



Pharmacological study of thick extracts from the aerial parts of *Valeriana* species

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

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

The aerial parts of *Valeriana collina* and *Valeriana stolonifera* are considered a promising source of bioactive compounds with antimicrobial and hepatoprotective properties; however, their pharmacological characteristics have not been sufficiently studied.

The aim of the work. To comprehensively evaluate the antimicrobial / antifungal potential, acute toxicity, and hepatoprotective activity of thick extracts from the herbs of *V. collina* and *V. stolonifera*.

Materials and methods. Antimicrobial activity was determined by the agar diffusion method (well method). Acute toxicity was evaluated in Wistar rats according to OECD guidelines. Hepatoprotective activity was studied in a paracetamol-induced hepatitis model by measuring alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) levels; silymarin was used as the reference drug.

Results. Both extracts exhibited a broad spectrum of antimicrobial activity; *V. stolonifera* was more effective against *P. aeruginosa* ($p = 0.0113$), while *V. collina* showed higher activity against *C. albicans* ($p = 0.0080$). Both samples were classified as low-toxicity (GHS Category 5). In the hepatitis model, *V. stolonifera* significantly reduced ALT, AST, and ALP levels, being not inferior – and in the case of ALP, superior – to silymarin.

Conclusions. Both thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* demonstrated pronounced antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria as well as *C. albicans*. *V. stolonifera* was more effective against *P. aeruginosa*, whereas *V. collina* showed higher activity against *C. albicans*. These differences may be associated with variations in the ratios of biologically active compounds within the extracts, supporting the need for further chemical and pharmacological studies to elucidate mechanisms of action. A 20 % aqueous solution of the thick extract of *V. collina* administered intragastrically can be classified as toxicity class 5, with an LD₅₀ ranging from 2000–5000 mg/kg. The solution of the thick extract of *V. stolonifera* caused no mortality in rats, classifying it as a substance with low acute toxicity (GHS Category 5, LD₅₀ ≥5000 mg/kg). Further testing of the studied samples is not recommended unless specifically required for regulatory purposes. The studied valerian extracts, especially *V. stolonifera*, exhibited an expressed hepatoprotective effect in a paracetamol-induced hepatitis model in rats. The paracetamol-induced hepatitis led to marked biochemical and morphological signs of liver damage in rats. The *V. stolonifera* extract demonstrated a clear hepatoprotective effect, evidenced by reduced ALT, AST, and ALP levels and a decrease in the necrotic area of the liver. The effectiveness of the *V. stolonifera* extract exceeded that of the reference drug, silymarin.

Keywords: *Valeriana collina*, *Valeriana stolonifera*, *Valeriana officinalis*, aerial plant material, antimicrobial activity, antifungal activity, hepatoprotective activity, acute oral toxicity, paracetamol-induced hepatitis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):5-12

Фармакологічне дослідження густих екстрактів з надземної частини представників роду *Valeriana*

В. І. Кокітко, В. М. Одинцова

Надземні частини *Valeriana collina* та *Valeriana stolonifera* є перспективним джерелом біоактивних сполук з антимікробною та гепатопротекторною діями, однак їх фармакологічні властивості вивчені недостатньо.

Мета роботи – комплексно оцінити протимікробний / протигрибковий потенціал, гостру токсичність і гепатопротекторну активність густих екстрактів із трави *V. collina* та *V. stolonifera*.

Матеріали і методи. Антимікробну активність визначено методом дифузії в агарі (метод лунок). Гостру токсичність оцінювали у щурів лінії Wistar за OECD. Гепатопротекторну дію досліджено на моделі парацетамолового гепатиту з визначенням аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ); силімарин – препарат порівняння.

ARTICLE INFO



UDC 615.322:582.971.3:615.451.1.015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.1.342449

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):5-12

Keywords: *Valeriana collina*, *Valeriana stolonifera*, *Valeriana officinalis*, aerial plant material, antimicrobial activity, antifungal activity, hepatoprotective activity, acute oral toxicity, paracetamol-induced hepatitis.

