЗ і робочих змін (труднощі повернення з роботи додому).

Для більшості респондентів важливим під час вибору фармацевтичної організації (ФО) були високий рівень заробітної плати (89%), ставлення до працівників (88%) та репутація ФО (58%) (рис. 6). Абсурдність системи стягнень (штрафів) за мінімізації навчань і мотиваційних заходів визначили майже 2/5 опитаних (39,5%).

Більше ніж половина респондентів (52,5%) визначили рівень кадрової політики у ФО як посередній, дещо більше ніж 1/3 (36,3%) – як високий, тобто кадрова політика є чіткою, зрозумілою, прозорою, її реалізують у повному обсязі, всі ФФ з нею ознайомлені; майже 1/10 опитаних (10,9%) вважали, що рівень кадрової політики в ФО низький (формальний, що не реалізується на практиці).

Понад 2/5 респондентів як основні тенденції в роботі з кадрами у ФО визначили дві діаметрально протилежні: перша – працівники є лише одним із робочих ресурсів і піклуватися про них не обов'язково (46,5%); друга – додаткова турбота ФО (соціальний пакет, психологічна підтримка, навчання тощо) про свій персонал (44,6%). Інші тези: зневажливе ставлення, експлуатацію з порушенням норм і моралі, а також неможливість визначитися – назвали 5,9% і 2,0% респондентів відповідно.



Рис. 8. Діаграма розподілу думок респондентів, що спонукають ФФ переглянути ставлення до професії й шукати нові сфери діяльності, %.

За даними опитування, лише для 36 % анкетованих осіб політика АЗ щодо своїх кадрів є чітко зрозумілою і прозорою. Окремого аналізу потребують показники щодо формальних і нереалізованих на практиці правил щодо кадрів ФО – 11 % респондентів.

На думку опитаних (рис. 7), з-поміж питань, що нині є найбільш проблемними для АЗ, – орієнтованість на обсяг продажів, насамперед власних торгових марок, а не на якість ФД (64,4 %), а також високий рівень стресу і професійного вигорання (60,4 %).

У результаті аналізу відповідей опитаних, які мали закінчену фармацевтичну освіту, встановили: понад третина респондентів (35,7 %) розглядали можливість залишити свою нинішню посаду, але не зробили цього; понад чверть ФФ розглядали можливість залишити професію фармацевта, але не зробили цього (27,4 %), і така сама частина ніколи не думала, щоб залишити професію (26,2 %); менше ніж 1/5 опитаних (16,7 %) перейшли на інше місце роботи, але у фармацевтичній, та менше ніж 1/10 (8,3 %) вирішили не відповідати на питання.

Серед причин, що спонукали ФФ переглянути своє ставлення до професії й шукати нові сфери діяльності, респонденти насамперед зазначили емоційне вигорання (54,1 %), низьку заробітну плату та велике навантаження, понаднормову роботу (по 46,9 %) (рис. 8).

## Обговорення

У цьому дослідженні з погляду чотирьох тісно пов'язаних факторів: безпеки пацієнта, безпеки лікарського

засобу, безпеки фармацевтичних послуг і безпеки ФФ – визначено наявність в аптечному сегменті реальних і потенційних загроз ФБ України. Встановили, що нині в АЗ працюють особи, які за професійною освітою (економічною, педагогічною, психологічною) не мають права здійснювати фармацевтичне обслуговування населення. Це актуалізує питання щодо якості надаваної в аптеках ФД.

У результаті аналізу відповідей визначили, що під час оформлення на роботу та вибору посади менеджмент ФО нехтує визначеними нормами щодо номенклатури аптечних посад, порушує процедуру документального супроводу (офіційність).

Крім того, встановили, що фармацевти-інтерни обіймають посаду асистента фармацевта, яка не відповідає нормам права, адже для аптечного закладу є відповідна посада фармацевта-інтерна.

Низька заробітна плата і виснажливий робочий графік, безперечно, впливають на якість ФД, яку надають працівники АЗ населенню, прискорюють професійне вигорання та погіршують психологічний стан фахівців. Ці фактори спричиняють сумніви в багатьох ФФ щодо правильності вибору посади чи професії.

Зауважимо, що питання щодо забезпечення кваліфікованими кадрами аптечного сегмента, побудови ефективної системи мотивації ФФ останніми роками набуває особливої актуальності [3,4,5,6,10]. Сьогодні воно поглиблюється обставинами, зумовленими повномасштабною війною [11].

Власне аналіз інформації, яку отримано з анкет, дав змогу окреслити ще кілька проблемних питань щодо аптечних кадрів: АЗ притаманна висока плинність кадрів, робочі зміни формують із порушенням трудового законодавства (понад 40 годин на тиждень), що спричиняє зниження уваги та якості ФД, ФД надають особи без фармацевтичної чи медичної освіти, обіймаючи при цьому посаду, якої не має у жодному нормативному документі – адміністратор залу (або залу обслуговування). Відтак, постають питання про те, які саме функції має виконувати адміністратор і чим займається в АЗ, за що несе відповідальність, якою є якість ФД, яку він надає, чи безпечно це для пацієнтів [12].

Імовірно, кадрові проблеми більшою мірою характерні для АЗ / ФО, що розташовані в селищах і сільській місцевості: конкуренції серед роботодавців немає, і ФФ змушені працювати за жорсткими правилами, не мають можливості обрати краще місце роботи [13].

Наголосимо також і на тому, що нині у вищого керівництва галузі ОЗ немає стратегічних планів щодо кадрового забезпечення й розвитку фармацевтичного сектора галузі ОЗ, оскільки затверджена МОЗ України Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки [14] була реалізована частково, а Проєкт нової Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі ОЗ України, розрахований на 2020–2025 роки, не схвалений.

Єдиним позитивним аспектом за цим напрямом можна вважати спроби МОЗ України оптимізувати систему фармацевтичної освіти [15], що в перспективі покращить ситуацію з кадрами. Проте на заваді стоїть непродумана урядовцями від освіти вступна кампанія на магістерську фармацевтичну спеціальність. Запровадження високого фіксованого вступного бала на спеціальність, зменшення кількості потенційних абітурієнтів внаслідок низької народжуваності у відповідні роки та з причини міграційних процесів призводять до істотного зниження кількості першокурсників-фармацевтів на фоні збільшення кількості закладів вищої освіти, ліцензованих за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» [16].

Наведені фактори актуалізують питання щодо розроблення й впровадження Концепції ФБ України, що визначатиме головні цілі, завдання, напрями та механізми гарантування ФБ. Ця концепція має передбачати такі основні компоненти: опис національних інтересів у фармацевтичному секторі галузі ОЗ країни; формування та функціонування механізмів забезпечення ФБ через синергічну інтеграцію двох управлінських підходів безпекознавства (Safety-I та Safety-II), елементів у системі ФБ та ФБ з іншими складниками національної безпеки; комплекс реальних і потенційних викликів і загроз ФБ; систему моніторингу факторів, що можуть збурювати фармацевтичний сектор галузі ОЗ України; систему показників (індикаторів) і цільових орієнтирів для оцінювання рівня ФБ; комплекс взаємопов'язаних заходів державної політики щодо забезпечення ФБ.

## Висновки

За результатами аналізу масиву даних онлайн-опитування працівників аптечних закладів здійснили аналітичне дослідження проблемних питань кадрового потенціалу у вітчизняному аптечному сегменті, визначили перспективи створення й реалізації Концепції фармацевтичної безпеки України.

## Подяка

Автори статті висловлюють вдячність Збройним Силам України за можливість працювати, здійснювати дослідження й публікувати їхні 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

Панькевич О. Б., д-р філософії, асистент каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1702-8689

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6459-6021

## 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.

Pankevych O. B., PhD, Assistant of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Hromovik B. P., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

## References

- Hromovik BP, Pankevych OB. [The role and place of pharmaceutical security in the national security system]. *Odesa medical journal*. 2024;(4):78-83. Ukrainian. doi: [10.32782/2226-2008-2024-4-13](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-13)
- Tkachenko NO, Mysyura SS. [Expert assessment of the quality of pharmaceutical information in the area of patient safety and pharmaceutical safety]. *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2024;(5):3-25. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.5.24.01](https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.01)
- Hromovik BP, Korolyov MV. [The results of the study of pharmacists' opinion regarding the organization of their work in pharmacies during the coronavirus COVID-19 pandemic]. *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2020;(3):39-44. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.3.20.04](https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04)
- Krutskikh TV, Malyi VV, Chehrynets AA, Rohulia OY, Bondarieva I, Malinina NG. [The substantiation of the feasibility of implementing stress management in pharmacies]. *Social Pharmacy in Health Care*. 2024;10(2):40-8. Ukrainian. doi: [10.24959/sphhjc.24.318](https://doi.org/10.24959/sphhjc.24.318)
- Hromovik B, Kremin Y. [Satisfaction of pharmaceutical specialists with the material and moral side of their job: a study]. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020;26(2-3):89-93. Ukrainian. doi: [10.25040/aml2020.02-03.089](https://doi.org/10.25040/aml2020.02-03.089)
- Bondarieva IV, Malyi VV, Rohulia OY, Babicheva GS, Malinina NG, Chehrynets AA. [The study of the level of professional burnout among pharmacists]. *Social Pharmacy in Health Care*. 2024;10(3):20-8. Ukrainian. doi: [10.24959/sphhjc.24.327](https://doi.org/10.24959/sphhjc.24.327)
- Dmytryk K. *Farmbiudzhet 2024: demohrafichna sytuatsiia, rynek pratsi, promotsiia i reklama. Shchotyzhnevuk Apteka*. 2023(38):4-5. Ukrainian. Available from: <https://www.apteka.ua/article/676341>



8. Ministry of Health of Ukraine. Pro zaluchennia zdobuvachiv vyshchoi, fakhovoi peredvyshchoi osvity, deiakykh inshykh katehoriï osib do roboty u farmatsevychnykh (aptechnykh) zakladakh, inshykh zakladakh okhorony zdorovia na period dii voiennoho stanu. Order dated 2022 Mar 8 No. 429 [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 21]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0429282-22#Text>
9. Sverdani PL. Vyshcha matematyka. Analiz informatsii u farmatsii ta medytsyni [Higher Mathematics: Information Analysis in Pharmacy and Medicine]. Lviv, Ukraine: Svit. 1998. Ukrainian.
10. Zarichkova MV, Tolochko VM, Artiukh TO, Adonkina VY, Zoidze DR. [The study of the professional activity of pharmacy specialists in modern conditions]. News of Pharmacy. 2024;107(1):80-8. Ukrainian. doi: [10.24959/nphj.24.132](https://doi.org/10.24959/nphj.24.132)
11. Apteky svitu – 2023: liudy ta tekhnolohii v aptechnii spravi. PROXIMA RESEARCH [Internet]. 2023 Jul 5 [cited 2024 Dec 21]. Ukrainian. Available from: <https://proximaresearch.com/ua/ua/novini/apteki-svitu-2023-3/>
12. Administrator zalu v Apteka 9-1-1. STUD-POINT [Internet]. 2024 Sep 3 [cited 2024 Dec 21]. Ukrainian. Available from: <https://stud-point.com/vakansiyi/administrator-zalu-v-apteka-9-1-1-2/>
13. Korolyov MV, Hromovyk BP. [Prospects for the development of the pharmaceutical care to residents of small and remote settlements (on the example of the Odessa region)]. Annals of Mechnikov Institute. 2021;(2):31-8. Ukrainian. doi: [10.5281/zenodo.4984775](https://doi.org/10.5281/zenodo.4984775)
14. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Kontseptsii rozvytku farmatsevychnoho sektoru haluzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011-2020 roky [On approval of the Concept of Development of the Pharmaceutical Sector of the Healthcare Industry of Ukraine for 2011-2020]. Order dated 2010 Sep 13 No. 769 [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10#Text>
15. Ministry of Health of Ukraine. Kolehiia MOZ obhovoryla stratehichni napriamy rozvytku farmatsevychnoi osvity v Ukraini [The Board of the Ministry of Health discussed strategic directions for the development of pharmaceutical education in Ukraine]. 2024 Sep 18 [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/kolegiya-moz-obgovorila-strategichni-napryami-rozvitku-farmatsevychnoyi-osvity-v-ukrayini>
16. Hromovyk BP, Pankevych OB. [Pharmaceutical education through the prism of national security: analytics in the conditions of full-scale russian aggression]. Farmatsevychnyi chasopys. 2024;(1):35-42. Ukrainian. doi: [10.11603/2312-0967.2024.1.14517](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.1.14517)



# Кадрове забезпечення перинатальної допомоги в Україні: динаміка та регіональні відмінності

Т. М. Орабіна \*

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

Однією з ключових сфер, де кадрове забезпечення має безпосередній вплив, є перинатальна допомога, що охоплює комплекс медичних послуг для матерів і новонароджених на різних етапах вагітності, пологів і післяпологового періоду. Оцінювання динаміки чисельності лікарів акушерів-гінекологів, а також вивчення регіональних диспропорцій у кадровому забезпеченні необхідні для виявлення проблем і розроблення заходів, що спрямовані на їх подолання.

**Мета роботи** – комплексний аналіз кадрового забезпечення перинатальної допомоги в Україні, зокрема оцінювання динаміки чисельності та кваліфікації лікарів акушерів-гінекологів у період з 2015 до 2022 року, а також виявлення регіональних диспропорцій у кадровому забезпеченні медичних закладів.

**Результати.** У прифронтових областях України встановлено достовірне зменшення забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами та акушерками, зменшення чисельності жіночого населення на 1 лікаря акушера-гінеколога, зменшення кількості пологів на 1 лікаря акушера-гінеколога та чисельності новонароджених на 1 лікаря-неонатолога, зростання чисельності жінок, які не перебували під наглядом лікаря під час вагітності, зростання кількості пологів поза пологовим відділенням. У 2015–2022 роках визначено зменшення співвідношення лікарів акушерів-гінекологів та акушерок, що призводить до зменшення ролі акушерки під час надання перинатальної допомоги та спричиняє зниження якості догляду за пацієнтками, збільшення частки кесаревих розтинів від загальної кількості пологів.

**Висновки.** Аналіз динаміки кількості пологів, кесаревих розтинів і ролі акушерок вказує на необхідність вдосконалення кадрової політики та оптимізації ресурсного забезпечення медичних установ. Рекомендовано розробити заходи для покращення кадрового забезпечення, вдосконалення підготовки спеціалістів і впровадження ефективних управлінських стратегій для підвищення якості надання перинатальної допомоги в Україні.

**Ключові слова:** перинатальна допомога, лікарі акушери-гінекологи, якість медичних послуг, вагітність, пологи, неонатальна смертність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 83-95**

## Staffing of perinatal care in Ukraine: dynamics and regional differences

T. M. Orabina

One of the key areas where staffing has a direct impact is perinatal care, which covers a range of medical services for mothers and newborns at different stages of pregnancy, childbirth and the postnatal period. Assessment of the dynamics of changes in the number of obstetricians and gynaecologists, as well as a study of regional imbalances in staffing, is necessary to identify problems and to develop measures aimed at solving them.

**The aim of the study** is a comprehensive analysis of the staffing of perinatal care in Ukraine, including an assessment of the dynamics of changes in the number and qualifications of obstetricians and gynaecologists in the period from 2015 to 2022, as well as the identification of regional disparities in the staffing of medical institutions.

**Results.** A significant decrease in the number of obstetricians and midwives, a decrease in the number of women per 1 obstetrician-gynaecologist, a decrease in the number of births per 1 obstetrician-gynaecologist and the number of newborns per 1 neonatologist, an increase in the number of women who were not under medical supervision during pregnancy, and an increase in the number of births outside the maternity ward were found in the frontline regions of Ukraine. In the period from 2015 to 2022, the ratio of obstetrician-gynaecologist to midwife decreased, which led to a decrease in the role of midwives in the provision of perinatal care and in the quality of patient care, and an increase in the proportion of caesarean sections in the total number of births.

**Conclusions.** The analysis of the dynamics of changes in the number of births, caesarean sections and the role of midwives indicates the need to improve human resources policy and optimise the resource provision of healthcare facilities. It is recommended to develop measures to improve staffing, training and implementation of effective management strategies to improve the quality of perinatal care in Ukraine.

**Keywords:** perinatal care, obstetricians-gynaecologists, quality of medical services, pregnancy, childbirth, neonatal mortality.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):83-95**

### ARTICLE INFO



UDC 614.23/.25:618.29-051:331.108](477)

DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.322597

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):83-95**

**Keywords:** perinatal care, obstetricians-gynaecologists, quality of medical services, pregnancy, childbirth, neonatal mortality.

\*E-mail: [t.m.orabina@moz.gov.ua](mailto:t.m.orabina@moz.gov.ua)

Received: 13.01.2025 // Revised: 05.02.2025 // Accepted: 07.02.2025

Сфера охорони здоров'я в Україні продовжує трансформуватися для впровадження найкращих практик і забезпечення ефективного використання обмежених фінансових і трудових ресурсів. Покращення якості надання медичної допомоги – першочергове завдання для Міністерства охорони здоров'я України. У Стратегії розвитку охорони здоров'я на період до 2030 року, яка ухвалена та затверджена урядом 17 січня 2025 року, наголошено на нагальній потребі в оновленні моделі планування кадрових ресурсів системи охорони здоров'я. Очікуваними результатами досягнення цілей Стратегії є, зокрема, забезпечення системи охорони здоров'я медичним кадрами відповідно до потреб населення [1]. Вирішити цю проблему можливо шляхом оновлення моделей надання медичної допомоги, планування кадрових ресурсів системи, а також внаслідок впровадження або перегляду клінічних маршрутів пацієнтів, галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, надання медичної допомоги, шляхом змін у підходах до освіти та безперервного професійного розвитку медичних працівників тощо.

Беручи до уваги зміни, що відбуваються в системі охорони здоров'я України, прогнозування потреби в кадровому потенціалі та точне визначення його обсягів стають пріоритетними завданнями для забезпечення стабільності медичних установ і підтримання якості медичної допомоги. Однією з ключових сфер, де кадрове забезпечення має безпосередній вплив, є перинатальна допомога, що охоплює комплекс медичних послуг для матерів і новонароджених на різних етапах вагітності, пологів і післяпологового періоду. Оцінювання динаміки чисельності лікарів акушерів-гінекологів, а також вивчення регіональних диспропорцій у кадровому забезпеченні необхідні для виявлення проблем і розроблення заходів, спрямованих на їх подолання.

Одним із найважливіших завдань дослідження вважаємо визначення зв'язку між кадровим дефіцитом і якістю надання перинатальної допомоги, оскільки недостатня кількість або низька кваліфікація медичних працівників можуть негативно впливати на здоров'я матерів і новонароджених. Це підкреслює важливість розроблення рекомендацій для оптимізації кадрової ситуації, підвищення доступності та якості перинатальної допомоги, а також удосконалення управління кадровими ресурсами в охороні здоров'я України.

В останні десятиліття в Україні визначають тенденцію до істотного зменшення кількості лікарів акушерів-гінекологів, які працюють у системі охорони здоров'я. Це викликає занепокоєння в аспекті забезпечення доступу до кваліфікованої допомоги. З даними Українського центру охорони здоров'я, тільки за 2022 рік кількість лікарів зменшилась на 11,8 %, що може свідчити про обсяги міграції медичних працівників [2].

Таке скорочення кадрового потенціалу має особливе значення для оцінювання ефективності функціонування закладів охорони здоров'я на рівні регіонів, оскільки дефіцит лікарів може призвести до зниження якості перинатальної допомоги, підвищення ризиків для здоров'я

матері та дитини, а також негативно вплинути на такі показники, як неонатальна смертність, кількість кесаревих розтинів тощо. Тому аналіз динаміки кадрового забезпечення є важливим інструментом для оцінювання ефективності надання перинатальної допомоги та визначення напрямів її вдосконалення.

## Мета роботи

Комплексний аналіз кадрового забезпечення перинатальної допомоги в Україні, зокрема оцінювання динаміки чисельності та кваліфікації лікарів акушерів-гінекологів у період з 2015 до 2022 року, а також виявлення регіональних диспропорцій у кадровому забезпеченні медичних закладів.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження ґрунтується на аналізі даних з офіційних статистичних звітів Міністерства охорони здоров'я України, зокрема зі звітної форми 17 «Медичні кадри ЗОЗ», що містить інформацію про кількість лікарів акушерів-гінекологів по регіонах. Використано дані за 2015–2022 роки. Брали до уваги регіональні варіації в забезпеченості медичними кадрами, що дало змогу оцінити динаміку кадрового дефіциту в контексті регіональних особливостей. Під час аналізу застосували також дані з медичних звітів щодо рівня неонатальної смертності, кількості кесаревих розтинів, а також показників, які можуть свідчити про якість перинатальної допомоги в різних областях України. Крім того, використали нормативно-правові акти, що регулюють кадрову політику у сфері охорони здоров'я, та наукові публікації, присвячені проблемам медичного персоналу та якості надання перинатальної допомоги.

Одна з основних цілей дослідження – вивчення зв'язку між кадровим дефіцитом і якістю надання перинатальної допомоги. Дослідження спрямоване на виявлення ключових тенденцій у кадровій політиці охорони здоров'я, передбачає аналіз факторів, що впливають на кадровий потенціал у галузі перинатальної медицини, а також розроблення практичних рекомендацій щодо оптимізації кадрового забезпечення для покращення доступності та якості медичних послуг для матерів і новонароджених.

Вибір періоду дослідження (2015–2022 роки) зумовлений доступністю офіційних статистичних даних, що дають змогу об'єктивно оцінити динаміку кадрового забезпечення. Дані за 2023 і 2024 роки на час дослідження не були повністю оприлюднені або потребували додаткової перевірки; ці чинники могли вплинути на достовірність аналізу, тому ці відомості не залучали. Крім того, воєнні дії, що тривають з 2022 року, спричинили істотні зміни в системі охорони здоров'я, зокрема у кадровій політиці, і тому доцільним є окреме дослідження після стабілізації ситуації та повного оновлення статистичних даних.

Під час дослідження використали методи статистичного аналізу (проаналізували кількісні дані, як-от чисельність лікарів акушерів-гінекологів, неонатологів

і середнього медичного персоналу у 2015–2022 роках, а також вивчили їх розподіл за регіонами), динамічного аналізу (визначили тенденції до змін у кадровому забезпеченні, встановили періоди зростання чи скорочення чисельності медичних працівників у перинатальній сфері), географічного аналізу (порівняли кадрове забезпечення в різних регіонах України, визначили територіальні диспропорції). Крім того, застосували метод контент-аналізу нормативно-правових документів, за допомогою якого проаналізували державну політику щодо регулювання кадрового забезпечення перинатальної допомоги. За допомогою описового та порівняльного методів узагальнили результати дослідження, сформулювали висновки щодо кадрової ситуації у сфері перинатальної медицини.

Критерії вибору матеріалів включали офіційність і достовірність джерел (використано дані, опубліковані державними органами, зокрема МОЗ України), актуальність (враховано дані, що охоплюють період 2015–2022 років, оскільки вони найбільш репрезентативні для аналізу кадрової ситуації у сфері перинатальної допомоги), повноту інформації (наведено комплексні показники кадрового забезпечення, зокрема щодо чисельності лікарів, їхнього кваліфікаційного рівня, розподілу за регіонами тощо).

Критерії виключення (відхилення) матеріалів – не надійність джерел (не враховували дані з неофіційних, сумнівних або непідтверджених джерел, як-от соціальні мережі, блоги та неперевірені аналітичні платформи), відсутність репрезентативності (не використовували відомості з досліджень, що ґрунтувалися на занадто вузькому наборі даних або не враховували загальнонаціональний чи регіональний контекст), фрагментарність даних (виключали матеріали, що містять неповну або вибіркочну інформацію без належної статистичної чи наукової обґрунтованості).

Математичне моделювання здійснено шляхом побудови однофакторних моделей лінійної регресії, якість моделей оцінено за коефіцієнтом детермінації  $R^2$ . Під час дослідження виконано кореляційний аналіз. Як відомо, розрізняють два основних типи коефіцієнтів кореляції: коефіцієнт кореляції моментів Пірсона та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. У праці М. М. Мукаки показано: правильне використання типу кореляції залежить від типів змінних, які вивчають [3].

Під час нашого дослідження здійснили кореляційний аналіз (рангова кореляція Спірмена) забезпеченості лікарями та низки показників: частки кесаревих розтинів від усіх пологів, частки нормальних пологів, чисельності жінок, які не перебували під наглядом під час вагітності (на 1000 пологів), чисельності жінок, котрі народили поза пологовим відділенням (на 1000 пологів), неонатальної, ранньої неонатальної смертності, перинатальної, антенатальної, інтранатальної смертності, частки переведених новонароджених до інших стаціонарів.

Математичні розрахунки виконали, використавши пакет MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## Результати

Згідно з висновком J. M. Bland, статистика задіяна у багатьох аспектах акушерства та гінекології, зокрема клінічних, а також систематизації загальнонаціональних даних, як-от щодо кадрового забезпечення [4].

За даними звітної форми 17 «Медичні кадри ЗОЗ», в 2022 році в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) системи МОЗ України працював 8191 лікар акушер-гінеколог (не враховуючи дитячих гінекологів); це на 19,98 % менше, ніж у 2015 році. За цей період найістотнішу тенденцію до зменшення кількості лікарів акушерів-гінекологів зафіксовано в Херсонській (-48,40 %), Запорізькій (-47,06 %), Луганській (-35,77 %), Харківській (-30,09 %) областях; найменше зниження визначили в Чернівецькій області (-11,19 %). Зазначимо, що в Івано-Франківській області темп зниження кількості лікарів акушерів-гінекологів становив -20,25 %, у Житомирській – -17,89 %, у Чернігівській – -13,74 %.

Забезпеченість лікарями акушерами-гінекологами в Україні у 2022 році становила 10,24 на 10 000 жіночого населення фертильного віку (15–44 роки); це на 10,72 % менше, ніж у 2015 році. Разом із тим, у чотирьох областях визначили зростання темпу приросту забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами: у Тернопільській (+26,07 %), Хмельницькій (+2,62 %), Чернігівській (+1,01 %), Полтавській (+0,46 %); в Івано-Франківській області визначено тенденцію до зменшення – на -15,57 %, в Житомирській – на -7,39 % (табл. 1).

За даними регресійного аналізу, надалі прогнозується достовірне зменшення забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку до 10,0 на 10 000 у 2026 році ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

У результаті кореляційного аналізу встановлено достовірний зворотний зв'язок між забезпеченістю лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку та чисельністю жінок, які народили поза пологовим відділенням, на 1000 пологів ( $r = -0,539$ ), а також антенатальною смертністю ( $r = -0,514$ ). Крім того, виконали кореляційний аналіз між забезпеченістю лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку та захворюваннями новонароджених. Визначили зворотний середньої сили достовірний кореляційний зв'язок між забезпеченістю лікарями акушерами-гінекологами та кількістю родових травм (P10-P15) у новонароджених ( $r = -0,501$ ,  $p < 0,001$ ).

В 2022 році показник укомплектованості штатних посад у стаціонарних відділеннях у ЗОЗ і Україні становив 88,17 %, у жіночих консультаціях – 87,37 %. Частка штатних посад лікарів акушерів-гінекологів у стаціонарних відділеннях в Україні становила 55,74 %, у жіночих консультаціях – 44,26 %. Значне превалювання штатних посад у стаціонарних відділеннях визначено в Івано-Франківській (61,29 % і 38,71 % відповідно), Луганській (69,69 % і 30,31 % відповідно), Рівненській (61,31 % і 38,59 % відповідно), Сумській (61,40 % і 38,60 % відповідно), Херсонській (61,00 % і 39,00 % відповідно), Хмельницькій (61,17 % і 38,83 % відповід-

Таблиця 1. Дані про чисельність лікарів акушерів-гінекологів в 2022 році та забезпеченість лікарями цієї спеціалізації на 10 000 жіночого населення фертильного віку в 2015 та 2022 році по регіонах України

Область	Чисельність лікарів акушерів-гінекологів у 2022 році	Забезпеченість лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку (15–44 роки)		
		2022	2015	Темп приросту забезпеченості лікарями
Україна	8191	10,24	11,47	-10,73
Вінницька	378	13,15	13,96	-5,75
Волинська	233	11,03	12,41	-11,06
Дніпропетровська	626	10,48	11,61	-9,76
Донецька	244	3,33	3,72	-10,65
Житомирська	234	10,27	11,09	-7,39
Закарпатська	213	8,18	9,94	-17,72
Запорізька	252	8,14	13,31	-38,81
Івано-Франківська	379	13,59	16,10	-15,57
Київська	336	9,17	11,75	-21,95
Кіровоградська	176	10,58	10,79	-2,01
Луганська	88	2,36	3,09	-23,67
Львівська	700	14,06	15,34	-8,34
Миколаївська	196	9,30	9,60	-3,19
Одеська	606	13,16	13,75	-4,26
Полтавська	291	11,52	11,47	+0,46
Рівненська	279	11,87	12,76	-6,91
Сумська	193	9,95	10,60	-6,13
Тернопільська	263	15,60	12,37	+26,08
Харківська	583	11,45	14,64	-21,75
Херсонська	129	6,69	11,38	-41,15
Хмельницька	302	13,01	12,68	+2,62
Черкаська	227	10,54	11,09	-5,04
Чернівецька	262	14,09	14,73	-4,35
Чернігівська	182	10,48	10,37	+1,01
м. Київ	819	13,15	14,95	-12,04

но), Черкаській (63,28 % і 37,72 % відповідно) областях. Разом із тим, чисельність штатних посад у жіночих консультаціях більша, ніж у стаціонарних відділеннях у місті Києві (45,75 % і 54,25 % відповідно) та Харківській області (49,78 % і 50,22 % відповідно) (рис. 2).

За даними кореляційного аналізу (рангова кореляція Спірмена), встановлено зворотний середньої сили достовірний кореляційний зв'язок між коефіцієнтом укомплектованості штатних посад лікарів акушерів-гінекологів у стаціонарних відділеннях та антенатальною смертністю ( $r = -0,455$ ,  $p < 0,05$ ), а також із кількістю родових травм (P10-P15) у новонароджених ( $r = -0,501$ ,  $p < 0,001$ ).

У 2022 році в Україні на одного лікаря акушера-гінеколога припадало 977 жінок фертильного віку або 2323 жінки віком 15 років і більше (табл. 4). Більші за

середні показники кількості жінок фертильного віку на одного лікаря акушера-гінеколога по Україні зафіксовано в Донецькій (3004 жінки), Закарпатській (1223 жінки), Івано-Франківській (1228 жінок), Луганській (4245 жінок), Миколаївській (1075 жінок), Сумській (1005 жінок), Херсонській (1493 жінок) областях. У Житомирській області на одного лікаря акушера-гінеколога – 973 жінки, в Чернігівській – 954 жінки.

Розбіжність за кількістю жінок фертильного віку на одного лікаря у регіонах від максимального (Луганська область – 4245 жінки) до мінімального (Тернопільська – 641 жінка) становить 6,6 раза.

У 2022 році на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога в стаціонарних відділеннях (без виокремлення посад по пологових відділеннях) по Україні зафіксовано



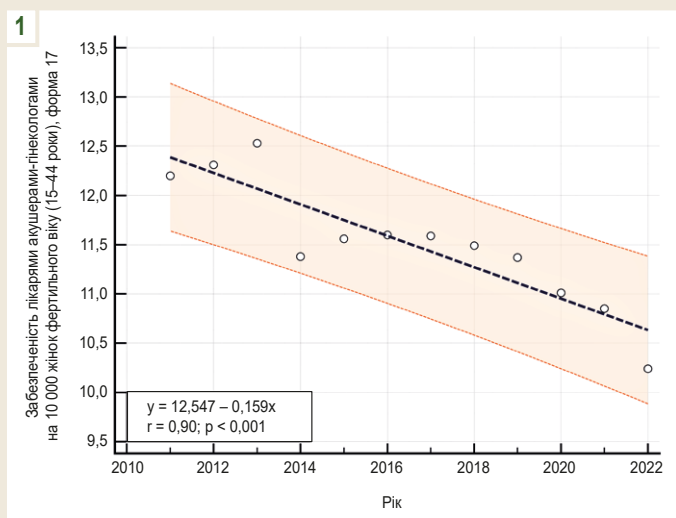


Рис. 1. Динаміка забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку.

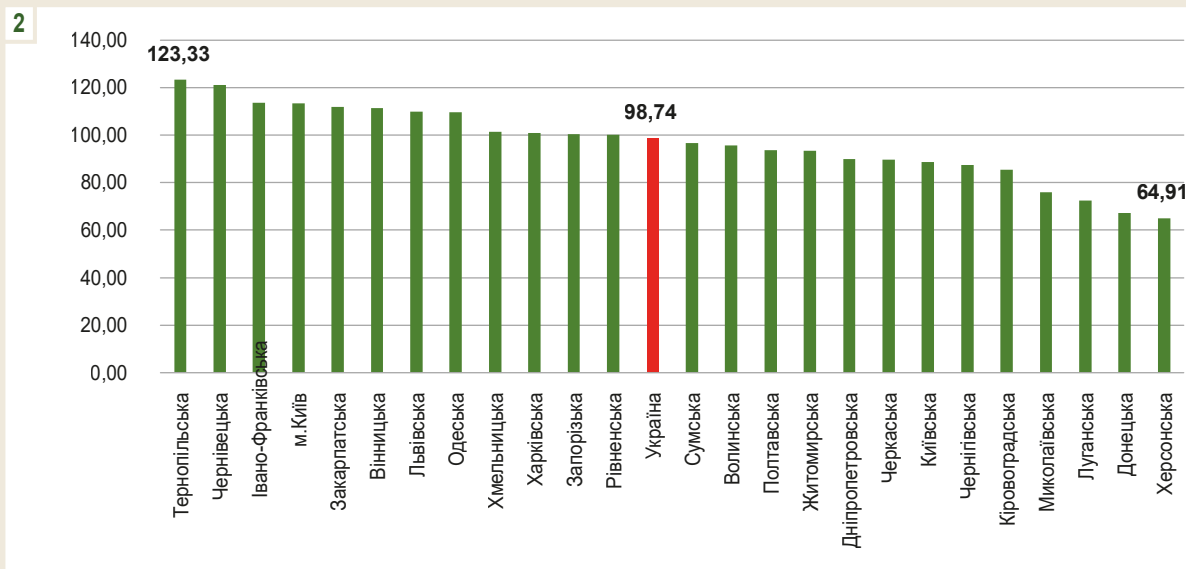


Рис. 2. Укомплектованість штатних посад лікарів акушерів-гінекологів фізичними особами, за даними статистичної форми 17, у 2022 році (%).

47,89 пологів; це на 41,21 % менше за показник 2015 року (рис. 3).

Менше за середній показник пологів по Україні зафіксовано в Хмельницькій, Черкаській, Чернігівській, Київській, Миколаївській, Сумській, Запорізькій, Харківській, Херсонській, Донецькій, Луганській областях (від 46,38 до 3,31 пологів). Найбільша кількість пологів на одну зайняту посаду – в Закарпатській області (103,23 пологів). В Івано-Франківській області кількість пологів на одну посаду більша за показник по Україні – 48,46 пологів, у Житомирській – 55,65 пологів; у Чернігівській області зафіксовано нижчий, ніж у середньому по Україні показник (44,45 пологів).

Разом із тим, на одну штатну посаду лікаря акушера-гінеколога в пологових відділеннях по Україні у 2022 році було 75,64 пологів, і це майже вдвічі менше, ніж у 2015 році. Ці дані збігаються з вираженою тенденцією до змен-

шення кількості пологів в Україні загалом. Наголосимо, що такі тенденції характерні й для інших країн, зокрема США. У дослідженні, що здійснили С. L. DeSisto et al., показано: у період із 2008 до 2019 року кількість пологів у США зменшилася на 11,8 % [5].

Кількість акушерських операцій на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога стаціонара в 2022 році становила 39,05; це на 27,56 % менше, ніж у 2015. У 2022 році в Закарпатській області (60,29 операції), місті Києві (58,38), Одеській (55,78), Полтавській (52,76), Тернопільській (48,80), Волинській (47,92), Житомирській (45,60), Дніпропетровській (41,89), Вінницькій (41,71), Чернівецькій (40,40), Київській (39,45 операції) областях зафіксовано показники, що перевищували наведений (рис. 4).

По Україні співвідношення кількості акушерських операцій і пологів становило 0,81 : 1,00. Показники,

Таблиця 2. Чисельність жіночого населення фертильного віку та віком 15 років і більше на одного лікаря акушера-гінеколога по регіонах України

Область	На 1 лікаря чисельність жіночого населення фертильного віку (15–44 роки), ф. 17	На 1 лікаря чисельність жіночого населення (15 років і більше), ф. 17
Україна	976,88	2322,72
Вінницька	760,24	1838,70
Волинська	906,30	1899,23
Дніпропетровська	954,09	2322,38
Донецька	3004,79	8207,15
Житомирська	973,39	2295,13
Закарпатська	1222,63	2474,39
Запорізька	1228,06	3083,21
Івано-Франківська	735,57	1589,84
Київська	1090,48	2430,96
Кіровоградська	945,45	2381,09
Луганська	4244,57	11877,47
Львівська	711,26	1574,28
Миколаївська	1075,74	2577,68
Одеська	759,68	1728,47
Полтавська	867,78	2170,05
Рівненська	842,16	1745,05
Сумська	1005,31	2563,20
Тернопільська	641,02	1767,46
Харківська	873,23	2084,54
Херсонська	1493,68	3556,72
Хмельницька	768,54	1862,92
Черкаська	949,19	2418,16
Чернівецька	709,64	1508,76
Чернігівська	954,35	2511,49
м. Київ	760,37	1631,53

зафіксовані в областях, становили: 2,71 : 1,00 – у Луганській, 1,13 : 1,00 – у Херсонській, 1,06 : 1,00 – у Полтавській області, 0,99 : 1,00 – у м. Києві, 0,54 : 1,00 – у Рівненській, 0,58 : 1,00 – у Закарпатській, 0,68 : 1,00 – у Львівській області.

У 2022 році частка кесаревих розтинів по Україні становила 27,43 % від усіх пологів. Більша за цей рівень частка кесаревих розтинів – у Харківській (31,08 %), Херсонській (30,98 %), Житомирській (30,76 %), Івано-Франківській (29,99 %), Закарпатській (29,91 %), Одеській (29,73 %), Київській (29,49 %), Кіровоградській (29,48 %), Дніпропетровській (29,23 %), Львівській (28,89 %), Полтавській (28,65 %) областях, у місті Києві (27,69 %). У Чернігівській області цей показник становив 25,35 % (рис. 5).

У 2022 році забезпеченість акушерками на 10 000 жінок фертильного віку становила 12,33; це на 42 % менше, ніж у 2015 (рис. 6). Співвідношення штатних

посад лікарів акушерів-гінекологів і акушерок становило 1,00 : 1,13, співвідношення лікарів акушерів-гінекологів (фізичних осіб) та акушерок (фізичних осіб) – 1,00 : 1,20. Це співвідношення впродовж останніх 10 років має тенденцію до зниження ( $p < 0,05$ ). Укомплектованість штатних посад акушерок у ЗОЗ становила по Україні 87,82 %. За даними регресійного аналізу, прогнозується достовірне зменшення забезпеченості акушерками до рівня 9,8 на 10 000 жіночого населення у 2026 році.

У 2022 році в Україні працювали 1419 лікарів-неонатологів, це на 9,74 % менше, ніж у 2015. На одного лікаря-неонатолога в 2022 році в Україні припадало 138,69 новонародженого; це на 45 % менше, ніж у 2015 (рис. 7).

По областях кількість новонароджених на одного лікаря-неонатолога становила від 12,63 новонародженого в Луганській області до 256,61 новонародженого в Закарпатській області – показники відрізнялися в 20 разів.

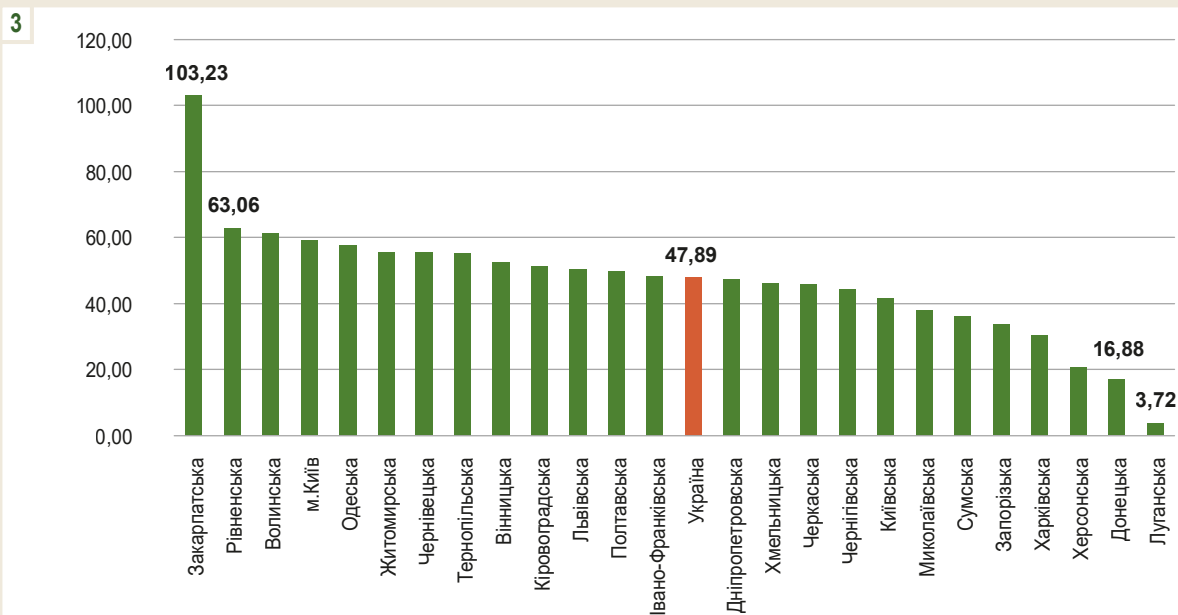


Рис. 3. Кількість пологів на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога (%).

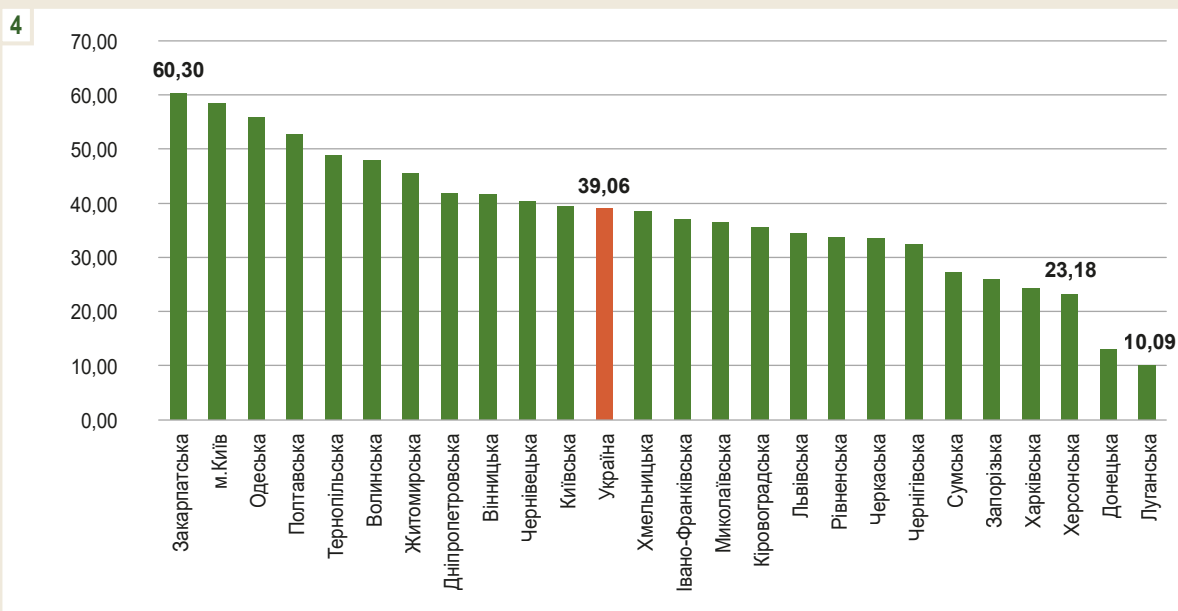


Рис. 4. Кількість акушерських операцій на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога стаціонара в 2022 році.

Кількість новонароджених із масою тіла до 1500 г на одного лікаря-неонатолога в Україні становила 1,14 новонародженого. Зафіксовано коливання цього показника від 0 у Луганській області до 2,23 в Закарпатській (рис. 8), розбіжності становили 6,7 раза.

У результаті кореляційного аналізу встановлено зворотний достовірний зв'язок гіпотермії в новонароджених із кількістю новонароджених на одного лікаря-неонатолога ( $r = -0,445$ ,  $p < 0,001$ ).

**Оцінка основних показників діяльності закладів охорони здоров'я, що надавали перинатальну допомогу в Україні у 2011–2022 роках.** В Україні в 2022 році забезпеченість

акушерськими ліжками становила 14,83 на 10 000 жінок фертильного віку (15–44 роки), це на 34,87 % менше, ніж у 2011. Прогнозується достовірне зменшення цього показника до 13,00 на 10 000 жінок фертильного віку ( $p < 0,001$ ) (рис. 9). Зазначимо, що такі тенденції характерні й для інших країн. Так, згідно з результатами дослідження, що здійснене в США, у період з 2008 по 2019 рік кількість пологів у США скоротилась на 11,8 %, і відповідне зниження коефіцієнта становило 6,8 % (з 68,9 до 64,2) [5]. Разом із тим, у Китаї внаслідок агресивної державної політики за останні 13 років кількість ліжок збільшилася з 40 до 72 (в 1,8 раза) [6].

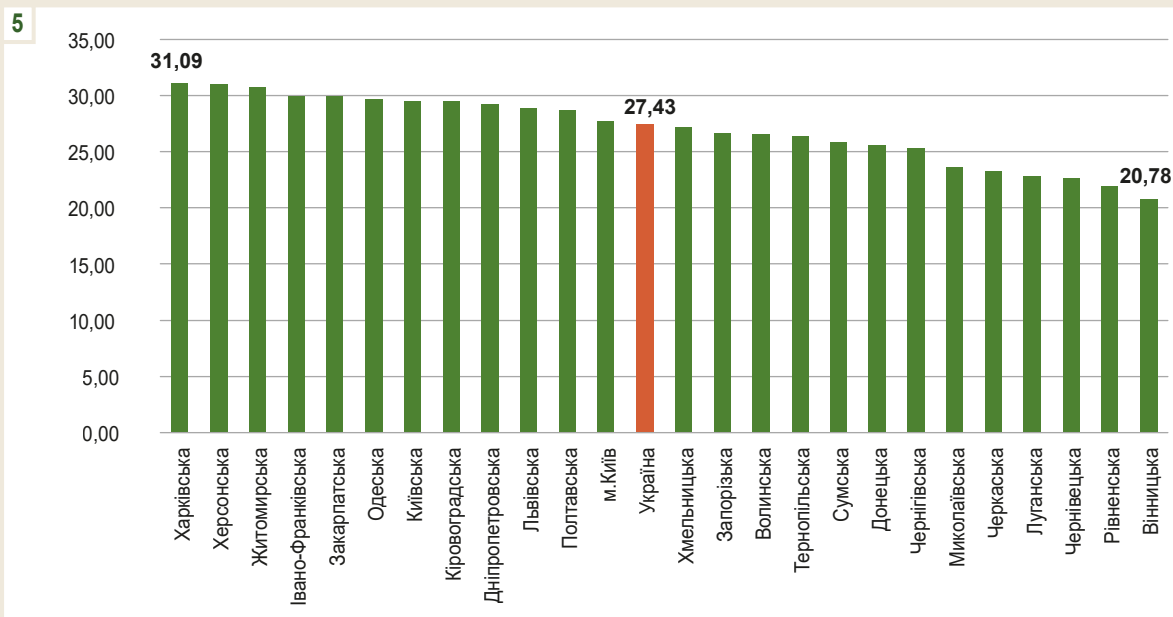


Рис. 5. Частка кесаревих розтинів від усіх пологів по регіонах України в 2022 році, %.

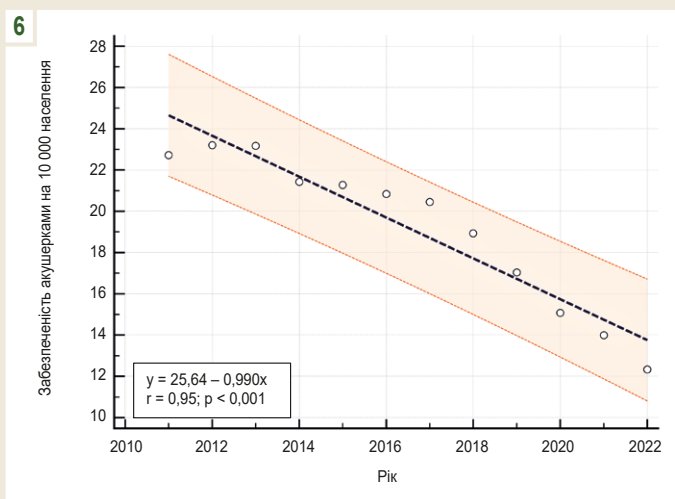


Рис. 6. Динаміка забезпеченості акушерками на 10 000 жіночого населення фертильного віку.

Кількість акушерських ліжок на одну штатну посаду лікаря акушера-гінеколога по Україні становила 4,71, це на 31 % менше за показник 2011 року. Прогнозується достовірне зменшення кількості ліжок на одну штатну посаду лікаря акушера-гінеколога до 3,67 у 2026 році ( $p < 0,001$ ).

Кількість акушерських ліжок на одну штатну посаду акушерки становила 2,21, і це на 15 % менше за відповідний показник 2011 року. Прогнозується вірогідне зменшення кількості акушерських ліжок на одну штатну посаду акушерки до 2,07 у 2026 році ( $p < 0,001$ ).

Середня тривалість перебування на акушерському ліжку у 2022 році порівняно з показником 2011 року зменшилася на 19 % і становила 6,67 днів. Прогнозується достовірне зменшення середньої тривалості перебування на ліжку до 5,93 у 2026 році ( $p < 0,001$ ).

У 2022 році зросла кількість жінок на 1000 пологів, які під час вагітності не перебували під наглядом лікаря (на 84 %) – з 4,73 у 2015 році до 8,72 у 2022. Найбільше зросла частка таких жінок у Сумській (+749 %), Закарпатській (+457 %), Миколаївській (+224 %), Херсонській (+166 %), Дніпропетровській (+163 %) областях. Втім у місті Києві (-3,0 %), Одеській (-5,0 %), Тернопільській (-30,0 %) областях цей показник знизився. Імовірно, цей факт зумовлений початком повномасштабної війни в Україні проти росії та внутрішньою міграцією вагітних жінок.