Received: 28.10.2025 // Revised: 26.11.2025 // Accepted: 17.12.2025

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Результати. Обидва екстракти характеризуються широким спектром антимікробної активності; *V. stolonifera* ефективніша проти *P. aeruginosa* ($p = 0,0113$), а *V. collina* – проти *S. albicans* ($p = 0,0080$). Обидва зразки належать до малотоксичних (GHS Category 5). На моделі гепатиту *V. stolonifera* достовірно знижувала АЛТ, АСТ і ЛФ, не поступаючись за ефективністю препарату порівняння силімарину, а за ЛФ навіть перевищуючи його.

Висновки. Обидва зразки густих екстрактів *V. collina* та *V. stolonifera* мали виражену антимікробну активність щодо грамположитивних і грамнегативних бактерій, а також *S. albicans*. Встановлено, що *V. stolonifera* ефективніша проти *P. aeruginosa*, а *V. collina* мала вищу активність щодо *S. albicans*. Ці відмінності можуть бути пов'язані з різним співвідношенням біологічно активних сполук у складі екстрактів, що підтверджує доцільність наступних хімічних і фармакологічних досліджень для з'ясування механізмів дії. Водний розчин 20 % густого екстракту *V. collina* при внутрішньошлунковому введенні визначено до 5 класу токсичності з рівнем LD_{50} у межах 2000–5000 мг/кг. Розчин густого екстракту *V. stolonifera* не спричинив смертності у щурів, і тому його класифіковано як речовину з низькою гострою токсичністю (GHS Category 5 $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг). Подальше тестування зразків не рекомендоване без специфічних регуляторних потреб. Досліджені екстракти валеріани, особливо *V. stolonifera*, мали виражену гепатопротекторну дію в умовах парацетамолового гепатиту у щурів. Моделювання парацетамолового гепатиту спричинило розвиток виражених біохімічних і морфологічних ознак ураження печінки у щурів. Екстракт *V. stolonifera* мав виражену гепатопротекторну дію, що підтверджується зниженням рівня АЛТ, АСТ, ЛФ і зменшенням зони некрозу в печінці. Ефективність екстракту *V. stolonifera* вища за ефективність препарату порівняння силімарину.

Ключові слова: *Valeriana collina*, *Valeriana stolonifera*, *Valeriana officinalis*, надземна частина рослини, антимікробна активність, протигрибкова активність, гепатопротекторна активність, гостра токсичність, парацетамолом індукований гепатит.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 5-12

Valeriana collina and *Valeriana stolonifera* are members of the *Valerianaceae* family, known for their medicinal properties and wide geographical distribution. The pharmacological study of liquid and thick extracts of these species aims to explore their therapeutic properties and the composition of their bioactive compounds. Both species have a long history of medical use as natural sedative and anxiolytic agents. They are widespread in Europe and Asia, grow under diverse ecological conditions, and form an integral part of traditional medicine, where they are used to treat insomnia, anxiety disorders, rheumatic pain, and gastrointestinal disturbances [1,2].

Recent studies emphasize the rich phytochemical composition of *V. collina* and *V. stolonifera*, which includes iridoids, flavonoids, alkaloids, and essential oils – each of these classes of compounds making a significant contribution to the pharmacological effects of the plants [3,4]. Iridoids exhibit cytotoxic activity against tumor cells, while flavonoids are characterized by neuroprotective and sedative properties [5].

Despite centuries of use, the efficacy of valerian extracts in various pathological conditions remains a subject of debate. Systematic reviews highlight the need for more detailed clinical studies to confirm their therapeutic potential [6]. Reports of adverse effects – headache, nausea, and gastrointestinal discomfort – indicate the necessity of further safety and long-term exposure studies of valerian preparations [7,8].

Additional attention has been drawn to the potential contamination of medicinal plant material with heavy metals, especially in regions adjacent to industrial areas, necessitating strict quality and safety control [2,9].

Overall, the study of *V. collina* and *V. stolonifera* underscores their significance in phytotherapy. Modern pharmacognostic and pharmacological research focuses on elucidating the mechanisms of action of active substances and optimizing extraction technologies for their application in contemporary medicine.