За даними регресійного аналізу, чисельність жінок на 1000 пологів, які не перебували під наглядом під час вагітності, має зворотний вірогідний зв'язок із забезпеченістю акушерками на 10 000 жінок фертильного віку: чим більша забезпеченість акушерками, тим менша чисельність жінок, які під час вагітності не перебували

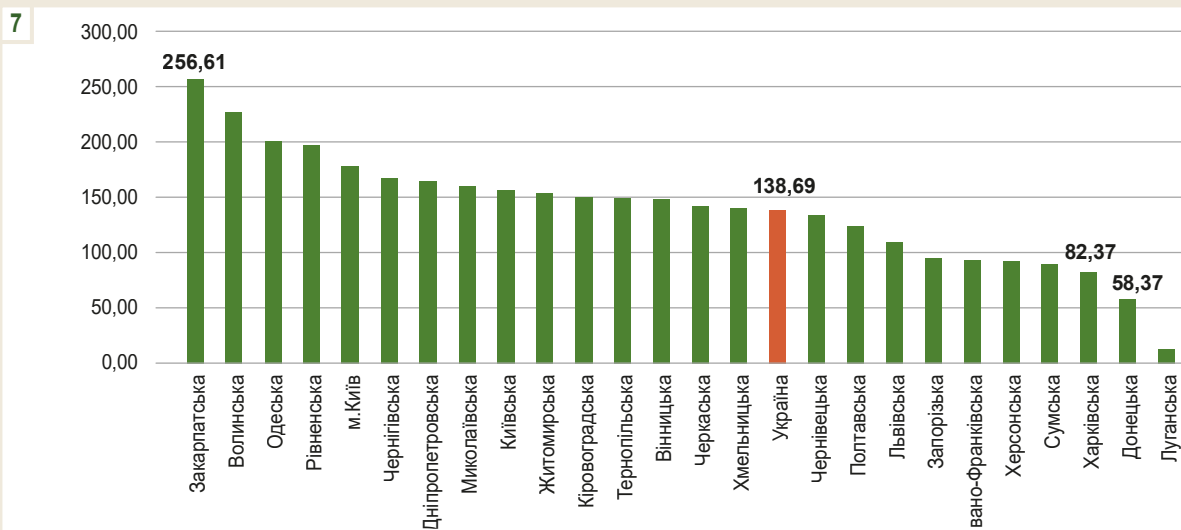


Рис. 7. Кількість новонароджених на одного лікаря-неонатолога на рік у 2022 році по регіонах України (абс.).

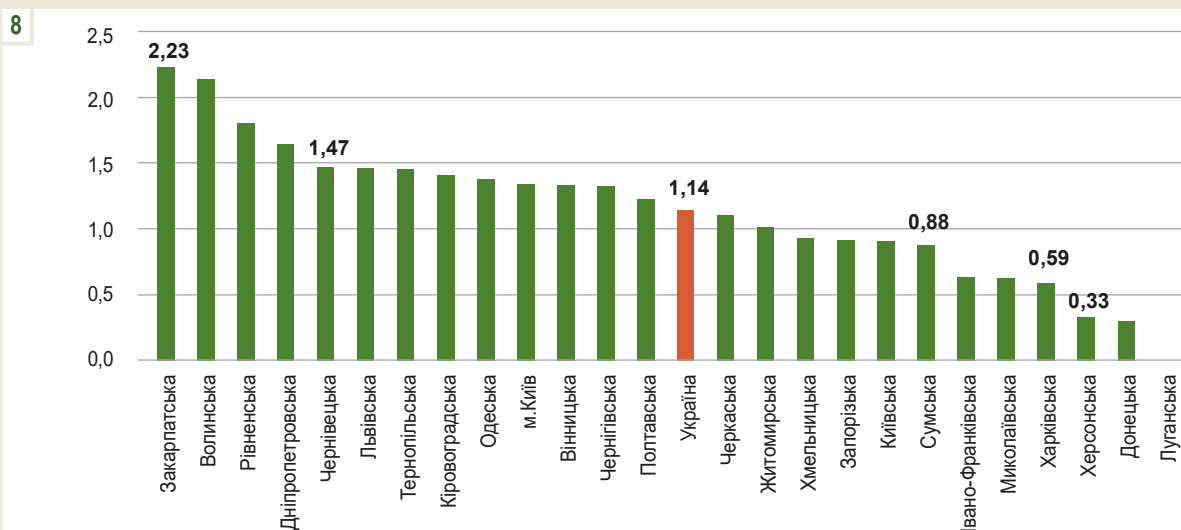


Рис. 8. Кількість новонароджених із масою тіла до 1500 г на одного лікаря-неонатолога по регіонах України (абс.).

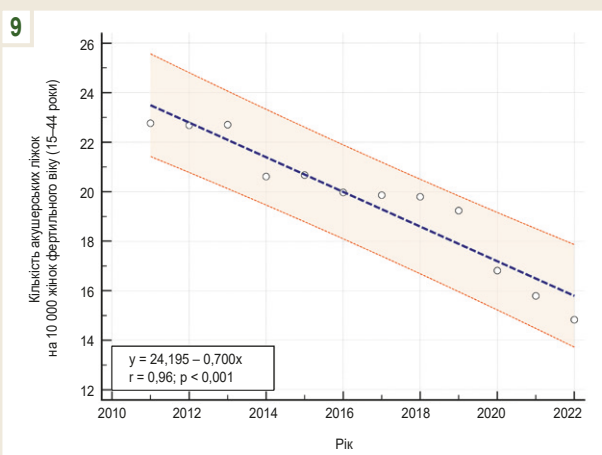


Рис. 9. Динаміка забезпеченості акушерськими ліжками на 10 000 жінок фертильного віку (15–44 роки) у 2011–2022 роках.

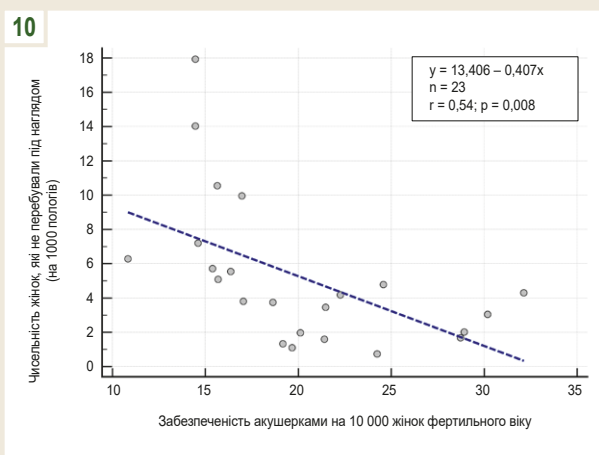
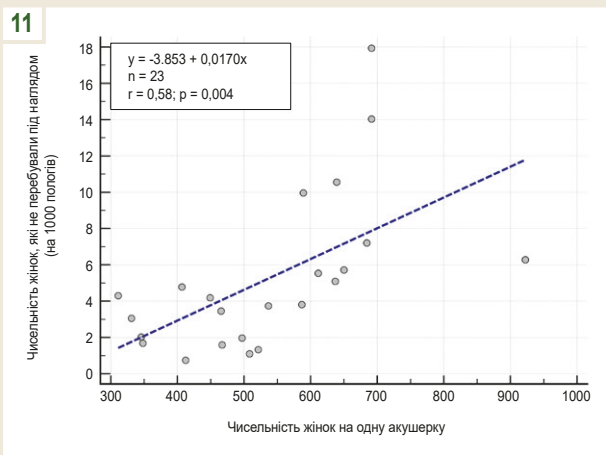
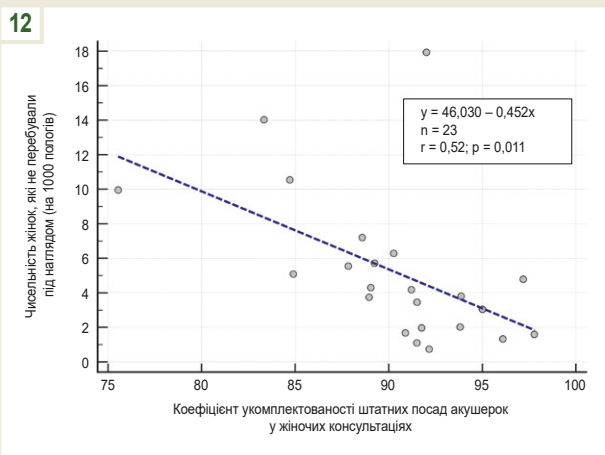


Рис. 10. Залежність забезпеченості акушерками на 10 000 жінок фертильного віку та чисельності жінок, які не перебували від наглядом лікаря акушера-гінеколога під час вагітності.

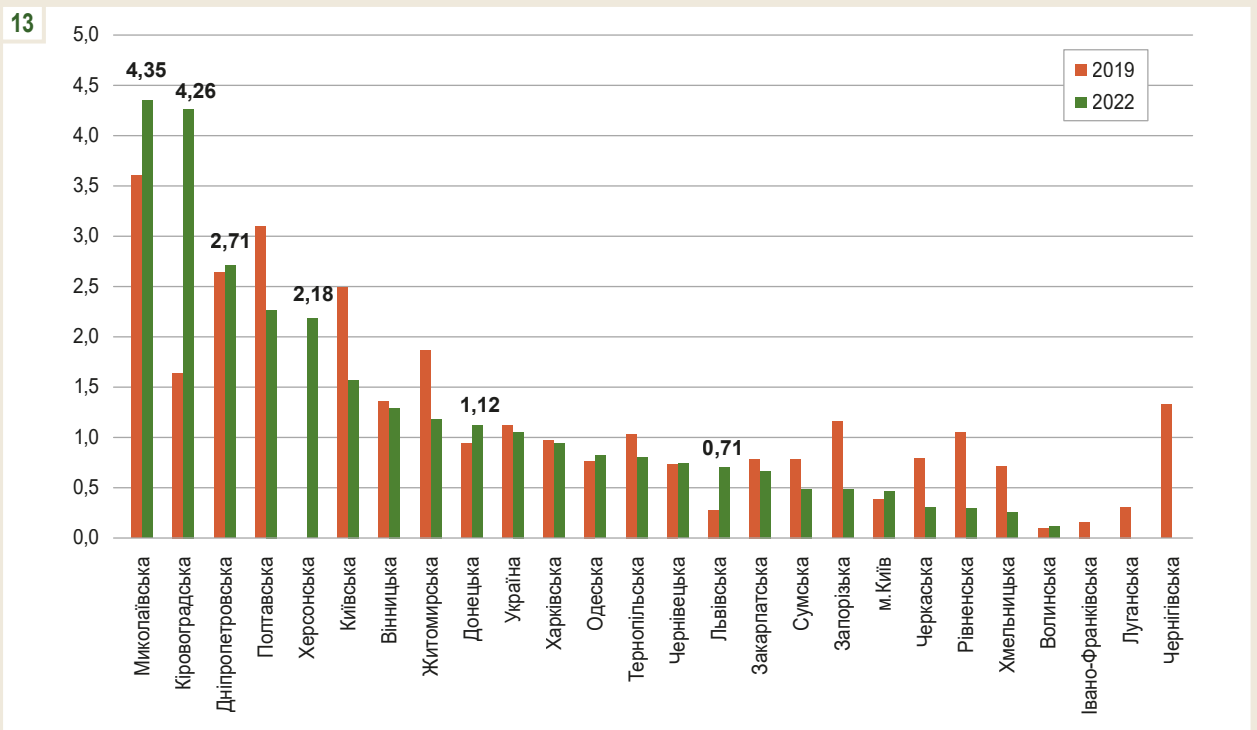




**Рис. 11.** Залежність чисельності жінок, які не перебували від наглядом лікаря акушера-гінеколога під час вагітності, та чисельності жінок на одну акушерку.



**Рис. 12.** Залежність чисельності жінок, які не перебували від наглядом лікаря акушера-гінеколога під час вагітності, та коефіцієнта укомплектованості штатних посад акушерок у жіночій консультації.



**Рис. 13.** Кількість пологів поза пологовим відділенням у 2019 і 2022 роках по регіонах України (на 1000 пологів).

під наглядом. Ситуація стабілізується, коли забезпеченість акушерками становитиме більше ніж 20 акушерок на 10 000 жінок фертильного віку ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,008$ ) (рис. 10).

Зауважимо, що ситуація погіршується, якщо на одну акушерку припадає більше ніж 550 жінок фертильного віку ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,004$ ) (рис. 11).

Виявлено зворотний зв'язок між укомплектованістю штатних посад акушерок жіночих консультацій із чисельністю жінок, які не перебували під наглядом під час вагітності ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,011$ ). Ситуація поліпшується,

коли показник укомплектованості становить понад 91 % (рис. 12).

У 2022 році показник кількості пологів поза пологовим відділенням на 1000 пологів зменшився на 6,41 % (з 1,13 до 1,06 на 1000 пологів) порівняно з 2022 (рис. 13). Втім, зазначимо, в окремих областях збільшилася частка таких пологів: у Житомирській (+67,00%), Дніпропетровській (+13,77%), Закарпатській (+174,00%), Кіровоградській (+853,00%), Миколаївській (+157,63%), Сумській (+57,24%), Харківській (+49,73%), Херсонській (+666,98%), Черкаській (+73,27%) та Чернівецькій (+25,6%).

14

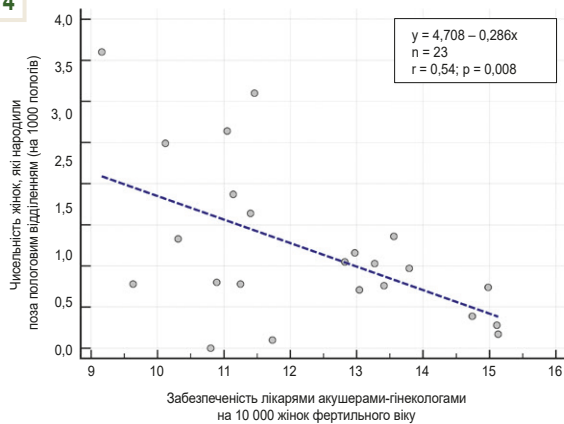


Рис. 14. Залежність чисельності жінок, які народили поза пологовим відділенням (на 1000 пологів), і забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жінок фертильного віку.

15

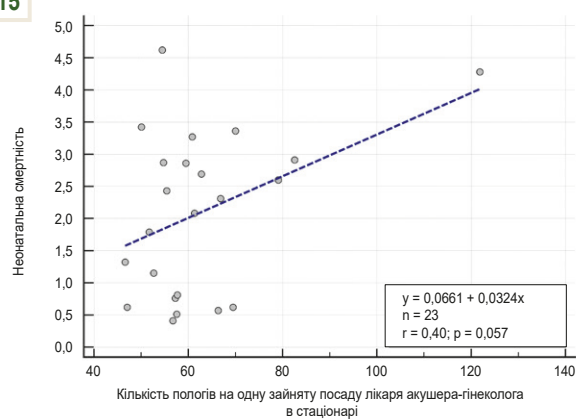


Рис. 15. Залежність неонатальної смертності та кількості пологів на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога в стаціонарі.

16

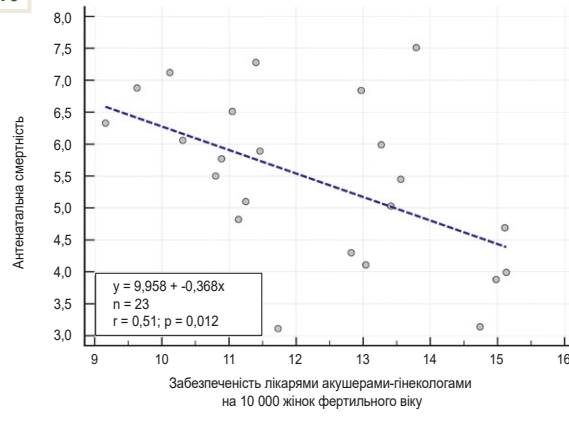


Рис. 16. Залежність між показниками антенатальної смертності та забезпеченістю лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жінок фертильного віку.

За даними регресійного аналізу, кількість пологів поза пологовим відділенням має достовірний кореляційний зв'язок із рівнем забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку. Якщо рівень забезпеченості становить 12 і більше лікарів на 10 000 жінок фертильного віку, то кількість таких пологів має тенденцію до стабілізації ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,008$ ) (рис. 14). Встановлено, що ситуація погіршуватиметься, якщо на одного лікаря припадатиме 800 і більше жінок фертильного віку ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,007$ ).

Регресійний аналіз показав певну тенденцію залежно від регіону щодо кількості пологів на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога. Зокрема, 80 і більше пологів на одну зайняту посаду призводить до погіршення показників неонатальної смертності ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,057$ ) (рис. 15).

Перинатальна смертність має тенденцію до залежності від забезпеченості акушерками жіночого населення. Так, якщо рівень забезпеченості акушерками становить 21 і

більше на 10 000 жінок фертильного віку, показники перинатальної смертності мають тенденцію до зменшення ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,061$ ). Антенатальна смертність має залежність від рівня забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жіночого населення фертильного віку ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,012$ ), а також із чисельністю жіночого населення фертильного віку на одного лікаря: чим більша чисельність жінок на одного лікаря акушера-гінеколога, тим вищі показники антенатальної смертності ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,014$ ) (рис. 16).

Зауважимо, що у світі в 2015 році, за даними дослідників, зафіксовано понад 2 млн мертвонароджень і 2,5 млн неонатальних смертей. При цьому визначено істотні відмінності за показниками перинатальної смертності між країнами із низьким рівнем доходу та країнами із високим рівнем доходу [7,8,9].

Антенатальна смертність має зворотний вірогідний зв'язок із забезпеченістю акушерками на 10 000 жінок фертильного віку ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,017$ ) (рис. 17).

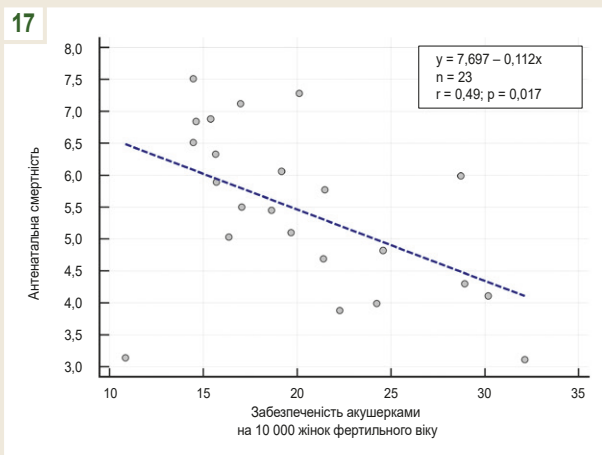


Рис. 17. Залежність між показниками антенатальної смертності та забезпеченістю акушерками на 10 000 жінок фертильного віку.

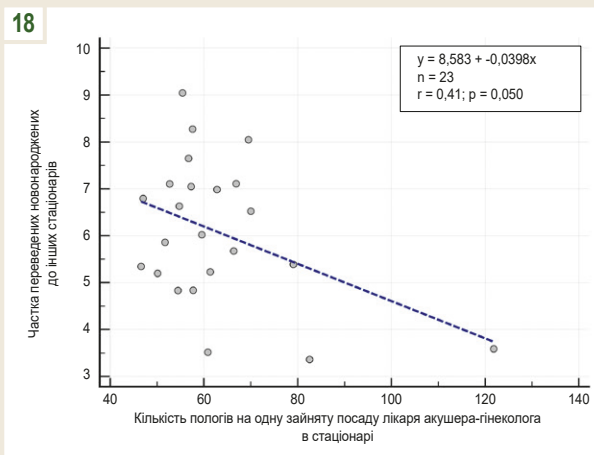


Рис. 18. Залежність між часткою переведених новонароджених і кількістю пологів на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога в стаціонарі.

У 2022 році частка переведених новонароджених до інших стаціонарів зменшилася на 35,71 % порівняно з показником 2015 року (з 5,94 % до 3,82 %). Зазначимо, втім, що у Дніпропетровській (+17,07 %), Харківській (+7,06 %), Херсонській (+24,74 %) областях частка таких новонароджених збільшилася. В Житомирській області частка переведених скоротилася на 33,35 %, в Івано-Франківській – на 47,04 %, у Чернігівській – на 49,07 %.

У результаті регресійного аналізу виявлено, що чим більше пологів на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога, тим менша частка переведених новонароджених до інших стаціонарів, особливо коли кількість пологів на одну зайняту посаду становить понад 80 випадків ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,050$ ) (рис. 18).

## Обговорення

Результати дослідження дають підстави зробити висновок про суттєві регіональні особливості організації перинатальної допомоги в Україні. Імовірно, ці відмінності можна почасти пояснити впливом війни з росією та вимушеною міграцією жіночого населення в межах України. До цих особливостей належать істотні коливання показників у мережі щодо кількості надавачів послуг у регіонах, регіональне зростання забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами жіночого населення в окремих областях на тлі загального зниження цього показника, різна структура штатних посад лікарів акушерів-гінекологів у стаціонарних та амбулаторних відділеннях залежно від регіону, відмінності за чисельністю жіночого населення на одного лікаря акушера-гінеколога (у 6,6 раза), чисельністю новонароджених на одного лікаря-неонатолога (у 20 разів), чисельністю новонароджених із масою тіла до 1500 г на одного лікаря-неонатолога, за співвідношенням кількості акушерських операцій до пологів (у 3 рази), а також збільшення чисельності породіль на 1000 пологів, які не перебували під наглядом у лікаря-акушера, кількості пологів поза пологовим відділенням і регіональне

збільшення частки переведених новонароджених до інших ЗОЗ на тлі зменшення загалом по Україні.

Встановлено достовірне зменшення головних показників акушерсько-гінекологічної допомоги в прифронтових областях України: забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами та акушерками, зменшення чисельності жіночого населення на одного лікаря акушера-гінеколога, зменшення кількості пологів на одного лікаря акушера-гінеколога та чисельності новонароджених на одного лікаря-неонатолога, збільшення чисельності жінок, які не перебували під наглядом лікаря під час вагітності, зростання кількості пологів поза пологовим відділенням.

У період з 2015 до 2022 року визначено зменшення співвідношення лікарів акушерів-гінекологів та акушерок. Це призводить до зменшення ролі акушерки в наданні перинатальної допомоги та зниження якості догляду за пацієнтками, збільшення частки кесаревих розтинів від загальної кількості пологів.

Встановлено математичні закономірності, що підтверджують значення кадрового забезпечення акушерсько-гінекологічної допомоги: позитивний достовірний кореляційний зв'язок між середньою оплатою за пологи та складними неонатальними випадками ( $r = 0,92$ ); зворотний вірогідний кореляційний зв'язок між забезпеченістю лікарями акушерами-гінекологами та чисельністю новонароджених із родовими травмами (P10-P15) ( $r = -0,501$ ,  $p < 0,001$ ); зворотний достовірний кореляційний зв'язок між коефіцієнтом укомплектованості штатних посад лікарів акушерів-гінекологів у стаціонарі та чисельністю новонароджених із родовими травмами (P10-P15) ( $r = -0,501$ ,  $p < 0,001$ ); зворотний вірогідний зв'язок гіпотермії в новонароджених із чисельністю новонароджених на одного лікаря-неонатолога ( $r = 0,445$ ,  $p < 0,001$ ); достовірний кореляційний зв'язок між кількістю пологів поза пологовим відділенням і рівнем забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жінок фертильного віку, зокрема відбувається стабілізація показника при

забезпеченості лікарями на рівні 12 і більше на 10 000 жінок фертильного віку ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,008$ ), а також кількість таких пологів збільшується, коли чисельність жінок віком 15 років і більше становить  $\geq 800$  на одного лікаря акушера-гінеколога ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,007$ ); залежно від регіону зафіксовано тенденцію до зростання рівня неонатальної смертності при кількості пологів  $\geq 80$  на одну зайняту посаду лікаря акушера-гінеколога ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,057$ ), до збільшення кількості випадків антенатальної смерті плода зі зростанням чисельності жінок на одного лікаря акушера-гінеколога ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,014$ ), до зростання рівня перинатальної смертності, коли забезпеченість жіночого населення акушерками становить менше ніж 21 на 10 000 ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,061$ ).

Прогнозовано таку динаміку показників організації перинатальної допомоги: достовірне зменшення забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами на 10 000 жінок фертильного віку до 10,0 на 10 000 у 2026 році ( $p < 0,001$ ); вірогідне зменшення забезпеченості акушерськими ліжками на 10 000 жінок фертильного віку (до 13 на 10 000), кількості ліжок на одну штатну посаду лікаря акушера-гінеколога (3,67 ліжка на одного лікаря) та акушерок (2,07 на одну акушерку), середньої тривалості перебування на ліжку (5,93 дня) ( $p < 0,001$ ).

## Висновки

1. Визначено істотні регіональні диспропорції кадрового забезпечення перинатальної допомоги в Україні: коливання чисельності медичних працівників, забезпеченості лікарями акушерами-гінекологами та якості надання перинатальної допомоги.

2. Зниження кадрового потенціалу в окремих регіонах, особливо в прифронтових областях, призводить до зростання випадків пологів поза пологовим відділенням і переведення новонароджених до інших медичних закладів. Прогнозується подальше зменшення кількості лікарів акушерів-гінекологів до 2026 року, що ставить під загрозу доступність і якість перинатальної допомоги.