Traditionally, pharmacognosy has focused primarily on the underground parts of *V. officinalis* and related species officially recognized as medicinal raw materials. However, the aerial parts of *V. collina* and *V. stolonifera* remain insufficiently

studied, despite their high biomass and significant content of biologically active compounds – primarily flavonoids and phenolic acids. This opens new prospects for using valerian herb as a novel source of raw material for obtaining extracts with a broad spectrum of pharmacological activity.

Harvesting the aerial part is technologically simpler and less labor-intensive than collecting rhizomes, aligning with the principles of sustainable resource use, as it contributes to the preservation of plant populations and biodiversity. Therefore, studying valerian herb is not only of scientific but also of practical importance – particularly for expanding the raw material base of the domestic pharmaceutical industry.

Species of the genus *Valeriana*, particularly *V. collina* and *V. stolonifera*, are widely distributed throughout Europe and Asia, occurring in a variety of habitats – from meadows and forest clearings to woodland edges and hillside slopes [2]. Their broad geographical range is determined by high ecological plasticity and the ability to adapt to different soil types and climatic conditions.

Within Ukraine, these species are found mainly in the forest-steppe and foothill zones, often forming local populations. They can be cultivated as medicinal plants due to their rapid growth and high biomass yield. The global demand for *Valeriana* raw material continues to increase, driving interest in its pharmacognostic characteristics and potential as a source of biologically active compounds [2].

V. collina and *V. stolonifera* have a long history of application in folk and traditional medicine. The main directions of use include the treatment of neuropsychiatric disorders, insomnia, hysterical and hypochondriacal conditions, migraines, intestinal colic, rheumatic pain, and dysmenorrhea – particularly when associated with increased nervous excitability [10,11].

Traditional medicinal forms included crushed or powdered plant material, decoctions, infusions, and juices from fresh plant parts. Extracts were prepared at a raw material-to-extractant ratio of 1:0.6–0.85, ensuring efficient extraction of active components [1,12].

Centuries of empirical use of these species provide a solid foundation for modern research aimed at pharmacological validation of their traditional effects.

Traditional preparations from these species often encompassed various forms. Common methods of preparation involved the use of crushed or powdered plant material, as well as freshly pressed root juices, with extraction ratios typically ranging from 1:0.60 to 0.85 to ensure effective isolation of beneficial compounds [1,12].

The chemical profile of *V. collina* and *V. stolonifera* is characterized by a wide range of bioactive compounds – iridoids, flavonoids, alkaloids, phenolic acids, and essential oils. Each group of compounds contributes to the pharmacological activity of the extracts.

Iridoids are the main components of the *Valeriana* genus: more than 250 such compounds have been identified to date [3,4,13]. They exhibit cytotoxic effects against several tumor cell lines, including lung adenocarcinoma and metastatic prostate cancer. The most characteristic representatives – valtrate and chlorovaltrate – demonstrate pronounced antitumor and anti-inflammatory activity [5]. The structural diversity of iridoids results from variations in acyl substituents within their molecules, which determines their biological effects [4,5].

Flavonoids play an important role in the sedative, antioxidant, and neuroprotective effects of *Valeriana*. More than 40 individual flavonoids have been identified, including hesperidin, acacetin, apigenin, and luteolin [5]. These compounds ensure the antioxidant activity of extracts and potentiate the effects of other polyphenolic substances [3,5]. The presence of hydroxycinnamic acids further enhances the overall biological activity of plant extracts.

Alkaloids of *Valeriana* occur in smaller quantities but contribute to neuromodulatory and spasmolytic effects. Although research on their composition is limited, it is known that these compounds potentiate the sedative action of iridoids [4].

Essential oils are key components responsible for the sedative, anxiolytic, antibacterial, and anti-inflammatory activity of *Valeriana* extracts. They are dominated by terpenoid and phenolic derivatives, which determine both the aroma and pharmacological effects [4,5]. It has been shown that essential oils prolong sleep duration and exhibit antioxidant and antimicrobial activity.