3. Аналіз кадрового забезпечення перинатальної допомоги показав, що якість медичних послуг істотно залежить від чисельності та кваліфікації медичних працівників, тому удосконалення кадрової політики є необхідним кроком для покращення стану здоров'я жінок та новонароджених в Україні.

4. У результаті аналізу динаміки кількості пологів, кесаревих розтинів і ролі акушерок зробили висновок про необхідність вдосконалення кадрової політики та оптимізації ресурсного забезпечення медичних установ. Рекомендовано розробити заходи для покращення кадрового забезпечення, вдосконалення підготовки спеціалістів і впровадження ефективних управлінських стратегій для поліпшення якості надання перинатальної допомоги в Україні.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в аналізі чинників регіональних диспропорцій у кадровому забезпеченні перинатальної допомоги, враховуючи соціально-економічні та демографічні умови. Важливим

напрямом є оцінювання ефективності державних програм і реформ у сфері охорони здоров'я, зокрема щодо підтримки акушерсько-гінекологічної служби. Необхідно дослідити вплив військових дій на систему перинатальної допомоги, особливо в прифронтових регіонах, а також вивчити міграційні процеси серед медичних працівників. Доцільним є розроблення моделі оптимального розподілу ресурсів, використовуючи статистичні й математичні підходи, щоб забезпечити ефективне кадрове планування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Орабіна Т. М., асистентка каф. менеджменту охорони здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-6894-7389

## Information about the author:

Orabina T. M., Assistant of the Department of Health Care Management, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## References

1. Cabinet of Ministers of Ukraine. Pro skhvalennia Stratehii rozvytku systemy okhorony zdorovia na period do 2030 roku ta zatverdzhennia operatsiinoho planu zakhodiv z yii realizatsii u 2025-2027 rokakh [On approval of the Healthcare System Development Strategy for the period until 2030 and approval of the operational plan of measures for its implementation in 2025-2027]. Order dated 2025 Jan 17, No. 34-r. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/34-2025-%D1%80#Text>
2. The report Healthcare at War: The Impact of Russia's full-scale Invasion on the Healthcare in Ukraine [Internet]. UHC; 2023 [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://uhc.org.ua/en/healthcare-at-war-eng/>
3. Mukaka MM. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.
4. Bland JM. Medical statistics in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;75(1):99-102. doi: 10.1016/s0301-2115(97)00204-2
5. DeSisto CL, Goodman DA, Brantley MD, Menard MK, Declercq E. Examining the Ratio of Obstetric Beds to Births, 2000-2019. *J Community Health.* 2022;47(5):828-34. doi: 10.1007/s10900-022-01116-1
6. Xie M, Lao TT, Ma J, Zhu T, Liu D, Yu S, et al. Impact of childbirth policy changes on obstetric workload over a 13-year period in a regional referral center in China – implications on service provision planning. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):610. doi: 10.1186/s12884-021-04074-z
7. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet.* 2021;398:772-85. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01112-0
8. Hug L, Alexander M, You D, Alkema L. National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e710-20. doi: 10.1016/s2214-109x(19)30163-9
9. McClure EM, Saleem S, Goudar SS, Garces A, Whitworth R, Esamai F, et al. Stillbirth 2010-2018: a prospective, population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health.* 2020;17(Suppl 2):146. doi: 10.1186/s12978-020-00991-y



# Формування комплексної програми реабілітації пацієнтів, враховуючи клініко-діагностичні особливості перебігу вертеброгенних торакалгій на фоні дегенеративно-дистрофічної патології грудного відділу хребта

Є. І. Марамуха<sup>1b\*</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

**Мета роботи** – визначити клініко-діагностичні особливості перебігу вертеброгенних торакалгій і дослідити дані щодо якості життя у пацієнтів із дегенеративно-дистрофічною патологією грудного відділу хребта (ДДПХ) залежно від показників вертебродинаміки для розроблення методики диференційованої кінезіотерапії.

**Матеріали і методи.** Проведено реабілітаційні заходи у 124 пацієнтів із ДДПХ, що ускладнена торакалгічним синдромом, на постгострому етапі. У всіх пацієнтів виявили функціональний блок 2 ступеня у грудному відділі хребта. Пацієнтів поділили на дві групи. Перша (n = 56) отримувала базовий комплекс лікування: медикаменти, масаж, індивідуальні лікувальні вправи та фізіотерапію. Друга група (n = 68) додатково проходила сеанси постізометричної та пострецепрочної релаксації, їм застосовано мобілізаційні техніки (К. Lewit, R. Maigne, V. Gubenko), а також за авторськими методами кінезіотерапії. Курс реабілітації тривав 14 днів.

**Результати.** Результати оцінювання ефективності лікування пацієнтів із груп дослідження до та після реабілітаційних заходів, згідно з візуальною аналоговою шкалою для вимірювання інтенсивності болю, шкалою PainDETECT і LANSS для скринінгу компонентів невротичного болю в осіб із хронічним боєм, опитувальником якості життя Роланда–Морріса та EQ-5D (EQ-5D-3L), засвідчують статистично достовірну міжгрупову різницю ( $p < 0,05$ ) з вищою якістю життя та меншою інтенсивністю больових проявів у пацієнтів 2 групи. За результатами кореляційного аналізу за Спірменом, прогресування ознак порушень психічної сфери прямо пропорційно асоціюється з інтенсивністю проявів міофасціального синдрому внаслідок ДДПХ. Про це свідчить наявність статистично достовірних взаємозв'язків між значеннями параметрів шкал тривоги Спілбергера й депресії Монтгомери–Асберга та інтегральним показником кумулятивного торакального вертебро-механічного індексу ( $R_s = +0,69$  та  $+0,78$ ,  $p < 0,01$  для всіх випадків). Згідно з критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів групи порівняння достовірно частіше фіксували значення п'ятикомпонентної системи EuroQOL-5D більше ніж 4 бали ( $\chi^2 = 11,63$ ,  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** На фоні курсового відновного лікування більше ніж у 90 % пацієнтів із клінічними проявами ДДПХ на грудному рівні досягнуто вірогідних позитивних результатів (достовірне зменшення больового синдрому, збільшення обсягу рухів у блокованих хребцево-рухових сегментах, покращення показників якості життя).

**Ключові слова:** дегенеративно-дистрофічна патологія хребта, остеохондроз, якість життя, міофасціальний больовий синдром, дорсалгія, реабілітація, кінезіотерапія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 96-105**

## Formation of a comprehensive rehabilitation program for patients considering the clinical and diagnostic features of the course of vertebral thoracic pain due to degenerative-dystrophic pathology of the thoracic spine

Ye. I. Maramukha

**Aim.** To determine the clinical and diagnostic features of the course of thoracic back pain syndrome, to investigate life quality data in patients with degenerative-dystrophic pathology of the thoracic spine (DDPS) depending on the indicators of vertebro dynamics in order to conduct differentiated kinesiotherapy technique.

**Materials and methods.** Rehabilitation measures were conducted for 124 patients with DDPS complicated by thoracalgia syndrome at the post-acute stage. All patients had a functional block of the 2nd degree in the thoracic spine. They were divided into two groups. The first group (n = 56) received basic rehabilitation, including drug therapy, massage, personalized therapeutic exercises, and physical therapy. The second group (n = 68) additionally underwent post-isometric and post-reciprocal muscle relaxation, mobilization techniques (K. Lewit, R. Maigne, V. Gubenko), and original kinesiotherapy methods tailored to vertebro dynamics indicators. The outpatient rehabilitation cycle lasted 14 days.

### ARTICLE INFO



UDC 616-009.7-02:616.711.5-007.17]-036.82/85-085.82/85  
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.319687

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):96-105

**Keywords:** degenerative-dystrophic pathology of the spine, osteochondrosis, quality of life, myofascial pain syndrome, dorsalgia, rehabilitation, kinesiotherapy.

\*E-mail: [everythingeven290@gmail.com](mailto:everythingeven290@gmail.com)

Received: 30.12.2024 // Revised: 06.01.2025 // Accepted: 23.01.2025



**Results.** Assessment of the effectiveness of patients treatment in the study groups before and after the rehabilitation measures according to the visual analogue scale for measuring pain intensity, the PainDETECT and LANSS scales for screening components of neuropathic pain in people with chronic pain, the Roland-Morris quality of life questionnaire and EQ-5D (EQ-5D-3L) indicate a statistically significant intergroup difference ( $p < 0.05$ ) with higher quality of life and lower intensity of pain manifestations in patients of the 2nd group compared to patients of the 1st group. According to the results of the Spearman correlation analysis the progression of signs of mental disorders is directly proportionally associated with the intensity of manifestations of myofascial syndromes due to DDPS, as showed statistically significant relationships between the values of the results of the Spielberger anxiety and Montgomery–Asberg depression rating scales, on the one hand, and the integral indicator of the cumulative thoracic vertebral-mechanical index ( $R_s = +0.69$  and  $+0.78$  at  $p < 0.01$  for all cases), confirming the important pathogenetic relationship between these pathological processes, which indicates the urgent need for rehabilitation measures according to generally accepted (A. Stoddard, K. Lewit) and optimized methods proposed by us to reduce anxiety-depressive disorders and normalize the mental state in general. According to the Pearson agreement criterion, patients with DDPS in the comparison group had significantly more frequently registered values of the five-component EuroQOL-5D system of more than 4 points ( $\chi^2 = 11.63$ ;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Against the background of the course treatment, more than 90 % of patients with clinical manifestations of DDPS at the thoracic level achieved reliable positive results (significant reduction in pain syndrome, increased range of motion in blocked vertebral-motor segments, improved quality of life indicators).

**Keywords:** degenerative-dystrophic pathology of the spine, osteochondrosis, quality of life, myofascial pain syndrome, dorsalgia, rehabilitation, kinesiotherapy.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):96-105**

Вертеброневрологічні захворювання – одні з найпоширеніших хронічних хвороб людини. Згідно зі статистичними даними, більше ніж 50 % дорослого населення віком понад 20 років мають скарги на біль у спині, що має ремітуючий характер із чергуванням періодів загострення та ремісії. Найвищу частоту захворюваності на вертеброгенні торакалгії визначили у людей віком до 55 років, тобто в період високої виробничої та суспільної активності [1]. Ці захворювання є однією з найчастіших причин втрати працездатності і становлять понад 55 % випадків; на частку цих захворювань в амбулаторно-поліклінічній практиці припадає майже 75 % всіх випадків і 72 % днів непрацездатності, а в неврологічних стаціонарах – 56 % і 47 % відповідно [2]. Незважаючи на те, що у 70 % пацієнтів із вертеброгенною торакалгією біль зменшується протягом кількох тижнів чи місяця після лікування, у працездатних пацієнтів він часто набуває хронічного рецидивного характеру [3].

Вертеброгенні больові синдроми дуже поширені в усіх розвинутих країнах і, за даними ВООЗ, захворюваність наближається до епідемічного рівня. Це стрімке збільшення захворюваності пов'язують зі зростанням інформаційного та стресового навантаження, а також із гіпокінезією [4]. Такий висновок підтверджують також дані Національного центру статистики здоров'я населення США: люди віком до 45 років найчастіше обмежують свою активність через постійні болі в спині, і патологія хребта посідає третє місце з-поміж причин госпіталізації [5].

Розрізняють три форми торакалгій: м'язово-тонічні, дистрофічні, вегетативно-судинні. При дистрофічних і біомеханічних дисфункціях середньогрудного відділу хребта, при остеохондрозі, сколіозі, кіфозі, спондилозі, ураженні міжхребцевих дисків нерідко виникають функціональні порушення серцево-судинної системи та органів черевної порожнини, сколіотичні зміни. Пальпація виявляє міофасціальні тригерні точки різної активності у трапецієподібному м'язі, м'язі, що піднімає лопатку, великому та малому грудному м'язі, передньому зубча-

стому, міжреберних м'язів і найширшому м'язі спини. Больові точки локалізуються у проєкції грудино-реберних і грудино-ключичних зчленувань, грудини та мечоподібного відростка. Вегетативні порушення виявляються як гіперестезія, гіпергідроз. Больовий синдром при різних клінічних проявах остеохондрозу грудного відділу хребта є провідним критерієм для визначення тяжкості стану пацієнта, вибору лікувальних заходів, здійснення експертного оцінювання та трудового прогнозу [6].

Розрізняють чотири ступені больового синдрому:

1. Інтенсивний біль – постійний біль у спокої, вимушене анталгічне положення, пацієнт не може пересуватися або заснути без аналгетиків чи снодійних;
2. Виражений біль – біль у спокої меншої інтенсивності, пацієнту складно пересуватися навіть у межах кімнати, виникає анталгічна поза під час ходьби;
3. Помірний біль – больові відчуття з'являються тільки під час руху.
4. Слабкий біль – дискомфорт виникає лише при значному фізичному навантаженні [7].

Як одну з причин розвитку больового синдрому визначено іритацию рецепторів синувертебрального нерва Люшка внаслідок дії компресійного (грижа або протрузія міжхребцевого диска), дисфіксаційного (ослаблення фіксації ураженого хребцево-рухового сегмента (ХРС)), дисциркуляторного (набряк, порушення мікроциркуляції, венозний стаз), запального (реактивне запалення, реакції клітинного імунітету негайного та уповільненого типів) факторів. У відповідь на подразнення рецепторів синувертебрального нерва Люшка виникає первинна компенсаторна реакція – знерухомлення ураженого відділу хребта. Внаслідок цього формуються патологічні місцеві та поширені гіпертонуси, міалгії, що супроводжуються функціональними змінами. Виявлено також зв'язок між емоційним напруженням і ступенем вираженості больового синдрому при дорсалгії. Найчастіше пацієнти із хронічним болем мають скарги на депресію, тривогу, іпохондричні розлади. Врахування взаємодії патологічних реакцій при дегенеративно-дистрофіч-

ній патології грудного відділу хребта (ДДПХ) дає змогу краще зрозуміти особливості перебігу захворювання [8].

У клініці вертеброгенних захворювань розрізняють дві стадії – загострення та ремісії, що проходять три етапи: прогресування, стаціонарний і регресування. На етапі прогресування загострення переважає дія патогенетичних механізмів, що призводить до дезадаптації. На стаціонарному етапі припиняється наростання дії патогенетичних систем, оскільки діють фактори саногенезу – настає стабілізація (короткочасна чи тривала). На етапі регресування домінує роль саногенних механізмів, завдяки яким настає адаптація (може розвинутися стрімко або плавно), що дає змогу перейти до стадії ремісії. На цій стадії переважають механізми процесу саногенезу, що відбуваються на субсенсорному рівні. Отже, на етапі прогресування ремісії процеси саногенезу посилюються, на стаціонарному відбувається стабілізація, а на етапі регресування ремісії – ослаблення [9].

Дослідження функціональних порушень опорно-рухової системи при торакалгіях слід здійснювати з залученням неврологічних, нейроортопедичних і мануальних методик. Лише клінічне обстеження обмежує можливості лікаря під час діагностики всього спектра симптомів захворювання.

Для аналізу даних нейроортопедичного обстеження, що містить курвіметричні, кутометричні, мітонометричні та тензоальгіметричні методи, важливо їх уніфікувати. Цього можна досягти шляхом порівняння кожного параметра з нормою, що дає змогу визначити інтегральний показник. Цей показник характеризує вираженість захворювання та є критерієм ефективності лікування. Однак сучасне оцінювання результатів нейроортопедичного обстеження, що визначає ступінь тяжкості локомоторних порушень при торакалгіях, ще потребує вдосконалення [10].

Мануальне тестування дає змогу визначити характер, ступінь вираженості та локалізацію функціональних змін в опорно-руховому апараті, а також виявити патологічно напружені або розслаблені м'язи, активні та латентні тригерні точки. Під час тестування оцінюють обмеження рухливості та болючість хребта у трьох площинах: сагітальній, фронтальній і горизонтальній, – а також симетричність двобічних структур. Виявлені біомеханічні порушення уточнюють за допомогою пальпації, аналізу активних і пасивних рухів, ізометричного напруження, тестування розслаблених і скорочених м'язів, а також дослідження суглобової рухливості [11].

Провідну роль під час діагностики торакалгій відіграє рентгенологічне обстеження, за допомогою якого встановлюють патоморфологічний субстрат, здійснюють диференційну діагностику між дистрофічними й іншими захворюваннями хребта, визначають аномалії та індивідуальні особливості кістково-суглобової системи. Для лікарів, які застосовують мануальну терапію, досить інформативним методом дослідження є функціональна спондилографія, що дає змогу виявити різні біомеханічні зміни: стабільність ХРС, зміщення хребців один щодо одного, стан зв'язкового апарату тощо [12].

Один із арбітражних методів діагностики торакалгій – комп'ютерна томографія, що дає змогу отримувати достовірні дані про виразність і характер ураження хребта, про морфологічний стан спинного мозку та навколишніх структур при пухлинах, травмах, оцінювати ступінь вираженості протрузії, пролапсу, екструзії, секвестрації дисків, їхньої локалізації та спрямованості, стан зв'язкового апарату та м'язової системи; крім того, можна точно виміряти діаметр хребетного каналу. Внаслідок поширення застосування комп'ютерно-томографічного дослідження стало можливим точніше планувати лікувальну тактику, встановлювати показання до консервативного та хірургічного лікування, здійснювати динамічний контроль за ступенем патологічних змін та оцінювати ефективність терапії [13].

Останніми роками дедалі ширше використовують принципово нові нейровізуалізаційні методи діагностики, до яких належить і магнітно-резонансна томографія (МРТ). Цей метод дослідження дає змогу посилити контрастність зображення, що дуже важливо для чіткої диференціації утворень м'язових тканин. Переваги методу МРТ полягають у тому, що він дає змогу уникнути променевого навантаження та введення контрастних речовин, виявити стеноз хребетного каналу, наявність секвестрів, зміни у жовтій зв'язці, у міжхребцевих суглобах і дисках, спинному мозку, м'язових тканинах і кістках кінцівок. Найточніше діагностичні ознаки виявляють у результаті поєднаного застосування магнітно-резонансної томографії, що дає змогу краще візуалізувати утворення м'язових тканин, і комп'ютерної томографії, коли чіткіше розрізняють кісткові структури [14].

Основним методом, що характеризує функціональний стан сегментарно-периферичного нейромоторного апарату, є електронейроміографія. Визначальну роль у топічній діагностиці аксональних уражень і компресійно-невральних синдромів відіграє стимуляційна електронейроміографія, що дає змогу якісно оцінювати швидкість проведення моторних і сенсорних волокон периферичних нервів. Більш інформативною й точною методикою клінічної електронейроміографії вважають локальне відведення біопотенціалів м'язів за допомогою концентричних голчастих електродів. Перевагою цієї методики є якісне та кількісне оцінювання локальних дистрофічних змін м'язів, основних параметрів окремої рухової одиниці глибоко розташованих м'язів, оскільки біоелектрична активність поверхневої мускулатури не характеризує повністю морфофункціональні зміни нейромоторного апарату [15].

Отже, використання різних прогностичних і диференційно-діагностичних алгоритмів дає змогу виявити низку закономірностей дорсалгій, зіставити їхні численні ознаки, виявити значущі фактори ризику розвитку цієї патології.

## Мета роботи

Визначити клініко-діагностичні особливості перебігу вертеброгенних торакалгій і дослідити дані щодо якості

життя у пацієнтів із ДДПХ залежно від показників вертебродинаміки для розроблення методики диференційованої кінезіотерапії.

## Матеріали і методи дослідження

Реабілітацію проведено для 124 пацієнтів із ДДПХ, що ускладнена синдромом торакалгії, на післягострому етапі. 3-поміж обстежених – 51 жінка та 73 чоловіки; вік пацієнтів у середньому становив  $39,77 \pm 0,69$  року, тривалість ДДПХ –  $12,16 \pm 0,56$  року. Діагноз підтверджено за допомогою рентгеноспондилографії та МРТ хребта. Під час реабілітаційного обстеження оцінювали порушення вертебродинаміки за методом А. Stoddard. У всіх пацієнтів виявлено функціональний блок (ФБ) 2 ступеня в хребцево-рухових сегментах грудного відділу.

Критерій залучення до групи дослідження – наявність клініко-неврологічних проявів ДДПХ, зокрема різних вертебральних, екстравертебральних рефлекторних або компресійних синдромів. Критерій виключення – наявність супутньої ендокринологічної патології (цукрового діабету, захворювань щитоподібної залози, гіпоталамічних синдромів), декомпенсованих захворювань серцево-судинної та бронхо-легеневої систем, гострої хірургічної патології, гострих інфекційних захворювань, діагностовані психічні порушення. Усі дослідження здійснили з дотриманням вимог, що постульовані у Гельсінській декларації.

Пацієнтів поділили на дві групи, зіставні за віком і ступенем тяжкості захворювання. Перша група ( $n = 56$ ) отримувала базовий реабілітаційний комплекс, що включав медикаментозну терапію (нестероїдні протизапальні засоби, міорелаксанти, анальгетики), масаж, індивідуальні комплекси лікувальних вправ і фізіотерапевтичні методи (магнітотерапія, ультразвукова терапія).

Як фактори ризику виникнення синдрому торакалгії у пацієнтів 1 групи визначили підняття важких речей ( $n = 18$ ), різкий рух ( $n = 27$ ), переохолодження ( $n = 7$ ), без зазначення причини – 4 випадки. Функціональний блок 2 ст. за Стоддард виявили в усіх пацієнтів на різних рівнях грудного відділу хребта. ФБ 2 ст. – показання для кінезіотерапевтичних маніпуляцій. Після лікування ФБ зберігався у 12 пацієнтів. За даними МРТ, протрузії дисків мали 44 пацієнти, пролапси – 9, грижі дисків – 3 хворих. Більшу кількість протрузій пояснюють жорсткістю і відносною малорухомістю у грудному відділі хребта: грудна клітка – хребет, ребра, грудина порівняно з біомеханікою в шийному і поперековому відділах хребта.

Пацієнтам другої групи ( $n = 68$ ), крім базового лікування, додатково проводили сеанси постізометричної та постреципрокної релаксації м'язів, мобілізаційні техніки за методиками К. Lewit, R. Maigne, В. Губенка, а також застосовували оригінальні методики кінезіотерапії, що розроблені, враховуючи показники вертебродинаміки. Амбулаторний цикл реабілітації тривав 14 днів. Як фактори ризику виникнення синдрому торакалгії в пацієнтів 2 групи визначили підняття важких речей ( $n = 23$ ), різкий рух ( $n = 32$ ), переохолодження ( $n = 11$ ), без зазначення причини – 2 випадки. ФБ 2 ст. за Стоддард на початко-

вому етапі визначили в усіх пацієнтів на різних рівнях грудного відділу хребта. Після лікування ФБ зберігався лише у 4 пацієнтів. За даними МРТ, протрузії дисків мали 54 пацієнти, пролапси – 10, грижі дисків – 4 хворих.

Пацієнтів з обох груп вперше обстежили під час загострення больового синдрому, потім – через рік після початку дослідження. Під час проспективного спостереження у пацієнтів 1 групи протягом року зафіксовано 3,4 загострення, а в 2 групі – 1,2.

Обстеження пацієнтів передбачало: загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (включаючи С-реактивний білок, ревматоїдний фактор, КФК, ЛДГ), електрокардіографію та холтерівське моніторування. Виконали рентгеноспондилографію грудного відділу хребта у прямій та бічній проєкціях, за показаннями – МРТ грудного відділу. Пацієнти отримували консультації лікарів суміжних спеціальностей: невролога, нейрохірурга, терапевта, кардіолога.

Вертебро-неврологічне обстеження здійснили за загальноприйнятою схемою та в динаміці: під час госпіталізації, у процесі лікування та після завершення терапевтичного курсу.

Ефективність лікування аналізували на підставі оцінювання больового синдрому: за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), NRS, коротким опитувальником болу VPI-SF, опитувальником Мак-Гілла, шкалою тривоги Спілбергера, шкалою депресії Монтгомері-Асберг з катамнезом 1 рік, опитувальником Бека, анкетною бального оцінювання суб'єктивних характеристик сну, якості життя (за шкалою EuroQOL-5D) та SF-36.

Дослідження вертебродинаміки (ступінь блокування ХРС) на фоні реабілітаційних заходів оцінювали за загальноприйнятими (А. Stoddard, К. Lewit) і авторськими методиками. Для лікування використовували стандартні кінезіотерапевтичні техніки, різні види масажу, постізометричну й постреципрокную релаксацію м'язів, техніки мобілізації, а також запропоновані та розроблені оригінальні методики кінезіотерапії.

М'язову силу оцінювали за п'ятибальною шкалою: 5 балів – сила м'язів не порушена; 4 бали – помірне зниження м'язової сили; 3 бали – значне зниження сили; 2 бали – різке ослаблення м'язової сили; 1 бал – незначні скорочення м'язів без помітної зміни їхньої довжини; 0 балів – немає м'язових скорочень.

Стан рухової сфери оцінювали шляхом вимірювання функції та амплітуди активних і пасивних рухів у грудному відділі хребта (бічні нахили, згинання вперед, розгинання назад та обертання).

Для визначення інтенсивності болу використали ВАШ. Це безперервна шкала, що являє собою горизонтальну або вертикальну лінію завдовжки 10 см (100 мм) з двома крайніми точками, що позначають стан, коли немає болу, і стан, коли біль найсильніший, який можна уявити. Класифікація за ВАШ ґрунтується на діапазоні балів: 0–4 мм – немає болу; 5–44 мм – слабкий біль; 45–74 мм – помірний біль; 75–100 мм – сильний біль. Процес вимірювання болу за ВАШ триває менше ніж 1 хвилину.