Chemical analysis of the extracts showed low concentrations of heavy metals: the content of lead (Pb) does not exceed 2 ppm, while cadmium (Cd) and arsenic (As) remain within pharmacopoeial limits [9]. This indicates the safety of the obtained extracts for therapeutic use, provided that technological regulations are properly followed.

V. collin and *V. stolonifera* have been thoroughly studied for their diverse pharmacological properties, demonstrating significant antibacterial, antioxidant, and anticancer effects *in vitro*, as well as neuroprotective potential [14]. Various extracts of these species have been shown to possess anxiolytic, antidepressant, anticonvulsant, and cytotoxic activities, contributing to their potential therapeutic applications [15,16].

Alkaloids and essential oils of *V. officinalis* exhibit activity against gram-positive bacteria, including *Staphylococcus*

aureus and *Bacillus subtilis*, with minimum inhibitory concentrations ranging from 62.5 µg/ml to 400 µg/ml [5]. Similar effects have been demonstrated for *V. jatamansi* extracts against *Pseudomonas aeruginosa* and *S. aureus* [13]. This suggests that other representatives of the genus, including *V. collina* and *V. stolonifera*, potentially possess a comparable spectrum of antimicrobial activity.

Studies have shown that the ethanolic extract of *V. officinalis* improves cognitive functions in animal models of Alzheimer's disease by enhancing antioxidant activity and reducing acetylcholinesterase levels [5]. These findings indicate the potential use of valerian extracts in the prevention of neurodegenerative processes, particularly in Alzheimer's and Parkinson's diseases [5,17,18].

The sedative and hypnotic effects of *Valeriana* extracts are attributed to the presence of iridoids and flavonoids that modulate the activity of the GABAergic system in the brain [5]. These compounds help improve sleep quality, reduce nervous tension, and exert a spasmolytic effect. Experimental studies have also confirmed analgesic properties, expanding the therapeutic potential of valerian preparations for the management of functional nervous system disorders [5,17,18].

In addition to the aforementioned properties, *V. wallichii* and *V. jatamansi* extracts have shown hepatoprotective, anti-inflammatory, and antioxidant activities, explained by their flavonoid and tannin content [9,13]. Iridoids, in turn, contribute to the normalization of gastrointestinal functions through their spasmolytic effects.

Taken together, these data suggest that representatives of the *Valeriana* genus possess a wide pharmacological potential, suitable for the development of new therapeutic agents aimed at treating neurodegenerative, cardiovascular, and inflammatory diseases.

Aim

To comprehensively evaluate the antimicrobial / antifungal potential, acute toxicity, and hepatoprotective activity of thick extracts from the herbs of *V. collina* and *V. stolonifera*.

Materials and methods

Antimicrobial and antifungal activity. The antimicrobial properties of native thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* were studied *in vitro* at the Microbiological Laboratory of the Educational and Medical Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The tests were performed using the agar diffusion method with wells (“well method”) according to the methodological guidelines “Study of Specific Activity of Antimicrobial Drugs” [19] and in accordance with the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). The principle of the method is based on the diffusion of the test substance into the agar medium and inhibition of microbial growth around the wells.

To determine the antimicrobial spectrum, standard reference strains representing different groups of microorganisms were used: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213/

NCTC129735 – gram-positive coccus; *Bacillus subtilis* ATCC 6633 – gram-positive spore-forming rod; *Escherichia coli* ATCC 25922 – gram-negative rod, representative of the Enterobacteriaceae family; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – gram-negative, non-glucose-fermenting rod; *Candida albicans* ATCC 885-653 – yeast-like fungus.

Mueller–Hinton agar was used for cultivating bacteria, while Sabouraud dextrose agar (HiMedia, India) was used for *Candida* species. Bacterial suspensions were prepared in physiological saline to a turbidity standard of 0.5 on the McFarland scale and subsequently diluted to a final concentration of approximately 5×10^5 cells/mL.