Опитувальник Роланда–Морріса ґрунтується на опитувальнику «Профіль впливу хвороби» (Sickness Impact Profile, SIP). Це опитувальник загального типу, що розроблений для оцінювання якості життя пацієнтів із різними захворюваннями. Він містить 136 визначень, що стосуються всіх аспектів життєдіяльності (відпочинок і сон, харчування, працездатність, емоційна поведінка, соціальні зв'язки, рухливість тощо; загалом 12 категорій). Цей опитувальник дає змогу оцінити, якою мірою хвороба впливає на людську поведінку.

LANSS розроблено, щоб мати простий клінічний інструмент, який можна використовувати для ідентифікації болю переважно нейропатичного походження, розрізняючи в такий спосіб невропатичний і ноцицептивний біль. Виявивши механізми невропатичного болю, можна призначити індивідуалізоване лікування. LANSS розроблена в 2001 році, а версія для самозвіту S-LANSS – у 2005. LANSS містить 5 пунктів симптомів і 2 пункти клінічного обстеження. Для клінічного обстеження потрібні вата і голка 23 калібру. Оцінка 12 або вище свідчить про переважно нейропатичний біль [16].

Опитувальник PainDETECT розроблений як інструмент скринінгу для виявлення компонентів невропатичного болю в осіб із хронічним боєм у попереку. Однак його все частіше застосовують для інших больових станів. Визначивши компоненти нейропатичного болю, можна призначити лікування, що спрямоване на конкретні механізми болю. PainDETECT – проста, легка у використанні скринінгова анкета, що складається з 9 пунктів; заповнює її пацієнт (диспансеризація не потрібна). Розрізняють 7 зважених елементів сенсорного дескриптора і 2 пункти, що стосуються просторових і часових характеристик болю. Загальний бал 19 або більше вказує на ймовірний невропатичний біль [17].

Трирівнева версія EQ-5D (EQ-5D-3L) представлена в 1990 році EuroQol Group. EQ-5D-3L складається з 2 сторінок: описової системи EQ-5D та візуальної аналогової шкали EQ (EQ ВАШ). Описова система EQ-5D-3L включає п'ять вимірів: мобільність, самообслуговування, звичайна діяльність, біль / дискомфорт і тривога / депресія. Кожен із вимірів оцінюють за трьома рівнями: немає проблем, деякі проблеми та тяжкі проблеми. Пацієнту пропонують обрати твердження, яке найточніше описує стан його здоров'я, та поставити позначку поруч із відповідним варіантом у кожному з п'яти вимірів. Результат вибору пацієнта – п'ятизначне число, де кожна цифра позначає рівень для конкретного виміру, описуючи загальний стан здоров'я пацієнта. EQ ВАШ використовують для самооцінювання стану здоров'я пацієнта. Це вертикальна шкала, кінцеві точки якої позначені як «найкращий стан здоров'я, який можна уявити» і «найгірший стан здоров'я, який можна уявити». EQ ВАШ дає змогу отримати кількісну оцінку стану здоров'я, що ґрунтується на суб'єктивній думці самого пацієнта [18].

П'ятирівнева версія EQ-5D (EQ-5D-5L) представлена EuroQol Group у 2009 році для покращення чутливості та зменшення ефекту стелі порівняно з EQ-5D-3L. EQ-5D-5L

складається з 2 сторінок: описової системи EQ-5D і візуальної аналогової шкали EQ (EQ ВАШ). Описова система включає п'ять вимірів: мобільність, самообслуговування, звичайна діяльність, біль / дискомфорт і тривога / депресія. Кожен із вимірів має п'ять рівнів: немає проблем, незначні, помірні, складні та екстремальні проблеми [19].

Для більш адекватного трактування результатів нейроортопедичного оцінювання біомеханічного статусу грудного відділу хребта використовували модифікований індивідуальний кумулятивний торакальний вертебро-механічний індекс (КТВМІ). Він визначається такими параметрами, як показники функціонування хребта (флексія (F), екстензія (E), латерофлексія (LF) та ротація (R)), стан деформації грудного відділу хребта (ДГОП), показник м'язового тону (MT), інтенсивність болю при пальпації (PI), кількість тригерних точок таргетних м'язів (NTP), тривалість болю та ступінь іррадіації болю при пальпації тригерних точок (DP, IP).

Статистично результати дослідження опрацювали за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США, № JPZ804I382130ARCN10-J). Відповідність закону нормального розподілу перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Якщо розподіл змінної відповідав закону нормального розподілу, застосували однофакторний дисперсійний аналіз, відхиляючи нульову гіпотезу про відсутність відмінностей у вибіркових сукупностях при  $p < 0,05$ . За якісними ознаками групи порівняли, використавши критерій  $\chi^2$ .

## Результати

Порівняння результатів інтенсивності больових відчуттів у пацієнтів обох груп до та після лікувально-реабілітаційних заходів наведено в таблиці 1.

У пацієнтів 1 групи базовий комплекс реабілітації, що включав медикаментозне лікування, масаж, персоналізовані комплекси терапевтичних вправ, фізичні методи лікування, сприяв зниженню інтенсивності болю за шкалою ВАШ з 8,7 до 2,9 бала, відсоткова різниця становила 66,67 % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи з базовим комплексом реабілітації, що передбачав медикаментозне лікування, масаж, персоналізовані комплекси терапевтичних вправ, фізичні методи лікування, додаткові сеанси постізометричної та постреципрокної релаксації м'язів, техніки мобілізації за К. Lewit, R. Maigne, В. Губенком, оригінальні методики кінезіотерапії, встановили зниження інтенсивності болю за шкалою ВАШ з 8,8 до 1,3 бала, відсоткова різниця становила 85,23 % ( $p < 0,05$ ).

На початку лікування не виявили статистично достовірної різниці груп пацієнтів за інтенсивністю болю за шкалою ВАШ (1,15 %), а після реабілітаційного втручання різниця становила 55,17 %, тобто у межах статистичної значущості, з більш вираженим больовим синдромом у пацієнтів 1 групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників якості життя пацієнтів із груп дослідження за шкалою Роланда–Морріса до та після лікувально-реабілітаційних заходів наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Інтенсивність болю в пацієнтів із груп дослідження за ВАШ до та після лікувально-реабілітаційних заходів (n = 124)

Група пацієнтів	До реабілітації, бали	Після реабілітації, бали	Різниця, %	1 vs 2 до реабілітації	1 vs 2 після реабілітації
1 група, n = 56	8,7	2,9*	-66,67 %	1,15 %	-55,17 %
2 група, n = 68	8,8	1,3*	-85,23 %		

\*:  $p < 0,05$  порівняно з показниками пацієнтів 2 групи.

Таблиця 2. Показники якості життя пацієнтів із груп дослідження за шкалою Роланда–Моріса до та після лікувально-реабілітаційних заходів (n = 124)

Група пацієнтів	До реабілітації, бали	Після реабілітації, бали	Різниця, %	1 vs 2 до реабілітації	1 vs 2 після реабілітації
1 група, n = 56	8,24	6,52*	-20,87 %	-1,58 %	-34,36 %
2 група, n = 68	8,11	4,28*	-47,23 %		

\*:  $p < 0,05$  порівняно з показниками пацієнтів 2 групи.

Таблиця 3. Показники інтенсивності нейропатичного болю в пацієнтів із груп дослідження за шкалою LANSS до та після лікувально-реабілітаційних заходів (n = 124)

Група пацієнтів	До реабілітації, бали	Після реабілітації, бали	Різниця, %	1 vs 2 до реабілітації	1 vs 2 після реабілітації
1 група, n = 56	20	7*	-65,00 %	5,00 %	-57,14 %
2 група, n = 68	21	3*	-85,71 %		

\*:  $p < 0,05$  порівняно з показниками пацієнтів 2 групи.

Таблиця 4. Показники інтенсивності нейропатичного болю в пацієнтів із груп дослідження за шкалою PainDETECT до та після лікувально-реабілітаційних заходів (n = 124)

Група пацієнтів	До реабілітації, бали	Після реабілітації, бали	Різниця, %	1 vs 2 до реабілітації	1 vs 2 після реабілітації
1 група, n = 56	27	12*	-55,56 %	3,70 %	-66,67 %
2 група, n = 68	28	4*	-85,71 %		

\*:  $p < 0,05$  порівняно з показниками пацієнтів 2 групи.

Таблиця 5. Показники якості життя в пацієнтів із груп дослідження за шкалою EUROQOOL (EQ-5D-3L) до та після лікувально-реабілітаційних заходів (n = 124)

Група пацієнтів	До реабілітації, бали	Після реабілітації, бали	Різниця, %	1 vs 2 до реабілітації	1 vs 2 після реабілітації
1 група, n = 56	19	74*	4,35 раза	-10,53 %	24,32 %
2 група, n = 68	17	92*	5,41 раза		

\*:  $p < 0,05$  порівняно з показниками пацієнтів 2 групи.

У пацієнтів 1 групи базовий комплекс реабілітації покращив показники якості життя за шкалою Роланда–Моріса з 8,24 до 6,52 бала, відсоткова різниця становила 20,87 % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи із базовим комплексом реабілітації з додатковими сеансами постізометричної та постреципрокної релаксації м'язів, техніками мобілізації, оригінальними методиками кінезіотерапії виявили покращення якості життя за шкалою Роланда–Моріса з 8,11 до 4,28 бала, відсоткова різниця становила 47,23 % ( $p < 0,05$ ). На початку лікування ключові показники якості життя за шкалою Роланда–Моріса (відпочинок, сон, харчування, працездатність, емоційна поведінка, соціальні зв'язки, рухливість) у пацієнтів обох

груп майже не відрізнялися – 1,58 %, після лікування зафіксовано статистично достовірну міжгрупову різницю – 34,36 % ( $p < 0,05$ ); показники якості життя вищі у пацієнтів 2 групи.

Результати визначення інтенсивності нейропатичного болю за шкалою LANSS в пацієнтів із груп дослідження до та після лікувально-реабілітаційних заходів наведено в таблиці 3.

Базовий комплекс реабілітації у пацієнтів 1 групи покращив показники якості життя за шкалою LANSS з 20 до 7 балів, відсоткова різниця становила 65,00 % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи визначили покращення якості життя після лікування за шкалою LANSS з 21 до



3 балів, відсоткова різниця становила 85,71 % ( $p < 0,05$ ). На початку лікування ключові показники якості життя за шкалою LANSS (5 пунктів симптомів і 2 пункти клінічного обстеження) у пацієнтів з різних груп дослідження відрізнялися на 5,00 %, а після лікування різниця становила 57,14 % ( $p < 0,05$ ); кращі показники встановили у пацієнтів 2 групи.

Показники інтенсивності нейропатичного болю в пацієнтів із груп дослідження за шкалою PainDETECT до та після лікувально-реабілітаційних заходів наведено в *таблиці 4*.

Реабілітаційні заходи у пацієнтів 1 групи сприяли зниженню показників інтенсивності нейропатичного болю за шкалою PainDETECT з 27 до 12 балів, відсоткова різниця становила 55,56 % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи визначили зменшення вираженості нейропатичного болю після лікування за шкалою PainDETECT з 28 до 4 балів, відсоткова різниця становила 85,71 % ( $p < 0,05$ ). На початку лікування ключові показники інтенсивності больових відчуттів за шкалою PainDETECT (просторові і часові характеристики болю) у пацієнтів з двох груп дослідження відрізнялися на 3,70 %, після лікування різниця становила 66,67 % ( $p < 0,05$ ); менші прояви нейропатичного болю – у пацієнтів 2 групи.

Якість життя в пацієнтів із груп дослідження за шкалою EUROQOOL (EQ-5D-3L) до та після лікувально-реабілітаційних заходів наведено в *таблиці 5*.

У пацієнтів 1 групи базовий комплекс реабілітації статистично значущо покращив показники якості життя за шкалою EUROQOOL (EQ-5D-3L) – у 4,35 раза ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи з базовим комплексом реабілітації та додатковими сеансами постізометричної та постреципрокної релаксації м'язів, техніками мобілізації, оригінальними методиками кінезіотерапії визначили ще більше покращення якості життя за шкалою EUROQOOL (EQ-5D-3L) – більше ніж у 5,4 раза ( $p < 0,05$ ). На початку лікування ключові показники якості життя за шкалою EUROQOOL (EQ-5D-3L), як-от мобільність, самообслуговування, звичайна діяльність, біль / дискомфорт, тривога / депресія – у пацієнтів із різних груп дослідження відрізнялися на 10,53 %. Після лікування зафіксовано статистично достовірну міжгрупову різницю – 24,32 % ( $p < 0,05$ ); кращі показники якості життя встановлені у пацієнтів 2 групи.

За критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів із клінічними проявами дегенеративно-дистрофічного захворювання грудного відділу хребта із групи порівняння значення п'ятикомпонентної системи EuroQOL-5D понад 4 бали реєстрували достовірно частіше ( $\chi^2 = 11,63$ ,  $p < 0,01$ ). Зауважимо, що на фоні курсового лікування понад 90 % пацієнтів із клінічними проявами ДДПХ на грудному рівні досягнуто вірогідних позитивних результатів (достовірне зменшення больового синдрому, збільшення обсяг рухів у блокованих ХРС, покращення показників якості життя).

У результаті кореляційного аналізу за Спірменом встановили: у пацієнтів із хронічною торакалгією

прогресування ознак порушень психічної сфери прямопропорційно асоціюється з інтенсивністю проявів міофасціального синдрому внаслідок дегенеративно-дистрофічного захворювання грудного відділу хребта. Про це свідчать статистично достовірні зв'язки між параметрами за шкалою тривоги Спілбергера і депресії Монтгомері–Асберга, з одного боку, та інтегральним показником кумулятивного торакального вертебро-механічного індексу – з іншого ( $R_s = +0,69$  та  $+0,78$ ,  $p < 0,01$  для усіх випадків), підтверджуючи важливий патогенетичний взаємозв'язок між цими патологічними процесами.

Це вказує на доцільність реабілітаційних заходів за загальноприйнятими (А. Stoddard, К. Lewit) та авторськими модифікованими методиками для зменшення тривожно-депресивних розладів і нормалізації психічного стану загалом.

Отже, використання авторських оптимізованих кінезіотерапевтичних комплексів у післягострому та тривалому реабілітаційних періодах у пацієнтів із ДДПХ грудного відділу хребта мало виражений клінічний ефект, тому його впровадження в медичну практику є доцільним.

## Обговорення

За результатами комплексного обстеження подано характеристику ключових клінічних проявів у пацієнтів із дегенеративно-дистрофічною патологією грудного відділу хребта, уточнено фактори ризику загострень та визначено їхній зв'язок із вертебологічними порушеннями. Застосування загальноклінічних, вертебологічних, інструментальних, варіаційно-статистичних, математичних методів опрацювання даних сприяє підвищенню ефективності реабілітаційних заходів у пацієнтів із дегенеративно-дистрофічною патологією грудного відділу хребта на різних етапах реабілітації.

Сучасні принципи лікування пацієнтів із вертеброгенною патологією спрямовані на менеджмент больового синдрому, здійснення психічної та вегетативної корекцій, а також соматичних змін, беручи до уваги кожний конкретний синдром та індивідуальні особливості пацієнта. Як виявлено в процесі лікування, комплексна терапія має включати не тільки лікувальний і мануальний вплив на патологічно змінені м'язи, але і впливати на первинне джерело патологічної імпульсації. Відомі основні методи лікування пацієнтів із вертеброгенною патологією, що ґрунтуються на принципах консервативної терапії, включають такі стадії: врахування патогенетичного варіанта захворювання, врахування стадії захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта [20].

Для забезпечення стабільності спокою ураженого ХРС і запобігання мікротравматизації передусім призначають ортопедичні процедури: укладають пацієнта в гострому періоді на рівну, тверду постіль; призначають носіння ортопедичного корсета для іммобілізації грудного відділу хребта під час ходьби. У гострому періоді лікування виконують масаж відповідних м'язів, у відновлювальному призначають лікувальну гімнастику [21].

Фармакотерапія передбачає приймання анагетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, протинабрякових, вазоактивних, антигістамінних, метаболічних засобів, міорелаксантів, вітамінів групи В. У деяких випадках при виражених больових синдромах, що супроводжуються депресивними розладами, показано введення транквілізаторів або антидепресантів; у разі приєднання вегетативно-судинних реакцій – спазмолітиків. Дієвий результат забезпечує трансдермальний метод [22].

Історія розвитку мануальної терапії починається з часів Гіппократа. Вичерпне сучасне наукове обґрунтування мануальна терапія отримала у працях К. Lewit, який розробив теорію функціональної блокади ХРС внаслідок подразнення чутливих нервових закінчень у суглобах, м'язах, зв'язках, тканинах, а також розвитку патологічних функціональних і морфологічних порушень, що оточують суглоби. Тому лікувальна дія мануальної терапії пов'язана з нейрорефлекторними реакціями на різних рівнях нервової системи, що забезпечують усунення різних патологічних станів і відновлення порушених функціональних зв'язків в опорно-руховій системі.

Теоретичними передумовами для мануальної терапії є уявлення про ХРС як анатомо-функціональну одиницю хребта, що включає два суміжні хребці зі з'єднанням міжхребцевим диском, міжхребцевими суглобами, зв'язками, м'язами і нервовими структурами, що їх забезпечують.

Нині у практику активно впроваджують м'якотканініні техніки мануальної терапії. Ці методики завдяки м'якому режиму дають змогу уникнути травмування і мінімізувати побічні ефекти [23].

Ефективність мануальної терапії визначається не тільки механічним впливом на дегенеративно змінені тканини, але й рефлекторною дією, що призводить до регресу больового компонента, нормалізації венозного відтоку, усунення патобіомеханічних змін. При цьому суттєвого впливу на етіопатогенетичні фактори розвитку дегенеративно-дистрофічних процесів у ХРС мануальна терапія не має.

Методи мануальної терапії широко й успішно використовують під час лікування больових синдромів різної етіології. Поширеними є хіропрактичні методи впливу, що ґрунтуються на коротких важелях із застосуванням сили. Більшість дослідників рекомендують для корекції патобіомеханічних змін застосовувати атравматичні нейром'язові методики, дія яких ґрунтується на використанні сегментарних і полісегментарних рефлексів. Мануальна терапія – основний метод у відновлювальній терапії вертеброгенних больових синдромів, що дає змогу запобігти дебюту захворювання, значно знизити частоту й тяжкість загострень, підвищити рівень загального та професійного здоров'я [24].

У кількох працях на підставі даних клініко-інструментального дослідження та комп'ютерного нейрометамерного аналізу показано ефективність методик сегментарного позиціонування (техніка уніполярного релізу в структурі системи стрейн – контрстрейн або техніка напруження й антинапруження) та ортобіомії

(стимуляція механізмів автокорекції тіла) під час лікування пацієнтів із дорсалгіями [25].

У доступній науковій літературі рідко трапляються вказівки щодо використання мануальної терапії під час лікування больових синдромів грудної клітки, включаючи стани з реберними дисфункціями. Дослідження здебільшого стосувалися терапії больових синдромів, що пов'язані з функціональними блоками ХРС, м'язовими дисфункціями, міофасціальною тригерною точкою, вісцеральними дисфункціями, неоптимальним руховим стереотипом [26].

Одна з основних проблем знеболування – безпека його застосування, що особливо важливо для осіб похилого віку, а також за наявності супутньої патології та алергічних реакцій. Значного поширення під час лікування спондилогенних захворювань набула рефлексотерапія. В останні десятиліття в терапії неврологічних проявів вертеброгенних захворювань досить широко використовують методи рефлексотерапії, що дають змогу активізувати основні механізми антиноцицептивної системи, та методи мануальної терапії, які сприяють усуненню різних патологічних станів і відновленню порушених функціональних зв'язків в опорно-руховій системі [27].

Корпоральна голкотерапія, аурикулотерапія, мікроголкутерапія мають антиноцицептивну дію переважно через опіоїдний, меншою мірою – через серотонінергічні механізми. Показано, що в основі дії голкотерапії – нейрофізіологічні саногенетичні механізми, що реалізуються на різних рівнях ієрархічної організації нервової системи, починаючи від рецепторного апарату до кори головного мозку. Принципового значення при цьому набуває існування двох систем, що беруть участь у реалізації антиноцицептивної дії: системи короточасного реагування, пов'язаної з опіоїдними рецепторами нейронів, і системи віддаленого реагування, що формується при пролонгованій голкотерапії [28].

За минулі роки можливості рефлексотерапевтичних методів розширилися, передбачають використання не тільки корпоральної голкотерапії, але й мікроголкутерапії, аурикулотерапії тощо. Отже, різноманітність методів рефлексотерапії дає змогу безмедикаментозно активізувати основні механізми антиноцицептивної системи, сприяє прискоренню саногенетичних реакцій і забезпечує найповнішу мобілізацію захисних сил організму [29].

Отже, біль у грудному відділі хребта може бути різної етіології, мати різний патогенез, клінічні особливості, і тому необхідні різні методи лікування. Необхідність пошуку нових методів лікування, вивчення цієї проблеми актуальні не тільки з позицій вертебро-неврологічних порушень, але й у зв'язку з наявністю вертебро-вісцеральної патології, коли визначають взаємне загострення та посилення прогресування патологічних процесів як власне остеохондрозу хребта, так і супутньої патології внутрішніх органів. Для лікаря-практика актуальними залишаються проблеми ведення пацієнтів із болями в спині, у ділянці серця, зумовлені остеохондрозом грудного відділу хребта. Оскільки по допомогу звертаються до лікарів різних спеці-

альностей (неврологів, терапевтів, мануальних терапевтів, рефлексотерапевтів, лікарів лікувальної фізкультури), то пацієнтам із цією патологією можна надати допомогу, об'єднавши зусилля. Кожен пацієнт є унікальним і потребує уважного огляду, ретельного обстеження та індивідуального підходу до вибору тактики лікування [30].

Отже, у фаховій літературі описано чималий досвід лікування больових синдромів. Водночас системний підхід до вивчення болю, недостатня результативність методів сприяють пошуку актуальних лікувальних способів, що поєднують різні патогенетичні механізми. Сучасним і перспективним методом є мануальна терапія. Втім, недостатньо розробленими залишаються методи мануальної діагностики та лікування вертеброгенних торакалгій у пацієнтів із дегенеративно-дистрофічною патологією грудного відділу хребта.

## Висновки

1. Результати оцінювання ефективності лікування пацієнтів із груп дослідження до та після реабілітаційних заходів згідно з візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) для вимірювання інтенсивності болю, шкалою PainDETECT та LANSS для скринінгу компонентів невропатичного болю в осіб із хронічним болем, опитувальником якості життя Роланда–Морріса та EQ-5D (EQ-5D-3L) свідчать про статистично достовірну міжгрупову різницю ( $p < 0,05$ ) з вищою якістю життя та меншою інтенсивністю больових проявів у пацієнтів 2 групи, яким проведено додаткові сеанси постізометричної та постреципрокної релаксації м'язів, застосовано техніки мобілізації, оригінальні методики кінезіотерапії, порівняно з пацієнтами 1 групи із базовим комплексом реабілітації, яка передбачала медикаментозне лікування, масаж, персоніфіковані комплекси терапевтичних вправ, фізичні методи лікування.

2. За результатами кореляційного аналізу за Спірменом, у пацієнтів із хронічною торакалгією прогресування ознак порушень психічної сфери прямопропорційно асоціюється з інтенсивністю проявів міофасціального синдрому внаслідок дегенеративно-дистрофічного захворювання грудного відділу хребта. Про це свідчить наявність статистично достовірних взаємозв'язків між показниками за шкалою тривоги Спілбергера та депресії Монтгомері–Асберга, з одного боку, та інтегральним показником кумулятивного торакального вертебро-механічного індексу – з іншого ( $R_s = +0,69$  та  $+0,78$ ,  $p < 0,01$  для всіх випадків), підтверджуючи важливий патогенетичний зв'язок між цими патологічними процесами. Це вказує на доцільність реабілітаційних заходів за загальноприйнятими (А. Stoddard, К. Lewit) та авторськими оптимізованими методиками для зменшення тривожно-депресивних розладів і нормалізації психічного стану загалом.

3. За критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів із клінічними проявами дегенеративно-дистрофічного захворювання грудного відділу хребта в групі порівняння значення п'ятикомпонентної системи EuroQOL-5D понад 4 бали реєстрували достовірно частіше ( $\chi^2 = 11,63$ ,  $p < 0,01$ ).

4. На фоні курсового лікування понад 90 % пацієнтів із клінічними проявами ДДПХ на грудному рівні досягли вірогідних позитивних результатів (достовірне зменшення больового синдрому, збільшився обсяг рухів у блокованих ХРС, покращилися показники якості життя).

5. Використання розроблених модифікованих кінезіотерапевтичних комплексів у післягострому й тривалому реабілітаційних періодах у пацієнтів із ДДПХ грудного відділу хребта мало виражений клінічний ефект, тому доцільним є його впровадження в медичну практику.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні розробки та впровадження комплексної програми реабілітації пацієнтів, беручи до уваги клініко-діагностичні особливості перебігу вертеброгенних торакалгій на фоні дегенеративно-дистрофічної патології грудного відділу хребта.

## Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Корекція функціонального стану організму пацієнтів засобами медичної реабілітації, фізичної терапії та ерготерапії», державний реєстраційний № 0123U101321 (2023–2028 рр.).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Марамуха Є. І., аспірант каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0009-0005-9868-8388

## Information about the author:

Maramukha Ye. I., Postgraduate Student of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JW, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. *Lancet*. 2021;398(10294):78-92. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00733-9)
2. Corp N, Mansell G, Stynes S, Wynne-Jones G, Morsø L, Hill JC, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021;25(2):275-95. doi: [10.1002/ejp.1679](https://doi.org/10.1002/ejp.1679)
3. Hlaing SS, Puntumetakul R, Khine EE, Boucaut R. Effects of core stabilization exercise and strengthening exercise on proprioception, balance, muscle thickness and pain related outcomes in patients with subacute nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):998. doi: [10.1186/s12891-021-04858-6](https://doi.org/10.1186/s12891-021-04858-6)
4. Kabeer AS, Osmani HT, Patel J, Robinson P, Ahmed N. The adult with low back pain: causes, diagnosis, imaging features and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2023;84(10):1-9. doi: [10.12968/hmed.2023.0063](https://doi.org/10.12968/hmed.2023.0063)
5. Lara-Palomo IC, Gil-Martínez E, Antequera-Soler E, Castro-Sánchez AM, Fernández-Sánchez M, García-López H. Electrical dry needling versus conventional physiotherapy in the treatment of active and latent myofascial trigger points in patients with nonspecific chronic low back pain. *Trials*. 2022;23(1):238. doi: [10.1186/s13063-022-06179-y](https://doi.org/10.1186/s13063-022-06179-y)
6. Gibbs D, McGahan BG, Ropper AE, Xu DS. Back Pain: Differential Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023;41(1):61-76. doi: [10.1016/j.ncl.2022.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.07.002)



7. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):208. doi: [10.3390/ijms24010208](https://doi.org/10.3390/ijms24010208)
8. O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Sullivan K, Lin I, Bunzli S, Wernli K, et al. Back to basics: 10 facts every person should know about back pain. *Br J Sports Med.* 2020;54(12):698-9. doi: [10.1136/bjsports-2019-101611](https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101611)
9. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Malmivaara A, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD009790. doi: [10.1002/14651858.CD009790.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009790.pub2)
10. Penchev R, Scheuring RA, Soto AT, Miletich DM, Kerstman E, Cohen SP. Back Pain in Outer Space. *Anesthesiology.* 2021;135(3):384-95. doi: [10.1097/ALN.0000000000003812](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003812)
11. Mescouto K, Olson RE, Hodges PW, Setchell J. A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: time for a new approach?. *Disabil Rehabil.* 2022;44(13):3270-84. doi: [10.1080/09638288.2020.1851783](https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1851783)
12. Kongsted A, Ris I, Kjaer P, Hartvigsen J. Self-management at the core of back pain care: 10 key points for clinicians. *Braz J Phys Ther.* 2021;25(4):396-406. doi: [10.1016/j.bjpt.2021.05.002](https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2021.05.002)
13. Maschke M, Diener HC. Chronische Rückenschmerzen [Chronic Back Pain]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2023;91(7-08):326-39. doi: [10.1055/a-2055-5322](https://doi.org/10.1055/a-2055-5322)
14. Ross R, Han J, Slover J. Chronic Lower Back Pain in Weight Lifters: Epidemiology, Evaluation, and Management. *JBJS Rev.* 2023;11(6):e22.00228. doi: [10.2106/JBJS.RVW.22.00228](https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.22.00228)
15. Caggiari G, Talesa GR, Toro G, Jannelli E, Monteleone G, Puddu L. What type of mattress should be chosen to avoid back pain and improve sleep quality? Review of the literature. *J Orthop Traumatol.* 2021;22(1):51. doi: [10.1186/s10195-021-00616-5](https://doi.org/10.1186/s10195-021-00616-5)
16. Ríos-León M, Taylor J, Segura-Fragoso A, Barriga-Martín A. Usefulness of the DN4, S-LANSS, and painDETECT screening questionnaires to detect the neuropathic pain components in people with acute whiplash-associated disorders: a cross-sectional study. *Pain Med.* 2024;25(5):344-51. doi: [10.1093/pm/pnad165](https://doi.org/10.1093/pm/pnad165)
17. Takada C, Kim K, Kokubo R, Ideguchi M, Mihara R, Koketsu K, et al. Reliability of PainDETECT for Evaluating Low Back Pain Caused by Cluneal Nerve Entrapment. *J Nippon Med Sch.* 2024;91(3):328-32. doi: [10.1272/jnms.JNMS.2024\\_91-312](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2024_91-312)
18. Cheng LJ, Pan T, Chen LA, Cheng JY, Mulhern B, Devlin N, et al. The Ceiling Effects of EQ-5D-3L and 5L in General Population Health Surveys: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health.* 2024;27(7):986-97. doi: [10.1016/j.jval.2024.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.02.018)
19. Garratt AM, Engen K, Kjeldberg IR, Nordvik JE, Ringheim I, Westskogen L, et al. Use of EQ-5D-5L for Assessing Patient-Reported Outcomes in a National Register for Specialized Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2024;105(1):40-8. doi: [10.1016/j.apmr.2023.04.026](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.04.026)
20. Cahueque M, Ardebol J, Armas J, Azmitia E. Dolor sacroilíaco: diagnóstico y tratamiento [Sacroiliac pain: diagnosis and treatment]. *Acta Ortop Mex.* 2021;35(1):85-91.
21. Sipaviciene S, Kliziene I. Effect of different exercise programs on non-specific chronic low back pain and disability in people who perform sedentary work. *Clin Biomech (Bristol).* 2020;73:17-27. doi: [10.1016/j.clinbiomech.2019.12.028](https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.12.028)
22. Wirth B, Schweinhardt P. Personalized assessment and management of non-specific low back pain. *Eur J Pain.* 2024;28(2):181-98. doi: [10.1002/ejp.2190](https://doi.org/10.1002/ejp.2190)
23. Carman MJ. CE: Assessing Back Pain in Patients Presenting to the ED. *Am J Nurs.* 2021;121(7):26-30. doi: [10.1097/01.NAJ.0000756520.85864.c0](https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000756520.85864.c0)
24. Passalent L, Inman RD, Haroon N. Nonspecific Low Back Pain. *N Engl J Med.* 2022;387(5):478-9. doi: [10.1056/NEJMc2207597](https://doi.org/10.1056/NEJMc2207597)
25. Vemuri A, Goto KK. Osteopathic Manipulative Treatment: Counterstrain/FPR Procedure – Thoracic Vertebrae. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 19, 2022.*
26. Carassiti M, Pascarella G, Strumia A, et al. Epidural Steroid Injections for Low Back Pain: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19(1):231. doi: [10.3390/ijerph19010231](https://doi.org/10.3390/ijerph19010231)
27. Braunschweig R, Janka R, Spahn G, Tiemann A. Rückenschmerz: Aktuelle Entwicklungen und Leitlinien [Back pain: State of the art and guidelines]. *Radiologe.* 2020;60(2):123-31. doi: [10.1007/s00117-019-00623-y](https://doi.org/10.1007/s00117-019-00623-y)
28. Alizadeh R, Sharifzadeh SR. Pathogenesis, etiology and treatment of failed back surgery syndrome. *Neurochirurgie.* 2022;68(4):426-31. doi: [10.1016/j.neuchi.2021.09.005](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.09.005)
29. Manigold T, Gantschnig BE, Streitberger K. Multiprofessioneller Behandlungsansatz bei chronischen Rückenschmerzen [Multiprofessional treatment approach in chronic back pain]. *Z Rheumatol.* 2023;82(1):31-7. German. doi: [10.1007/s00393-022-01258-6](https://doi.org/10.1007/s00393-022-01258-6)
30. Schwill C. Rückenschmerzen in der Hausarztpraxis: Der spezifische Rückenschmerz [Back pain in the primary care setting: Specific back pain]. *Internist (Berl).* 2021;62(1):34-46. German. doi: [10.1007/s00108-020-00919-5](https://doi.org/10.1007/s00108-020-00919-5)



# Гармонізація фармацевтичного законодавства Європейського Союзу та країн-членів у контексті юридичної відповідальності: проблемні аспекти співвідношення та перспективи розвитку

О. Г. Алексєєв \*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Проблематика юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері є однією з ключових тем сучасного правового регулювання охорони здоров'я. У країнах Європейського Союзу (ЄС), де фармацевтична галузь досягла високого рівня розвитку, це питання набуває особливої актуальності.

**Мета роботи** – встановити основні проблемні аспекти гармонізації фармацевтичного права ЄС із національними галузевими законодавствами, проаналізувати приклади правозастосування та досвід ЄС.

**Результати.** Показано, що рівень узгодженості законодавства недостатній. У результаті аналізу встановлено: розбіжності між національними законодавствами окремих країн та європейськими регламентами спричиняють істотні труднощі під час впровадження єдиних стандартів якості лікарських засобів. Це ускладнює ефективну боротьбу з фальсифікацією ліків і забезпечення прозорості фармацевтичного ринку. Наголошено на ролі юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері, що виконує важливу регуляторну функцію, сприяючи захисту прав пацієнтів і забезпеченню справедливості у разі порушення норм. Проте рівень її реалізації значною мірою залежить від гармонізації законодавчої бази та чітких механізмів притягнення до відповідальності. Підтверджено, що гармонізація національного законодавства з європейськими нормами (зокрема, Директивою 2011/62/ЄС та Регламентом 2016/161) є необхідною умовою підвищення ефективності контролю за обігом лікарських засобів. Особливе значення має впровадження систем верифікації препаратів, обов'язкового маркування та цифрових інструментів відстеження.

**Висновки.** Ключовою умовою забезпечення ефективного контролю за обігом лікарських засобів та захисту прав пацієнтів є гармонізація національного та європейського законодавства у фармацевтичній сфері. Посилення юридичної відповідальності, впровадження цифрових інструментів та узгодження правових норм сприятимуть боротьбі з фальсифікацією ліків і створенню прозорого ринку.

**Ключові слова:** фармацевтична діяльність, кримінальна відповідальність, фармацевтичний працівник, європейське фармацевтичне законодавство, відповідальність фармацевтів.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 106-113**

## Harmonization of pharmaceutical legislation of the European Union and its member states in the context of legal liability: problematic aspects of the relationship and development prospects

O. H. Aleksiev

The issue of legal liability in the pharmaceutical sector is one of the key topics of modern legal regulation of healthcare. In the countries of the European Union (EU), where the pharmaceutical industry has reached a high level of development, this issue is becoming particularly relevant.

**The aim of the work** is to establish the main problematic aspects of harmonizing EU pharmaceutical law with national sectoral legislation. To analyze examples of law enforcement and the experience of the EU.

**Results.** The insufficient level of legislative coherence is proven. The analysis showed that discrepancies between the national legislation of individual countries and European regulations create significant challenges in implementing uniform quality standards for medicines. This complicates the effective fight against drug falsification and ensuring transparency of the pharmaceutical market. The role of legal liability is emphasized. Legal liability in the pharmaceutical sector performs an important regulatory function, contributing to the protection of patients' rights and ensuring justice in cases of violation of norms. However, the level of its implementation largely depends on the harmonization of the legislative framework and clear mechanisms for bringing it to justice. It has been confirmed that the harmonization of national legislation with European standards (in particular Directive 2011/62/EU and Regulation 2016/161) is a necessary condition for increasing the effectiveness of control over the circulation of medicinal products. The implementation of drug verification systems, mandatory labeling and digital tracking tools is of particular significance.

### ARTICLE INFO



UDC 615.1:614.27]:343.222:061.1ЄС  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.320860](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.320860)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):106-113**

**Keywords:** pharmaceutical activity, criminal liability, pharmacists, European pharmacy legislation, pharmacists' liability.

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

Received: 18.12.2024 // Revised: 16.01.2025 // Accepted: 22.01.2025



**Conclusions.** Harmonization of national and European legislation in the pharmaceutical sector is a key condition for ensuring effective control over the circulation of medicinal products and protecting patients' rights. Strengthening legal responsibility, the implementation of digital tools and the harmonization of legal norms will contribute to the fight against the falsification of medicines and the creation of a transparent market.

**Keywords:** pharmaceutical activity, criminal liability, pharmacists, European pharmacy legislation, pharmacists' liability.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.** 2025;18(1):106-113

Фармацевтична діяльність відіграє ключову роль у забезпеченні охорони здоров'я населення, оскільки вона пов'язана з розробленням, виробництвом, розподілом і контролем лікарських засобів (ЛЗ). Це складний процес, що включає всі етапи, починаючи від дослідження нових молекул і закінчуючи постачанням готових препаратів до пацієнтів.

Лікарські засоби – основний інструмент лікування більшості захворювань, профілактики інфекцій і підтримання здоров'я, і від їхньої якості, ефективності й безпеки залежить здоров'я та життя людей.

Крім того, фармацевтична галузь забезпечує доступність необхідних ліків, що є важливим фактором для контролю епідемії, лікування хронічних хвороб і реагування на надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я. Тому правове регулювання та стандартизація діяльності цієї сфери є критично важливими для запобігання таким ризикам, як неякісні ліки, фальсифікація препаратів або недобросовісна маркетингова діяльність.

Фармацевтична діяльність має також важливе соціально-економічне значення, адже розвиток цієї галузі сприяє створенню робочих місць, інноваціям у медицині та забезпеченню економічної стабільності через розвиток ринків лікарських засобів. У глобалізованому світі ця галузь є невід'ємною складовою міжнародного співробітництва, оскільки постійно зростає потреба в гармонізації стандартів, обміні технологіями та забезпеченні доступу до ліків у країнах із різними рівнями розвитку.

Отже, фармацевтична діяльність не лише задовольняє базову потребу суспільства в лікарських засобах, але й є основою для формування здорового суспільства, довголіття й благополуччя населення. Її значення виходить далеко за межі медицини, оскільки включає широкий спектр етичних, економічних і соціальних питань, які впливають на життя кожної людини.

Роль правового регулювання у забезпеченні якості та безпеки лікарських засобів є надзвичайно важливою, оскільки воно створює систему гарантій для захисту здоров'я населення. Фармацевтичне законодавство встановлює стандарти та визначає вимоги для всіх етапів обігу лікарських засобів: від дослідження і розробки до виробництва, розподілу, реалізації та моніторингу використання. По-перше, нормативно-правові акти визначають критерії якості лікарських засобів, включаючи їхній склад, стабільність, чистоту та відповідність технічним регламентам. Це спрямовано на те, щоб усі ліки, які потрапляють на ринок, були безпечними, ефективними та відповідали найвищим стандартам. Наприклад, у країнах ЄС такі вимоги регулюють директиви та регламенти, які контролює Європейське агентство з лікарських засобів

(EMA). По-друге, галузеве законодавство зобов'язує фармацевтичні компанії проходити процедуру ліцензування й сертифікації. Це означає, що перед тим, як новий препарат з'явиться на ринку, він має пройти клінічні випробування та отримати дозвіл від компетентних органів. Такий процес мінімізує ризики для пацієнтів, пов'язані з використанням ліків із невивченими побічними ефектами чи низькою ефективністю. По-третє, правові механізми регулюють моніторинг і постмаркетинговий нагляд за лікарськими засобами. Завдяки системам фармаконагляду збирають інформацію про побічні ефекти та інші несприятливі реакції, що дає змогу оперативно реагувати в разі виявлення небезпечних ліків і вилучати їх з обігу.

Окремо варто наголосити на ролі правового регулювання у боротьбі з фальсифікованими та неякісними лікарськими засобами. Норми права встановлюють суворі покарання за підробку ліків, а також регулюють порядок перевірок і контролю на всіх етапах виробничого циклу та дистрибуції.

Фармацевтичне законодавство також забезпечує прозорість і етичність діяльності фармацевтичних компаній. Наприклад, у багатьох країнах обмежено агресивні маркетингові практики, що можуть вводити споживачів в оману, та встановлено правила доступності життєво важливих препаратів.

Отже, правове регулювання здійснює ключову функцію у створенні системи захисту пацієнтів, забезпеченні ефективності та безпеки ліків, а також підтриманні довіри суспільства до фармацевтичної галузі. Воно не лише визначає стандарти, але й гарантує їх виконання через механізми контролю, відповідальності та санкцій.

Проблематика юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері є однією з ключових тем сучасного правового регулювання охорони здоров'я. У країнах Європейського Союзу, де фармацевтична галузь досягла високого рівня розвитку, це питання набуває особливої актуальності. Особливими маркерами у цьому аспекті є глобалізація, що продовжується, та впровадження новітніх медичних технологій, тому юридична відповідальність у сфері фармацевтичного забезпечення передбачає досягнення балансу між правами пацієнтів, комерційними інтересами фармацевтичних компаній і вимогами державного регулювання.

Водночас інститут юридичної відповідальності у фармацевтичному секторі ЄС має низку проблемних питань, вирішення яких сприятиме підвищенню рівня захисту прав пацієнтів, покращенню прозорості діяльності фармацевтичних компаній і посиленню державного контролю за якістю та безпекою лікарських засобів. Крім того, це також стимулює розроблення ефективніших регуляторних механізмів, спрямованих на запобігання

ризикам, пов'язаним із недобросовісними практиками, і вдосконалення системи відповідальності за шкоду, завдану пацієнтам через неякісні ліки чи медичні помилки.

Вважаємо, що однією з головних проблем є складність гармонізації правових норм у межах ЄС. Кожна держава – член ЄС має власне законодавство, що адаптується до загальноєвропейських директив і регламентів. Проте різниця в підходах до визначення юридичної відповідальності за порушення у фармацевтичній діяльності створює правову невизначеність, особливо в трансграничних випадках. Другою проблемою є недосконалість механізмів контролю за дотриманням стандартів якості та безпеки лікарських засобів. Незважаючи на те, що є чіткі регламенти, як-от Регламент (ЄС) № 726/2004, недобросовісні виробники або дистриб'ютори іноді ухиляються від відповідальності через прогалини в системі нагляду. Це стосується, зокрема, питань фальсифікації ліків, неправильного маркування чи неналежного зберігання препаратів. Ще одне проблемне питання – складність встановлення причинно-наслідкового зв'язку між дією лікарського засобу та шкодою, заподіяною здоров'ю пацієнта. Цей аспект є критично важливим у випадках цивільної відповідальності, коли пацієнти вимагають компенсації за шкоду, спричинену побічними ефектами або дефектами препарату. Такі процеси часто затягуються через необхідність складних експертиз і доведення вини.

Кримінальна відповідальність також викликає дискусії, особливо щодо порушень, які мають міжнародний характер, наприклад, щодо контрабанди чи незаконного виробництва ліків. Правоохоронним органам часто бракує інструментів для ефективного розслідування таких злочинів у масштабах ЄС. Складним викликом є також відповідальність за недбалість під час клінічних випробувань, коли порушення процедур може спричинити істотні ризики для учасників досліджень. Це питання ускладнене й відмінностями щодо регулювання клінічних випробувань у країнах – членах ЄС.

Отже, проблематика юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері в країнах ЄС охоплює широкий спектр питань, що стосуються і нормативної гармонізації, і практичних аспектів правозастосування. Доцільним є продовження вдосконалення законодавства, посилення контролю та міжнародного співробітництва для забезпечення балансу між розвитком галузі та захистом прав пацієнтів. Наведені факти обґрунтовують актуальність дослідження.

## Мета роботи

Встановити основні проблемні аспекти гармонізації фармацевтичного права ЄС із національними галузевими законодавствами, проаналізувати приклади правозастосування та досвід ЄС.

## Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження використано загальнонаукові та спеціальні методи, що дали змогу здійснити комплекс-

ний аналіз гармонізації фармацевтичного права ЄС із національними законодавствами. Здійснили аналіз нормативно-правової бази, що передбачав детальне вивчення директив ЄС, як-от Директиви 2001/83/ЄС, яка регулює лікарські засоби для людини, та Регламенту (ЄС) № 726/2004 щодо централізованої процедури реєстрації лікарських засобів. Цей метод дав змогу встановити основні положення, що мають бути адаптовані на національному рівні, та виявити проблеми, що виникають у процесі гармонізації. Крім того, під час дослідження галузевої законодавчої бази країн ЄС також використали методи синтезу й узагальнення. Внаслідок цього виокремлено практичні аспекти імплементації директив і регламентів на національному рівні, зокрема проблеми, пов'язані з доступом до ринку та регуляторними колізіями.

У процесі дослідження опрацьовано джерела фахової інформації, з-поміж них – директиви та регламенти ЄС, нормативно-правові акти окремих країн-членів, офіційні звіти та рекомендації Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), а також наукові статті та монографії, присвячені фармацевтичному праву. Критерії відбору матеріалів включали: належність документів до фармацевтичного законодавства ЄС (наприклад, директиви та регламенти, що регулюють лікарські засоби, клінічні дослідження, фармакогляд); оприлюднення даних у наукових журналах із високим імпаکت-фактором, переважно за останні 10 років. Критерії виключення (відхилення) – невідповідність галузі фармацевтичного права (наприклад, регламенти інших секторів); повторення, дублювання уже відомих даних без додавання нових відомостей щодо гармонізації; орієнтація лише на внутрішнє регулювання країн, які не є членами ЄС.

## Результати

Нормативно-правова база фармацевтичної діяльності в Європейському Союзі є ключовим елементом для забезпечення належного функціонування фармацевтичного ринку, захисту здоров'я пацієнтів і забезпечення доступу до якісних і безпечних лікарських засобів. Основні регуляторні документи ЄС: Регламент (ЄС) № 726/2004 [1], Директива 2001/83/ЄС [2] та Регламент (ЄС) № 536/2014 [3] – закладають фундамент для функціонування галузі, зосереджуючи увагу на ліцензуванні, обігу лікарських засобів і здійсненні клінічних випробувань.

Регламент (ЄС) № 726/2004 – базовий документ, що визначає процедури ліцензування лікарських засобів у межах ЄС. Він створює єдину централізовану систему, що дає змогу отримувати дозвіл на обіг лікарських засобів на всій території ЄС через Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА). Такий підхід не лише спрощує доступ до ринку для фармацевтичних компаній, але й гарантує однакові високі стандарти оцінювання ефективності та безпеки ліків для всіх держав-членів. Проте централізована система має певні виклики, як-от тривалість процесу оцінювання та значні витрати для виробників, що можуть створювати бар'єри для малих і середніх

підприємств. Як зазначено у праці Н. Р. Scheepers et al., Регламент встановлює процедуру отримання дозволу на продаж певних типів лікарських засобів. Кожен дозвіл на продаж, виданий у результаті такої процедури, є дійсним на всій території ЄС [4].

Директива 2001/83/ЄС встановлює загальні правила обігу лікарських засобів для людини, що є основою регулювання національних систем у кожній державі-члені. Цей «Кодекс спільноти» охоплює всі аспекти, пов'язані з забезпеченням якості, безпеки й ефективності лікарських засобів. Директива також регулює питання щодо маркування, упаковки, реклами та продажу лікарських засобів, встановлюючи чіткі вимоги для захисту прав споживачів.

Зауважимо, що гармонізація норм між державами-членами залишається викликом, оскільки національні системи мають особливості, які можуть ускладнювати реалізацію єдиних правил на практиці.

Регламент (ЄС) № 536/2014 про клінічні випробування є критично важливим для забезпечення належного здійснення досліджень, що передують виведенню лікарських засобів на ринок. Цей документ покликаний поліпшити прозорість і безпеку під час клінічних досліджень, одночасно спрощуючи процедури для дослідників. Введення системи порталу ЄС для подання заявок і звітів про випробування сприяє підвищенню уніфікованості й ефективності процесу. Однак реалізація регламенту ускладнена викликами, що пов'язані з технічними й адміністративними аспектами, а отже необхідна адаптація на рівні національних органів та інфраструктури.

Аналіз цих документів дав змогу визначити основну мету європейських інституцій – прагнення Європейського Союзу створити гармонізовану систему регулювання, що враховує і потреби ринку, й інтереси пацієнтів. Втім, залишаються аспекти, що потребують подальшого вдосконалення, як-от забезпечення більшої гнучкості для невеликих компаній, ефективніше впровадження цифрових рішень у системи регулювання, а також посилення міжнародної співпраці для боротьби з фальсифікацією ліків. Отже, нормативно-правова база фармацевтичної діяльності в ЄС є прикладом збалансованого підходу, але надалі має бути адаптована до викликів сучасного фармацевтичного ринку.

Аналізу проблематики узгодження фармацевтичного права ЄС із національним законодавством країн спільноти має передувати короткий екскурс у загальнотеоретичні особливості гармонізації права ЄС і національних норм. На нашу думку, гармонізація законодавства в Європейському Союзі є ключовим елементом функціонування внутрішнього ринку, що передбачає відповідність національних норм права держав-членів та правових актів ЄС. Згідно з принципом верховенства права ЄС, норми національного законодавства мають відповідати директивам і регламентам Союзу. Погоджуємося із висновками О. Загнітка та Ю. Корчева про те, що гармонізація законодавства необхідна для забезпечення функціонування єдиного ринку ЄС з вільного руху товарів, послуг, капіталу та людей між країнами – членами ЄС [5]. Основна мета

гармонізації, на думку науковців, – вплив на суспільні відносини не тільки безпосередніх членів ЄС, але й інших країн, серед них – Україна та інші держави – кандидати на вступ, Швейцарія (як член Європейської асоціації вільної торгівлі) та Велика Британія.

Головні особливості гармонізації європейського та національного законодавства:

**1. Гнучкість у виконанні директив.** Директиви ЄС, на відміну від регламентів, не мають прямої дії та впроваджуються через національні акти. Кожна держава-член може обирати методи імплементації, враховуючи національні особливості. Так, у сфері фармацевтики Директива 2001/83/ЄС спрямована на гармонізацію правил обігу лікарських засобів, але способи її впровадження можуть різнитися;

**2. Конституційні обмеження.** В окремих країнах гармонізацію обмежують положення конституції. Так, Німеччина дотримується принципу субсидіарності, що дає змогу зберегти національну ідентичність. Цей принцип закріплений у ст. 23 Конституції країни та визначає, що, будуючи об'єднану Європу, Німеччина забезпечує захист основоположних прав, по суті зіставних із цим Основним законом. Для цього Федерація може шляхом ухвалення закону за згодою Бундесрату передавати суверенні права [6]. У Німеччині Федеральний конституційний суд відіграє важливу роль у захисті суверенітету країни, зокрема він може блокувати імплементацію законодавства ЄС, якщо воно суперечить Основному закону. Наприклад, у 2009 році Суд заявив, що хоча Лісабонський договір відповідає Конституції, він не повинен призводити до втрати суттєвої національної автономії у сфері регулювання життєво важливих питань, зокрема щодо охорони здоров'я;

**3. Різниця юридичних традицій.** Гармонізація потребує врахування правових систем країн (романо-германська, англосаксонська), що часто впливає на терміни і методи адаптації. Один із головних аспектів цих розбіжностей – джерела права, адже у романо-германській системі (поширена в більшості країн ЄС, наприклад, Франції, Німеччині, Польщі) основою є кодифіковане право, а пріоритет надано законодавчим актам: конституції, кодексам чи директивам. Наприклад, у Німеччині імплементація Директиви 2001/83/ЄС потребує її адаптації до внутрішнього закону (Arzneimittelgesetz). В англосаксонській системі (Велика Британія, Ірландія до Brexit) домінує прецедентне право, де судові рішення мають більшу вагу, ніж нормативні акти. Це створює виклики під час впровадження директив, що потребують чіткої законодавчої форми.

Наведені особливості гармонізації законодавства ЄС та національних правових систем яскраво виявляються у проблематиці, що пов'язана з різними юридичними традиціями, конституційними обмеженнями та практичними викликами імплементації. Вони визначають специфіку адаптації норм, впливають на ефективність регуляторних процесів і потребують врахування локального правового, соціального й економічного контекстів.



До основних проблемних напрямів гармонізації, що спричиняють низку викликів і проблем, які впливають на ефективність регуляторної системи фармацевтичного сектора ЄС, належать:

**1. Різниця за швидкістю доступу до ліків.** Окремі країни – члени ЄС визначають затримки в доступі до нових лікарських засобів через різні процедури встановлення цін і відшкодування, що часто займають роки після схвалення виходу на ринок. Це створює дисбаланс у доступності інноваційних ліків між країнами Західної та Східної Європи. Ця теза підтверджена у дослідженні *Deadly Prices*, де показано, наскільки недосяжними для тисяч людей у всьому ЄС є критично важливі для життя ліки, що спричинено відмінностями процедури відшкодування, і найбільше від цього потерпають громадяни центральних і східних країн ЄС. Наприклад, Угорщина має доступ лише до 8 із 32 лікарських засобів, які визначені як такі, що мають «значну» додаткову перевагу порівняно зі звичайними методами лікування, тобто можуть продовжити або покращити якість життя хворого. Так, порівняно з Німеччиною та Австрією, громадяни яких мають доступ до усіх 32 видів лікарських найменувань, це дійсно свідчить про важливість проблеми правового регулювання фармацевтичного сектора ЄС [7].

**2. Складність адаптації регуляторних стандартів.** Хоча ЄС встановлює високі стандарти для безпеки й ефективності ліків, їх адаптація до локальних правових систем іноді ускладнена внаслідок дії різних юридичних традицій. Хоча Європейський Союз прагне створити єдині стандарти для забезпечення безпеки та ефективності ліків через такі механізми, як Регламент ЄС про ліки (наприклад, Регламент (ЄС) № 536/2014 для клінічних випробувань), реальна інтеграція цих норм на національному рівні може бути ускладнена численними викликами.

Досліджуючи різноманіття правових систем у країнах як фактор ускладненої адаптації регуляторних стандартів, слід виходити з двох чинних моделей правових систем на території ЄС – федеративної та централізованої. У країнах із федеративною моделлю (Німеччина, Австрія, Бельгія) регулювання часто розподілене між федеральним рівнем та землями. Так, кожна земля може мати власні органи, відповідальні за нагляд за дотриманням правил. Це створює ситуації, коли європейські норми спочатку інтегрують на федеральному рівні, але їх імплементація на рівні земель може бути нерівномірною. Централізовані моделі мають Франція, Швеція, Польща. Такі держави мають більш централізовану систему ухвалення рішень. Це полегшує імплементацію європейських регламентів, але може формувати додаткові внутрішні бюрократичні бар'єри, що пов'язані з узгодженням різних секторів, наприклад, охорони здоров'я та фармацевтики.

До інших проблем, що впливають на ефективність регуляторної політики в країнах ЄС, на нашу думку, належить також залежність від імпорту активних фармацевтичних інгредієнтів. Дійсно, ЄС значною мірою залежить від поставок фармацевтичних інгредієнтів з-за меж Союзу, що створює ризики для стійкості системи постачання.

Крім того, глобальні чинники, як-от пандемія COVID-19, посилюють цю проблему. Зауважимо, що керівництво ЄС розуміє цю проблему та масштаби наслідків, що їх може спричинити для життя та здоров'я громадян ЄС така залежність. Європейський економічний і соціальний комітет запропонував проєкт закону про критичні лікарські засоби. Представляючи законопроект, один із його авторів, Л. Пілавські, наголосив, що є реальна загроза для здоров'я громадян ЄС, яка пов'язана із взаємодією тільки з зовнішніми постачальниками основних фармацевтичних препаратів та їхніх інгредієнтів [8].

Ще одна проблема, пов'язана з діяльністю регуляторних фармацевтичних органів ЄС, – антимікробна резистентність (AMR). У всьому світі визначають поширення стійкості мікробів до антибіотиків, і тому AMR набуває актуальності. Нині, хоча розробляють заходи для стимулювання інновацій у цій сфері, вони все ще недостатні для забезпечення сталого розвитку антибіотиків та їх належного використання. Як зазначено у праці Tang Ka et al., якщо не буде вжито профілактичних заходів, згідно з прогнозом, до 2050 року AMR може потенційно стати лідером 3-поміж причин смертності у світі [9]. Крім того, економічні збитки, пов'язані із AMR до 2050 року можуть сягнути 100 трлн доларів США [10].

Регуляторні органи ЄС розуміють масштаб цієї проблеми та намагаються її запобігти. В опублікованих у 2023 році Рекомендаціях Ради ЄС як один із пріоритетів визначено необхідність постійного заохочення розроблення й доклінічних, клінічних досліджень антибіотиків [11]. Це дійсно дуже важливо, тому погоджуємося з висновками M. Anderson, et al.: високий рівень невдач на ранніх стадіях розробки означає, що такі дослідження не будуть сталими без будь-якої форми державного фінансування [12].

Невирішені питання щодо патентного захисту та інновацій також є проблемним напрямом регуляторної політики у фармацевтичному секторі ЄС. Загалом питання щодо співвідношення патентного права й інновацій у фармацевтичному секторі є досить дискусійним та актуальним. Головна проблема полягає в тому, чи є ті механізми патентного захисту, які застосовують та активно відстоюють фармацевтичні монополісти, рушійною силою розвитку інновацій у фармації. Як свідчить історичний аналіз, виконаний G. Dosi et al., сталі темпи інновацій визначали, коли права інтелектуальної власності були слабкими або взагалі не постулювалися, а прибуток надходив зі строків виконання інноваційних проєктів та додаткових активів, зокрема виробничих потужностей [13]. Пандемія COVID-19 спричинила нову хвилю дискусій. Їхня головна тема – наскільки можливий та чи можливий взагалі розумний баланс між загальнокомерційними правилами патентування і рівня гарантій для галузі, з одного боку, та нормативною базою ЄС, основна мета якої полягає у підтримці суспільних інтересів і захисті прав громадян, зокрема на доступні та якісні лікарські засоби, з іншого. На нашу думку, ця проблема полягає в самій юридичній природі та сутності,

зокрема приватній сутності патентного права та публічного характеру законодавства ЄС.

Нині і в ЄС, і на світових фармацевтичних ринках відбуваються глобальні зміни у цій площині. Загальний світовий попит на лікарські засоби вже в 2017 році сягнув обсягів більше ніж у 1 трлн євро. На цьому фоні визначають істотне переважаючі дженериків і біологічних аналогів лікарських засобів. Європейський Союз, який традиційно є лідером у галузі фармацевтичних досліджень, ризикує втратити ці позиції і цей статус. Реагуючи на такі виклики, у 2018 році Європейська комісія запропонувала поправки до чинного законодавства у сфері інтелектуальної власності у фармацевтиці. Зокрема, запропоновано так звану «відмову від експортного виробництва» у сертифікатах додаткового захисту (SPC). За загальним правилом, додаткові сертифікати розширюють патентний захист ЛЗ, які мають пройти тривалі клінічні дослідження перед отриманням дозволу на маркетинг і реалізацію препарату надалі. Завдяки таким змінам європейські виробники отримують право виробляти дженерики ліків, що захищені SPC, протягом усього терміну дії сертифіката, якщо ця продукція надходитиме тільки на ринки за межами ЄС. На думку авторів змін, така відмова допомагає підтримати новаторську роль Європи у фармацевтичних дослідженнях. Як тоді наголошували заступник голови Європейської комісії Ю. Катайнен і комісар з питань внутрішнього ринку, промисловості та підприємництва Е. Беньковська, така пропозиція встановлює баланс між необхідністю забезпечення привабливості Європи для інноваційних фармацевтичних компаній і терміновістю надання дженерикам і біоаналогам із ЄС можливості конкурувати на світових ринках [14].

Наведені проблемні питання щодо діяльності регуляторних органів ЄС позначаються на функціонуванні інституту юридичної відповідальності і безпосередньо у Союзі, й на рівні національних інституцій. Зазначимо, що в рамках ЄС адміністративна відповідальність має багатоаспектний характер і варіює залежно від сфери регулювання (охорона довкілля, захист конкуренції, охорона здоров'я, ринок фінансових послуг, митне право тощо). Варіативність впливу законодавства на рівень юридичної відповідальності показано у праці К. М. Lybecker та L. Watkins, які довели прямий зв'язок між панівною правовою системою у конкретній країні та рівнем цін на фармацевтичну продукцію. Дослідники дійшли висновку, що різні правові системи оцінюють витрати та прибутки препаратів по-різному, і це призводить до різних оцінок ризику відповідальності, а отже й різних цін. Вищий ризик судових переслідувань у США потенційно спричиняє вищі ціни на фармацевтичну продукцію. Отже, препарати, які вважають більш ризикованими, мають потенційно вищі судові витрати в США, і цим зумовлені вищі ціни на ліки [15].

Один із ключових аспектів – діяльність спеціалізованих органів ЄС, як-от Європейського агентства з лікарських засобів (EMA). Цей орган відіграє визначальну роль у регулюванні фармацевтичного сектора ЄС, включаю-

чи аспекти, пов'язані з юридичною відповідальністю. Цей напрям діяльності EMA включає кілька ключових аспектів:

**1. Контроль якості та безпеки лікарських засобів.** EMA забезпечує експертне оцінювання лікарських препаратів до виходу на ринок. У разі виявлення недоліків або приховування інформації виробниками агентство може ініціювати санкції, включаючи відкликання дозволу на продаж, штрафи та інші регуляторні дії;

**2. Притягнення до відповідальності за дотримання норм GMP (належної виробничої практики).** EMA перевіряє, чи фармацевтичні компанії дотримуються стандартів GMP під час виробництва лікарських засобів. Нині і Європейська комісія, й EMA, і керівництва національних регуляторів обігу лікарських засобів поступово відмовились від тих надзвичайно м'яких і гнучких мір регулювання, що були запроваджені під час пандемії COVID-19. Зокрема, поновлено виїзні перевірки наглядових органів. Такі перевірки здійснюють у будь-який час, і в разі виявлення невідповідності до порушників застосовують заходи впливу на підставі керівництва, що погоджене робочою групою інспекторів GMP/GDP, яке координує EMA. Так, якщо виявлено невідповідності (наприклад, фальсифікація даних або використання небезпечних компонентів), агентство може ініціювати розслідування та сприяти застосуванню адміністративних чи кримінальних санкцій.

Отже, регулювання фармацевтичного законодавства ЄС часто ускладнене такими чинниками, як недостатня гармонізація з національними нормами, неоднозначність правових положень і проблеми їх практичного застосування. Це створює підґрунтя для правопорушень у фармацевтичному секторі, включаючи підробку ліків і незаконний обіг фармацевтичної продукції. Тому виникає необхідність звернутися до практики судової європейської практики, яка у своїх рішеннях формує стандарти оцінювання фармацевтичних злочинів. Вивчення таких кейсів дає змогу зрозуміти, як права невизначеність впливає на боротьбу з фармацевтичними злочинами та формування правозастосовної практики.

Європейське судочинство відіграє ключову роль у визначенні стандартів щодо фармацевтичних правопорушень. Розгляд таких справ часто демонструє, як прогалини у регулюванні на національному рівні стають причиною порушення прав громадян на безпечну та якісну фармацевтичну продукцію. Водночас зауважимо, що недоліки національного законодавства багатьох країн стають підґрунтям для правопорушень у фармацевтичній сфері, і це підтверджує важливість судових рішень у вирішенні цих проблем. У цьому контексті дуже показовим є аналіз операції «Вулкан». Ця операція проведена владою Італії проти злочинного угруповання, яке дотичне до постачання до торгових мереж (передусім Німеччини й інших європейських країн) і фальсифікованих лікарських засобів, і справжніх, але отриманих злочинним шляхом, зокрема внаслідок крадіжок і пограбувань. Підтверджено постачання злочинним угрупованням понад 100 найме-



нувань лікарських засобів у 17 країнах і більше ніж 3000 транзакцій між операторами [16].

Крім позитивного практичного результату операції, зокрема багатьох затримань і конфіскацій, операція *Medicime vs Volcano* мала ще й корисний аналітичний досвід, адже за її підсумками з'ясовано недоліки законодавчих підходів у контексті захисту пацієнтів від фальсифікованої фармацевтичної продукції в Європі. На підставі аналізу діяльності національних регуляторів фармацевтичного ринку та представників правоохоронних органів цих країн (Німеччина, Італія, Бельгія тощо) визначено недосконалість кримінального законодавства щодо фармацевтичних злочинів. Серед негативних аспектів – відсутність спеціалізації у кваліфікації саме фармацевтичних злочинців. Кримінальні звинувачення здебільшого залишаються загальними і не актуальні для конкретних наслідків для громадської охорони здоров'я, що спричинені фальсифікацією ліків. Такі злочини розглядають у рамках від крадіжки товарів або поводження з краденими товарами до діяльності злочинного співтовариства, яке нині може бути покаране тільки відповідно до положень про мафіозні співтовариства (Італія) або за змову (Велика Британія), і в більшості нормативних баз не взято до уваги, що повторне введення вкрадених ліків на ринки становить набагато більший ризик для пацієнтів, ніж звичайні крадіжки.

Так само санкції за виробництво незаконних лікарських засобів або за маніпулювання справжніми ліками, хоча й охоплені більшістю кримінальних кодексів, але часто кваліфікують як порушення товарного знака. Це суперечить положенням Конвенції *MEDICRIME*, що передбачає прями звинувачення завдяки спрямованості на потенційний ризик для пацієнтів [16].

## Обговорення

Не можна стверджувати, що керівні інституції ЄС не намагаються вдосконалювати законодавчий вплив на боротьбу з фальсифікацією лікарських засобів, адже такі підробки є істотною загрозою для здоров'я пацієнтів і стабільності фармацевтичного ринку. Ключовим законодавчим актом у цій сфері є Директива 2011/62/ЄС (так звана *Falsified Medicines Directive, FMD*), яка набула чинності у 2011 році. Вона вводить обов'язкову вимогу щодо захисних елементів на упаковках лікарських засобів (наприклад, унікальні ідентифікатори та засоби захисту від несанкціонованого відкриття), а також передбачає створення європейської системи верифікації ліків (*European Medicines Verification System, EMVS*). У цій Директиві постульовано вимогу до країн ЄС ввести ефективні й адекватні санкції за фальсифікацію ЛЗ та дії, пов'язані з порушенням правил обігу активних та допоміжних речовин. Так, у 2018 році фахівці Європейської Комісії подали Європейській раді та уряду звіт, у якому наведено огляд санкцій, запроваджених у різних країнах ЄС, а також проаналізовано ефективність і якість їхнього впливу на запобігання порушенням обігу ЛЗ на національних рівнях. За підсумками аналізу національних законодавчих

актів автори звіту дійшли висновку, що, незважаючи на певні кроки щодо гармонізації законодавства країн ЄС щодо фармацевтичних правопорушень, відбувається вона неоднорідно, і це істотно ускладнює захист загальноєвропейського ринку ЛЗ і його громадян [17].

Аналіз ефективності фармацевтичного законодавства, здійснений у 2024 році, показав: незважаючи на значні зусилля, яких докладають відповідні європейські органи (як-от створення та посилення ролі ЕМА), проблематика узгодженості національних законодавчих актів щодо обігу та, зокрема, відповідальності у сфері обігу ЛЗ залишається вкрай актуальною [18]. Цікавими у цій аналітичній доробці є протилежні позиції респондентів щодо ефективності й узгодженості фармацевтичного законодавства. Так, представники фармацевтичної промисловості визначили рівень узгодженості як дуже високий, а представники фармацевтичної науки наголошували, що немає синергії між національними та загальноєвропейським законодавством у цьому напрямі [18].

## Висновки

1. Гармонізація фармацевтичного законодавства країн ЄС залишається надзвичайно важливою складовою сучасного правового регулювання охорони здоров'я, особливо в умовах глобалізації та стрімкого впровадження новітніх медичних технологій.

2. Для досягнення балансу між правами пацієнтів, комерційними інтересами фармацевтичних компаній і вимогами державного регулювання необхідно вдосконалювати механізми правового контролю, посилювати прозорість діяльності компаній, а також забезпечувати ефективну взаємодію між державними органами та приватним сектором.

3. Наступні кроки з підвищення ефективності фармацевтичного законодавства передбачають здатність реагування на сучасні технологічні розробки, підвищення рівня цифровізації фармацевтичного контролю тощо.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні досвіду законодавчого регулювання інституту юридичної відповідальності за порушення фармацевтичного законодавства країн, що не входять до ЄС, зокрема США та Великої Британії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Алексєєв О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4947-4998

## Information about the author:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance). Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg\\_2004\\_726\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg_2004_726_en_0.pdf)
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L 2001;31167-128. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>
3. Regulation EU No 536/2014 of the European Parliament and of The Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. April 16, 2014. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf)
4. Scheepers HP, Langedijk J, Neerup Handlos V, Walser S, Schutjens MH, Neef C. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(4):224-9. doi: [10.1136/ejhpharm-2016-001016](https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001016)
5. Zahnitok O, Kiurchev Y. Harmonizatsiia zakonodavstva Ukrainy yak umova chlenstva v YeS: prohres i perspektyvy [Harmonization of Ukrainian legislation as a condition for EU membership: progress and prospects]. *Yurydychna hazeta.* 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 8]. Ukrainian. Available from: <https://jur-gazeta.com/publications/practice/inshe/garmonizaciya-zakonodavstva-ukrayini-yak-umova-chlenstva-v-es-progres-i-perspektivi.html>
6. Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland [Internet]. Deutscher Bundestag. 2010 [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.bundestag.de/gg>
7. Schmidt N, Schumann H. Alarming gaps in availability of innovative drugs across the EU [Internet]. Investigate Europe. [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.investigate-europe.eu/posts/deadly-prices-gaps-in-availability-of-innovative-drugs-across-eu>
8. A Critical Medicines Act to secure Europe's pharmaceutical independence [Internet]. European Economic and Social Committee. 2023 [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.eesc.europa.eu/en/news-media/news/critical-medicines-act-secure-europes-pharmaceutical-independence>
9. Tang KW, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 2023;80:11387. doi: [10.3389/bjbs.2023.11387](https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387)
10. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
11. Council of the European Union. Council recommendation on stepping up EU actions to combat antimicrobial resistance in a one health approach (2023). Available from: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9581-2023-INIT/en/pdf>
12. Anderson M, Panteli D, van Kessel R, Ljungqvist G, Colombo F, Mossialos E. Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;33:100705. doi: [10.1016/j.lanepe.2023.100705](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100705)
13. Dosi G, Palagi E, Roventini A, Russo E. Do patents really foster innovation in the pharmaceutical sector? Results from an evolutionary, agent-based model. *J Econ Behav Organ.* 2023;212:564-89. doi: [10.1016/j.jebo.2023.05.039](https://doi.org/10.1016/j.jebo.2023.05.039)
14. Pharmaceuticals: Commission refines intellectual property rules [Internet]. European Commission – European Commission. [cited 2025 Jan 2]. Available from: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_18\\_3907](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_18_3907)
15. Lybecker KM, Watkins L. Liability risk in the pharmaceutical industry: Tort law in the US and UK. *Soc Sci J.* 2015;52(4):433-48. doi: [10.1016/j.soscij.2014.03.010](https://doi.org/10.1016/j.soscij.2014.03.010)
16. Di Giorgio D, Russo D. Medicrime vs Volcano: A practical case study of how the Council of Europe Convention could improve the fight against pharmaceutical crime. Council of Europe; 2020.
17. European Commission: Directorate-General for Health and Food Safety, Möller U, Maly S, Rennoch J, Berg M, Sinn A, Stroetmann K. Study on the transposition measures of Member States in relation to the pharmaceutical legislation (Art. 118a of Directive 2001/83/EC) : final report. Publications Office; 2017. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/41105>
18. European Commission: Directorate-General for Health and Food Safety. Study in support of the evaluation and impact assessment of the EU general pharmaceuticals legislation : evaluation report. Publications Office of the European Union; 2023. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/62709>



# Потенціал похідних 1,2,4-тріазолу як антиоксидантних агентів (огляд літератури)

В. О. Саліонов<sup>А,С,D,F</sup>, Г. П. Смойловська<sup>В,Е</sup>

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

1,2,4-Тріазолі є важливими сполуками в органічній і фармацевтичній хімії, що відомі завдяки високій реакційній здатності та біологічній активності. Вони мають широкий спектр фармакологічних властивостей із мінімальною токсичністю. Перспективним напрямом є використання похідних 1,2,4-тріазолу як антиоксидантів. 1,2,4-Тріазолі можуть нейтралізувати вільні радикали й інші реакційні форми кисню, що можуть пошкоджувати клітини та тканини.

**Мета роботи** – аналіз відомостей найновішої наукової літератури щодо антиоксидантної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу; визначити перспективи продовження роботи в напрямі пошуку антиоксидантів синтетичної природи.

**Матеріали і методи.** Пошук даних здійснили з використанням наукометричних баз (PubMed, Scopus, Google Scholar). Матеріал для досліджень – публікації, в яких описано антиоксидантну активність нових похідних 1,2,4-тріазолу. Під час роботи використано метод інформаційного пошуку, аналітичний, описовий і метод узагальнення.

**Результати.** У результаті аналізу відомостей наукової літератури схарактеризували похідні 1,2,4-тріазолів з антиоксидантною активністю. Для визначення перспектив розроблення нових потенційно ефективних лікарських засобів на основі 1,2,4-тріазолу зі спрямованою антиоксидантною дією вчені здійснюють дослідження *in vitro* та *in silico*. Синтезовані похідні 1,2,4-тріазолів завдяки антиоксидантним властивостям можуть стати основою нових лікарських засобів для профілактики або лікування раку, хвороб серця, для уповільнення процесів старіння, а також для застосування як нейропротекторів. Встановили, що на українському ринку досі представлена недостатня кількість 1,2,4-тріазолвмісних препаратів вітчизняного виробництва, що мають антиоксидантні властивості.

**Висновки.** У результаті огляду фахової літератури щодо антиоксидантної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу встановлено, що хімічна модифікація тріазолового фрагмента за різними положеннями та з використанням різних фармакофорів суттєво підвищує показники антиоксидантної дії. Ці дані корелюють з результатами комп'ютерного прогнозу (*in silico*) та дослідженнями *in vitro*. Аналіз результатів доводить перспективність вивчення антиоксидантних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу для створення оригінальних та ефективних лікарських засобів антиоксидантної дії.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, похідні, антиоксидантні властивості, аналіз, *in silico*, *in vitro*.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2025. Т. 18, № 1(47). С. 114-118

## The potential of 1,2,4-triazole derivatives as antioxidant agents (literature review)

V. O. Salionov, H. P. Smoilovska

1,2,4-Triazoles are important compounds in organic and pharmaceutical chemistry, which are known for their high reactivity and biological activity. They show a wide range of pharmacological properties with minimal toxicity. A promising area of research is the use of 1,2,4-triazole derivatives as antioxidants. 1,2,4-Triazoles are notable for their ability to neutralize free radicals and other reactive oxygen forms, which can damage cells and tissues.

**Aim.** The aim of this work is the antioxidant activity data analysis of new 1,2,4-triazole derivatives in recent literature. Based on the results of the research, conclusions will be drawn regarding the prospects for further work in the search for potent synthetic antioxidants.

**Materials and methods.** The data search was conducted using scientific databases (PubMed, Scopus, Google Scholar). The material for the study consisted of publications reporting new 1,2,4-triazole derivatives exhibiting antioxidant activity. The study employed methods of information search, analytical, descriptive and generalization techniques.