Ten milliliters of “base” agar were poured into Petri dishes. After solidification of the surface layer, sterile metal cylinders (10 mm height, 6 mm internal diameter) were placed and filled with molten, cooled (45–50 °C) nutrient agar inoculated with test cultures. For this purpose, 1.5 mL of a 24-hour microbial suspension was added to 13.5 mL of agar. After solidification of the inoculated layer, the cylinders were carefully removed with sterile forceps to form wells.

Each well was filled with 0.30 ± 0.05 mL of the test extract. In each Petri dish, the activity of one extract sample and the control solution (70 % ethanol) were tested in parallel. Each experiment was performed in triplicate.

After inoculation, plates containing bacterial cultures were incubated at 35 ± 1 °C for 18–24 hours, while samples with *Candida albicans* were incubated for 24–48 hours.

The results were evaluated by measuring the presence and diameter of growth inhibition zones around the wells, which reflected the level of antimicrobial and antifungal activity of the tested extracts.

The study of acute toxicity was carried out using thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera*, administered as 20 % aqueous solutions. The identification of the plant raw material had been conducted in advance according to the pharmacognostic standards. The experiments were performed on healthy female Wistar rats aged eight to twelve weeks, weighing 180–210 g [20]. The choice of females was based on literature data indicating their higher sensitivity to toxic effects compared with males.

All animal experiments were conducted in compliance with the principles of humane treatment of animals according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” (February 21, 2006, No. 3447-IV). The Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials presented in the article and confirmed the absence of any violations of ethical standards established by applicable regulatory documents, including the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and other relevant legal instruments (Protocol No. 12, dated October 23, 2025).

The experimental animals were kept in a vivarium at a temperature of 22 ± 3 °C and relative humidity of 50–60 %, under a natural 12-hour light/dark cycle. The rats were fed a

standard granulated diet with free access to drinking water. Before the start of the experiment, the animals underwent an acclimatization period in cages for at least five days. Prior to administration, they were subjected to overnight fasting with free access to water, and feeding was restricted for an additional 3–4 hours after dosing [21].

The extract solution was prepared immediately before administration to ensure its stability throughout the experiment. The administration was performed intragastrically using a special probe. To determine acute toxicity, a protocol with a limit dose of 2000 mg/kg body weight was used [22,23], in accordance with OECD methodological recommendations. This dosing regimen was chosen to meet bioethical requirements and minimize mortality.

The study was conducted on several groups of animals, three females per group. The first group received the test sample, the second served to confirm the results, and subsequent groups were dosed only after confirming the survival of the previous group and the absence of pronounced signs of intoxication.

The animals were observed individually during the first thirty minutes after administration, then periodically during the first 24 hours, with special attention to the initial four hours, and subsequently daily for fourteen days. During monitoring, the onset, duration, and nature of possible toxic manifestations, as well as the general condition and behavioral activity of the rats, and their food and water intake were recorded. Clinical signs of intoxication and cases of mortality were also evaluated.

Hepatoprotective activity under experimental toxic liver necrosis induced by paracetamol in rats. The study was conducted on white Wistar rats weighing 190–220 g. The animals were kept under standard vivarium conditions with free access to water and standard food [24].

A model of toxic drug-induced liver necrosis was reproduced by intragastric administration of paracetamol (capsules 500 mg, batch No. 780725, manufacturer: “Pharmaceutical Company Zdorovye”, Ukraine) to the rats. The drug was administered at a dose of 1250 mg/kg once daily. For administration, a suspension in 2 % starch gel solution was used. The duration of paracetamol administration was 2 days [25].

Experimental Design. The animals were divided into 5 groups: Group 1 (Intact control) – rats receiving an equivalent volume of solvent; Group 2 (Negative control) – rats with paracetamol-induced hepatitis modeled according to the described protocol; Group 3 (Reference drug) – Rats with modeled hepatitis receiving silymarin at a dose of 20 mg/kg [4] (“Silibor forte”, capsules 70 mg, batch No. 10224, manufacturer “Pharmaceutical Company Zdorovye”, Ukraine); Group 4 (*V. collina* extract) – Rats with modeled hepatitis receiving *V. collina* extract at a dose of 20 mg/kg; Group 5 (*V. stolonifera* extract) – rats with modeled hepatitis receiving *V. stolonifera* extract at a dose of 20 mg/kg.