**Results.** In the analysis of scientific literature 1,2,4-triazole derivatives with antioxidant activity were characterized. To determine the prospects for developing new potentially effective drugs based on 1,2,4-triazole with clearly directed antioxidant action, scientists are conducting *in vitro* and *in silico* studies. Synthesized 1,2,4-triazole derivatives could serve as a foundation for new drugs aimed at preventing or treating

### ARTICLE INFO



UDC 615.31:547.792:615.272.4.014.425  
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.319139](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.319139)

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2025;18(1):114-118

**Keywords:** 1,2,4-triazoles, derivatives, antioxidant effects, analysis, *in silico*, *in vitro*.

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

Received: 27.12.2024 // Revised: 13.01.2025 // Accepted: 22.01.2025

cancer, heart diseases, as neuroprotective agents, and for slowing down the aging process, due to their antioxidant properties. Based on the study of available information, it was established that the Ukrainian market is insufficiently saturated with domestically produced 1,2,4-triazole-containing drugs exhibiting antioxidant properties.

**Conclusions.** The literature review of the antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives revealed that chemical modification of the triazole fragment at various positions and with different pharmacophores significantly enhances antioxidant activity. The obtained data clearly correlate with the results of computer-based drug prediction (*in silico*) and *in vitro* studies. Analysis of the results demonstrates the potential for further investigation of the antioxidant properties of 1,2,4-triazole derivatives to develop original and effective antioxidant drugs.

**Keywords:** 1,2,4-triazoles, derivatives, antioxidant effects, analysis, *in silico*, *in vitro*.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):114-118**

1,2,4-Тріазоли є важливими сполуками в органічній і фармацевтичній хімії, що відомі завдяки високій реакційній здатності та біологічній активності [1,2]. Вони мають широкий спектр фармакологічних властивостей із мінімальною токсичністю [3,4,5]. Так, 1,2,4-тріазоли інгібують активність ферментів, що беруть участь у синтезі клітинних мембран грибів. Це робить їх ефективними під час лікування пацієнтів із грибковими інфекціями [1,6,7,8]. Крім того, ці сполуки мають потенціал під час терапії деяких видів раку та можуть бути корисними при створенні ліків, що діють на центральну нервову систему [5]. Перспективним напрямом також є використання похідних 1,2,4-тріазолу як антиоксидантів [9].

Сполуки, що мають антиоксидантну дію, нині дуже важливі, оскільки вони дають змогу організму підтримувати баланс між продукуванням вільних радикалів і швидкістю їх нейтралізації в організмі. Разом з природними антиоксидантами (флавоноїди, каротиноїди, вітаміни тощо) важливе значення мають і синтетичні сполуки [10].

Вивчення антиоксидантних властивостей 1,2,4-тріазолів є важливим з кількох причин, зокрема через їхній потенціал у боротьбі з оксидативним стресом, що має істотний вплив на розвиток різних захворювань (рак, серцево-судинні, нейродегенеративні), а також старіння. Як клас органічних сполук, 1,2,4-тріазоли вирізняються здатністю нейтралізувати вільні радикали й інші реакційні форми кисню, які можуть пошкоджувати клітини та тканини. Оксидативний стрес – основна причина пошкодження клітинних структур (ліпідів, білків, ДНК), що може призвести до розвитку хронічних захворювань. 1,2,4-Тріазоли можуть сприяти зниженню рівня вільних радикалів, й у такий спосіб запобігати цим пошкодженням.

## Мета роботи

Аналіз відомостей найновішої наукової літератури щодо антиоксидантної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу; визначити перспективи продовження роботи в напрямі пошуку антиоксидантів синтетичної природи.

## Матеріали і методи дослідження

Пошук даних здійснили з використанням наукометричних баз (PubMed, Scopus, Google Scholar). Матеріал для досліджень – публікації, в яких описано антиоксидантну активність нових похідних 1,2,4-тріазолу. Під час роботи використано метод інформаційного пошуку, аналітичний, описовий і метод узагальнення.

## Результати

Одним із напрямів розробки нових сполук є тіазоли та піразоло[5,1-с][1,2,4]тріазоли, які викликають особливий науковий інтерес завдяки властивим їм біологічним і терапевтичним ефектам. Науковці вивчали низку нових гетероциклічних сполук із тіазолом і піразолом, які мають потенціал до використання як антиоксиданти [9]. При поєднанні 2-ціано-*N*-(5-метилтіазол-2-іл)ацетаміду з коричним альдегідом кінцевим результатом стало утворення похідної дигідропіразоло[5,1-с][1,2,4]тріазол-3-тіону, що згодом реагувала з хлороцтовою кислотою. Антиоксидантну активність отриманих сполук оцінювали за допомогою аналізу поглинання вільних радикалів DPPH у трьох повторях. Враховували середні значення, а за еталон обрали аскорбінову кислоту. Всі отримані сполуки виявляли досить високу антиоксидантну активність.

Через обмежену кількість ліків, що зараз використовують у клінічній практиці, актуальним є розширення спектра похідних тіосемікарбазиду та 1,2,4-тріазолу для розроблення нових лікарських засобів [11]. Автор вивчав антипроліферативні й антиоксидантні властивості окремих тіосемікарбазидів і 1,2,4-тріазолів. Певні сполуки ( $IC_{50} = 8,81 \pm 0,28$  мкМ) показали високу антипроліферативну активність проти лінії клітин раку шийки матки (*HeLa*), інші похідні 1,2,4-тріазолу характеризувалися потужною антиоксидантною дією. Фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості сполук, що дослідники визначили, обраховані за допомогою сервісу SwissADME. Крім того, оцінили вплив співвідношення структура – активність похідних 1,2,4-тріазолу на результати вивчення антипроліферативної та антиоксидантної дії.

Колектив науковців запропонував оригінальний метод синтезу похідних 1,2,4-тріазолу щодо отримання молекул, які поєднують 1,2,4-тріазольну групу та антибіотик левофлоксацин [12]. Крім вивчення антимікробної активності синтезованих речовин щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, дослідили вплив сполук на гриби, зокрема *Candida albicans* [12]. Незважаючи на те, що 1,2,4-тріазольної частини немає у природі, вона характеризується широким спектром застосування у сфері органічного синтезу, хімічної біології, полімерної хімії тощо. Цікавим результатом досліджень стала доведена антиоксидантна активність нових синтезованих сполук, яку не визначають в антибіотиків.

Новий підхід до отримання похідних 1,2,4-тріазол-5-тіолу пропонують L. Saadi та S. Adnan [13]. Нау-



ковці розробили серії послідовних реакції, за допомогою яких з високими виходами отримано нові молекули. Відповідні похідні оцінювали щодо їхньої біологічної активності як протипухлинних, антиоксидантних та антибактеріальних агентів. Автори дійшли висновку, що одна з отриманих сполук має помірну антибактеріальну активність і високий ефект поглинання вільних радикалів ( $IC_{50} = 30,2$  мкг/мл) порівняно з вітаміном С ( $IC_{50} = 21$  мкг/мл). Ці дані корелюють із результатами досліджень *in silico*.

Використовуючи класичні методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, Р. Корарі et al. синтезували ряд тіосемікарбазидів з п'ятьма різними похідними ізотіоціанату (RNCS) з подальшою циклізацією [14]. Синтезовані сполуки виявили себе як антиоксиданти, протимікробні та протипухлинні агенти.

Перед науковцями постає актуальне питання щодо створення нових оригінальних ліків. Колектив авторів Р. Aryal et al. здійснили дослідження, що мало на меті створення нових ефективних антиоксидантних молекул [15]. Високі показники визначили для сполук, що містять різні структурні компоненти: тріазол, основу Шиффа, бензімідазол. Антиоксидантну активність вивчили за допомогою тесту поглинання радикалів DPPH. Виявлено, що 4-аміно-3-(2-гідроксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіон має високу активність, що становить 32,364 мкг/мл. Встановлені показники зіставні з тими, що властиві аскорбіновій кислоті – 28,546 мкг/мл.

Al-Mansury S. et al. синтезували дві серії похідних 3-меркапто-1,2,4-тріазолу, що містять різні за розміром і положенням алкоксисамісники [16]. Синтезовані сполуки оцінювали на наявність антипроліферативної дії проти лінії клітин раку товстої кишки (SW480). Результати показали: розмір і положення алкоксигрупи суттєво впливають на антипроліферативну активність. Найвищі показники пригнічення росту ракових клітин визначили для сполук, що містять 3,4,5-триметоксифенільні групи. Автори перевірили отримані сполуки за протоколом DPPH для оцінювання антиоксидантної активності [16]. Результати показали, що всі вони мали помірний або високий рівень антиоксидантної дії порівняно зі стандартом – аскорбіновою кислотою.

У праці W. A. Jawad et al. описано нові комплекси перехідних металів, які розроблені так, щоб 3,4,5-триметоксифенільні та 2-гідрокси-4-метоксифенільні групи були поєднані з 1,2,4-тріазольним кільцем [17]. Аналітичні та спектральні дані підтвердили октаедричне оточення навколо іонів кобальту (II), платини (IV) і квадратне пласке навколо іонів нікелю (II), міді (II) і паладію (II). Антиоксидантну активність синтезованих комплексів оцінювали за допомогою DPPH-тесту [17]. Результати показали, що найактивнішою, зі здатністю поглинання 87,6% порівняно з аскорбіновою кислотою як еталонним антиоксидантом є одна сполука, показник активності котрої становить 50 мкг/мл.

Колектив науковців М. М. Hamoud et al. дослідили протипухлинну та антиоксидантну активність серії но-

вих сполук [18]. Більшість отриманих молекул довели істотну протипухлинну й антиоксидантну дію. Так, нові сполуки показали високу інгібіторну активність щодо PL-6 ( $IC_{50} = 0,96$ – $11,14$  мкМ) порівняно з целекоксибом ( $IC_{50} = 13,04$  мкМ) і диклофенаком натрію ( $IC_{50} = 22,97$  мкМ). Дослідження молекулярного моделювання нових розроблених молекул в активних центрах ЦОГ-2 підтвердили їхню спорідненість зв'язування. Дослідження моделювання *in silico* підтвердили їхні прийнятні фізико-хімічні властивості та фармакокінетичні профілі.

Відомо, що основи Шиффа та основи Манніха, які містять фрагмент 1,2,4-тріазол-5-ону, мають значну антиоксидантну й антимікробну активності [19]. Gören K. et al. синтезували сполуки, що містять основи Манніха. Науковцям вдалось вперше синтезувати 3-алкіл(арил)-4-(3-метокси-4-гідроксибензиліденаміно)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-они. Крім того, дослідження *in vitro* антиоксидантної активності 15 сполук із використанням хелатної активності металів, методів зниження потужності й активності поглинання вільних радикалів довели високі показники антиоксидантної дії речовин.

Під час дослідження O. Gürsoy-Kol et al. одержали 8 N-ацетилпохідних за результатами реакцій 3-алкіл(арил)-4-аміно-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-онів із 2-бензолсульфонілоксибензальдегідом [20]. Синтезовані сполуки дослідили *in vitro* щодо їхньої потенційної антиоксидантної та антибактеріальної активності. Для аналізу антиоксидантів використали три методи. Одна сполука характеризувалася високою активністю щодо зв'язування заліза [20].

Під час дослідження G. Kotan 3-алкіл(арил)-4-(4-етилбензиліденаміно)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-они обробляв морфоліном / N-метилпіперазіном / 3-метилпіперидином / 4-піперидинкарбоксамідом за наявності формальдегіду [21]. Синтезовано 24 сполуки, які охарактеризовано за допомогою протонно-вуглецевого 13-ядерного магнітного резонансу, інфрачервоної спектроскопії. Антиоксидантну здатність речовин досліджено трьома різними методами (DPPH, відновна здатність, хелатування металів). Сполуки 3–6 (a–f) показали ефект хелатування металів.

У праці H. Yüsek et al. синтезували 31 сполуку на основі 2-{[3-алкіл(арил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-он-4-іл]азометин}-феніл 4-нітробензоатів [22]. Для синтезованих сполук *in vitro* дослідили потенційну антиоксидантну активність трьома різними методами.

У пошуках нових протимікробних засобів колектив авторів S. Dawbaa et al. синтезували нову серію похідних оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу [23]. Отримані сполуки перевірили на наявність антимікробної та антиоксидантної активності. Фармакокінетичний профіль цільових сполук передбачено за допомогою розрахунків *in silico*. Сполуки 4a і 7a характеризувалися прийнятною антиоксидантною активністю порівняно з аскорбіновою кислотою.

Корарі Р. синтезував 4-(((4-етил-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-7-метил-кумарин і надав

характеристику цієї сполуки за допомогою квантово-хімічних обчислень і спектральних методів [24]. Антиоксидантну здатність сполуки дослідили за індексом окиснювального стресу і здатністю поглинати радикали (DPPH). Виявлено її антиоксидантний потенціал.

Özil M. et al. отримали низку похідних 1,2,4-тріазолу та 1,2,4-тіадіазолу-4-ілбензоат із наступними перетвореннями в тіосемікарбазидні групи [25]. Антиоксидантну активність синтезованих сполук визначали за допомогою трьох методів: CUPRAC, ABTS і DPPH. Більшість сполук показали істотну антиоксидантну активність.

Науковий інтерес викликає застосування похідних 1,2,4-тріазолу як нейропротекторних засобів з антиоксидантним ефектом і протизапальними властивостями, що є потенційними терапевтичними агентами під час лікування ішемічного інсульту [26]. Колектив авторів L. Liao et al. синтезував 14 похідних 1,2,4-тріазолу та дослідив їхні нейропротекторні ефекти та механізм дії. Помітний ефект щодо захисту клітин *PC12* мали 7 синтезованих речовин. Одна сполука найкраще впливала на поглинання активних форм кисню і відновлювала потенціал мітохондріальної мембрани, посилила активність системи антиоксидантного захисту шляхом підвищення рівня супероксиддисмутази.

Колектив авторів I. Mhaidat et al. дослідив низку нових сполук алкілтіо-1,2,4-тріазолу (4a-p) і меркапто-1,2,4-тріазолу (3a-d), що отримані з налідиксової кислоти. Автори вивчили антиоксидантну й антибактеріальну активність названих сполук [27]. Антиоксидантні властивості кількісно визначено за допомогою аналізів DPPH і ABTS. Це підкреслило істотний потенціал, особливо для однієї зі сполук, для якої за ABTS  $IC_{50} = 0,397$  мкМ; за цим показником сполука зіставна з аскорбіновою кислотою –  $IC_{50} = 0,87$  мкМ. Антибактеріальну ефективність встановлено шляхом оцінювання МПК проти широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи *Candida albicans*. Всебічні дослідження, що передбачали синтетичні підходи, *in vitro* та *in silico*, підтвердили потенціал похідних 1,2,4-тріазолу для застосування як антибіотиків та антиоксидантів.

Також заслуговує на увагу праця вітчизняних науковців щодо потенціалу використання похідних 1,2,4-тріазолів. Так, Т. Ігнатова і співавт. синтезували нові похідні 4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів [28]. Показано, що запропоновані підходи та розроблені протоколи синтезу забезпечили можливість конструювання 4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних. Антиоксидантну активність синтезованих сполук вивчили *in vitro* методом неферментативної ініціації ВРО солями заліза (II). Фармакологічний скринінг дав змогу ідентифікувати одну сполуку, яка за антиоксидантною активністю перевершувала аскорбінову кислоту.

Самелюк Ю. та співавт. аналізували можливість використання 3,5-*bic*(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл) фенолу як критичного компонента для синтезу нових сполук, що можуть мати істотне значення як типові антиоксиданти [29]. Результати дослідження показали нові

можливості для створення біологічно активних речовин з антиоксидантною активністю та перспективність їх використання як індивідуальних і комбінованих препаратів для корекції патологічних процесів, пов'язаних з оксидативним стресом.

Завдяки антиоксидантним властивостям 1,2,4-тріазолу можуть стати основою нових лікарських засобів для профілактики або лікування таких захворювань, як рак, хвороба Альцгеймера, певні хвороби серця, а також для уповільнення процесів старіння. Отже, дослідження антиоксидантних властивостей 1,2,4-тріазолів може мати широке застосування і широкі перспективи в медичній і фармацевтичній практиці, а також у профілактиці хвороб, що пов'язані з оксидативним стресом.

## Висновки

1. У результаті огляду фахової літератури щодо антиоксидантної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу встановлено, що хімічна модифікація тріазолового фрагмента за різними положеннями та з використанням різних фармакофорів суттєво підвищує показники антиоксидантної дії. Ці дані корелюють з результатами комп'ютерного прогнозу (*in silico*) та дослідженнями *in vitro*.

2. Аналіз результатів доводить перспективність вивчення антиоксидантних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу для створення оригінальних та ефективних лікарських засобів антиоксидантної дії.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дають можливість спланувати наступні дослідження в напрямі створення похідних 1,2,4-тріазолів, що мають високі показники антиоксидантної активності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Саліонов В. О., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4914-0509

Смоїловська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6272-2012

## Information about the authors:

Salionov V. O., PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Smolovska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Economy of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Prytula RL, Parchenko VV, Bushuieva IV, Trokhymchuk VV. [Antifungal properties of new 1,2,4-triazole derivatives (literature review)]. *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2024;(2):33-44. Ukrainian. doi: 10.32352/0367-3057.2.24.03

2. Bilai IM, Dariy VI, Khilkovets AV, Bilai AI, Duiun IF. Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives in the initiation of free radical processes. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2024;17(3):215-8. doi: [10.14739/2409-2932.2024.3.311943](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.311943)
3. Khilkovets AV, Parchenko VV. Analysis of biological properties of 1,2,4-triazole-containing compounds (literature review). *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2022;15(1):102-6. doi: [10.14739/2409-2932.2022.1.252392](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252392)
4. Ogloblina MV, Bushueva IV, Parchenko VV. Modern approaches to studying the antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2022;(3):94-102. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.3.22.11](https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.11)
5. Bushueva IV, Parchenko MV. [Anticancer properties of 1,2,4-triazole derivatives (literature review)]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2024;17(2):197-201. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2024.2.299477](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.2.299477)
6. Ohloblina MV, Bushueva IV, Parchenko VV. [Review of the research on the influence of different functional substituents of new 1,2,4-triazole derivatives on the compounds biological properties]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2022;(5):74-80. doi: [10.32352/0367-3057.5.22.08](https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.22.08)
7. Ohloblina MV, Bushueva IV, Shmatenko OP, Parchenko VV, Parchenko VV, Khortetska TV, et al. [In silico doslidzhennia 4-((5-(detsyltio)-4-metyl-4n-1,2,4-triazol-3-il)metyl) morfolinu ta yoho antimikrobnia aktyvnist]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024;5(1):94-102. Ukrainian. doi: [10.46847/ujmm.2024.1\(5\)-094](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1(5)-094)
8. Prytula RL, Shmatenko OP, Bushueva IV, Parchenko VV, Yerenko OK, Drozdov DV. [New 1,2,4-Triazole derivatives as antifungal agents (literature review)]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024;5(1):103-13. Ukrainian. doi: [10.46847/ujmm.2024.1\(5\)-103](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1(5)-103)
9. Tumosienė I, Kantminienė K, Kleivinskas A, Petrikaitė V, Jonuškienė I, Mickevičius V. Antioxidant and Anticancer Activity of Novel Derivatives of 3-[(4-Methoxyphenyl)amino]propanehydrazide. *Molecules*. 2020;25(13):2980. doi: [10.3390/molecules25132980](https://doi.org/10.3390/molecules25132980)
10. 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)
11. Sicak Y. Design and antiproliferative and antioxidant activities of furan-based thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoles: their structure-activity relationship and SwissADME predictions. *Med Chem Res*. 2021;30(8):1557-68. doi: [10.1007/s00044-021-02756-z](https://doi.org/10.1007/s00044-021-02756-z)
12. Kareem FA, Thejeel AK, Ali IA, Al-rawi MS, Abdullah GR. Synthesis and Study Antimicrobial/Antioxidant of Some New Derivatives Derived from Drug Levofloxacin. *Advanced Journal of Chemistry, Section A*. 2024;7(6):677-86. doi: [10.48309/AJCA.2024.461664.1539](https://doi.org/10.48309/AJCA.2024.461664.1539)
13. Saadi L, Adnan S. Synthesis, Characterization, Molecular docking, Antibacterial Activity, Antioxidant and Anticancer of New 1,2,4-Triazole Derivative. *J Kufa Chem Sci*. 2024;3(2):54-70. doi: [10.36329/jkcm/2024/v3.i2.12420](https://doi.org/10.36329/jkcm/2024/v3.i2.12420)
14. Koparir P, Evren Parlak A, Karatepe A, Omar RA. Elucidation of Potential Anticancer, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Some New Triazole Compounds Bearing Pyridine-4-yl Moiety and Cyclobutane Ring. *Arab J Chem*. 2022;15:103957. doi: [10.1016/j.arabjc.2022.103957](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103957)
15. Aryal P, Shakya B. Synthesis, Cytotoxicity, Antibacterial and Antioxidant Activity of New 2-Substituted Benzimidazole Containing 1,2,4-Triazoles. *J Nepal Chem Soc*. 2023;43(2):34-45. doi: [10.3126/jncs.v43i2.53339](https://doi.org/10.3126/jncs.v43i2.53339)
16. Al-Mansury S, Balakit AA, Alkazazz FF, Ghaleb RA. Synthesis, Antiproliferative and Antioxidant Activity of 3-Mercapto-1,2,4-Triazole Derivatives as Combretastatin A-4 Analogues. *Pharm Chem J*. 2021;55(6):556-65. doi: [10.1007/s11094-021-02459-0](https://doi.org/10.1007/s11094-021-02459-0)
17. Jawad WA, Balakit AA, Al-Jibouri MN, Sert Y, Obies M. Design, synthesis, characterization, antioxidant, antiproliferative activity and molecular docking studies of new transition metal complexes of 1,2,4-triazole as combretastatin A-4 analogues. *J Mol Struct*. 2023;1274:134437. doi: [10.1016/j.molstruc.2022.134437](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134437)
18. Hamoud MM, Osman NA, Rezaq S, AAAbd El-wahab H, EA Hassan A, Abdel-Fattah HA, Romero DG, Ghanim AM. Design and Synthesis of Novel 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives as Cyclooxygenase-2 Inhibitors with Anti-inflammatory and Antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264.7 Macrophages. *Bioorg Chem*. 2022;124:105808. doi: [10.1016/j.bioorg.2022.105808](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105808)
19. Gören K, Kotan G, Manap S, Yüksek H. Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activities of 3-Alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-hydroxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. *Chem Afr*. 2024;7(10):5273-89. doi: [10.1007/s42250-024-01139-2](https://doi.org/10.1007/s42250-024-01139-2)
20. Gürsoy-Kol O, Yüksek H, Özdemir G, Manap S, Bulutekin S, Gökçe S, et al. Synthesis, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some New 2-(3-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl-azomethine) phenyl Alkyl/Aryl Benzenesulfonate Derivatives. *J Chem Soc Pak*. 2020;42(4):624. doi: [10.52568/000672/jcsp/42.04.2020](https://doi.org/10.52568/000672/jcsp/42.04.2020)
21. Kotan G. Novel Mannich Base Derivatives: Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Lett Org Chem*. 2021;18(10):830-41. doi: [10.2174/1570178617999201216113719](https://doi.org/10.2174/1570178617999201216113719)
22. Yüksek H, Berkyürek A, Manap S, Özdemir G, Beytur M, Balseven H, et al. Synthesis, characterization and investigation of antimicrobial and antioxidant activities of some new 2-[(4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)azomethine]phenyl 4-nitrobenzoate derivatives. *Indian J Chem*. 2022;61(6). doi: [10.56042/ijc.v61i6.64214](https://doi.org/10.56042/ijc.v61i6.64214)
23. Dawbaa S, Nuha D, Evren AE, Cankiliç MY, Yurttaş L, Turan G. New Oxadiazole/Triazole Derivatives with Antimicrobial and Antioxidant Properties. *J Mol Struct*. 2023;1282:135213. doi: [10.1016/j.molstruc.2023.135213](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135213)
24. Koparir P. Bioactivity and quantum chemical calculations of a new coumarine derivative as a strong antioxidant, antimicrobial and anti-cancer substance. *Maced J Chem Chem Eng*. 2023;42(1):1-12. doi: [10.20450/mjccce.2023.2554](https://doi.org/10.20450/mjccce.2023.2554)
25. Özil M, Tacal G, Baltaş N, Emirik M. Synthesis and Molecular Docking Studies of Novel Triazole Derivatives as Antioxidant Agents. *Lett Org Chem*. 2020;17(4):309-20. doi: [10.2174/1570178616666190828200207](https://doi.org/10.2174/1570178616666190828200207)
26. Liao L, Jiang C, Chen J, Shi J, Li X, Wang Y, et al. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potential neuroprotectant against ischemic brain injury. *Eur J Med Chem*. 2020;190:112114. doi: [10.1016/j.ejmech.2020.112114](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112114)
27. Mhaidat I, Banidomi S, Wedian F, Badarneh R, Tashtoush H, Almomani W, et al. Antioxidant and antibacterial activities of 5-mercapto-(substitutedthio)-4-substituted-1,2,4-triazol based on nalidixic acid: A comprehensive study on its synthesis, characterization, and In silico evaluation. *Heliyon*. 2024;10(7):e28204. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e28204](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28204)
28. Ilnatova T, Kaplaushenko A, Frolova Y, Pryho E. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. 2021;68(1):129-33. doi: [10.3897/pharmacia.68.e53320](https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320)
29. Sameliuk Y, Isaycheva K, Kaplaushenko A. Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4N-1,2,4-triazole-3-yl)phenol. *ScienceRise*. 2024;(5):63-70. doi: [10.15587/2519-4852.2024.313832](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832)