The tested substances and reference drug were administered for 2 days. The dosing schedule was 1 hour before and 2 hours after paracetamol administration.

Table 1. Results of the study on the sensitivity of microorganisms to the thick extracts of *Valeriana collina* and *Valeriana stolonifera*

Sample	Microorganism cultures				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
	Diameters of Growth Inhibition Zones, mm				
<i>V. collina</i> (thick extract)	21.33 ± 1.53	23.00 ± 1.00	12.67 ± 0.58	17.33 ± 0.58*	15.67 ± 0.58*
<i>V. stolonifera</i> (thick extract)	19.33 ± 0.58	22.67 ± 1.53	13.33 ± 0.58	19.00 ± 0.00*	13.67 ± 0.58*

*: Student's t-test, $p < 0.05$; data are presented as mean values of three independent experiments; statistical significance was determined using Student's t-test; $p < 0.05$ was considered significant.

Evaluation of liver condition was performed 18–20 hours after the last paracetamol administration. Blood samples were collected for biochemical analysis. The following parameters were determined in the blood serum: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin and its fractions, and alkaline phosphatase (ALP).

Statistical analysis of the research data was performed using the Statistica software (license No. JPZ804I382130ARCN10-J) and Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA).

Results

Antimicrobial and antifungal activity. The sensitivity and resistance of microorganisms to the thick native extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* were determined by the presence or absence of growth inhibition zones around the wells in the agar. After incubation, the results were recorded by measuring the diameters of the inhibition zones, including the diameter of the wells themselves. Measurements were taken with an accuracy of 1 mm, based on the complete absence of visible growth in the corresponding zone.

Interpretation of the results was based on the diameter of the inhibition zone, which reflected the level of antimicrobial activity of the tested extracts. In the absence of an inhibition zone or with a diameter up to 10 mm, the culture was considered insensitive to the tested sample. Diameters ranging from 11 mm to 15 mm were interpreted as moderate sensitivity, indicating partial extract activity. Values between 15 mm and 25 mm were considered indicative of pronounced microbial sensitivity, whereas diameters exceeding 25 mm indicated high sensitivity and strong antimicrobial action of the tested extract.

The obtained data on the antimicrobial activity of the thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* are presented in *Table 1*. The analysis was performed using reference strains of gram-positive and gram-negative bacteria, as well as yeast-like fungi, allowing for a comparative evaluation of the spectrum of activity between the extracts. The results represent mean values of the inhibition zone diameters, accounting for statistical processing.

As a result of the conducted studies, no statistically significant differences ($p > 0.05$) were found in the diameter of the growth inhibition zones between the thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* against *S. aureus* ($p = 0.1009$), indicating comparable effectiveness of both extracts against this gram-positive bacterial strain. Similarly, no statisti-

cally significant differences were recorded for *B. subtilis* ($p = 0.7441$) and *E. coli* ($p = 0.2017$), which indicates a similar level of antimicrobial activity of both extracts toward these test strains.

For *P. aeruginosa*, a statistically significant difference was observed ($p = 0.0113$). The mean diameter of the growth inhibition zone for the thick extract of *V. stolonifera* (19.00 ± 0.01 mm) was significantly higher compared to that of *V. collina* (17.33 ± 0.58 mm). In the case of *C. albicans*, a statistically significant difference was also observed ($p = 0.0080$). However, in this instance, the thick extract of *V. collina* (15.67 ± 0.58 mm) demonstrated a significantly larger mean inhibition zone diameter than the thick extract of *V. stolonifera* (13.67 ± 0.58 mm).

Study of acute toxicity of 20 % solutions of thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* according to OECD Guideline. According to the OECD Guideline (Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method), a model was reproduced to evaluate the acute toxicity of the thick extracts of *Valeriana collina* and *Valeriana stolonifera* after intragastric administration. The methodology is based on a stepwise procedure using a minimal number of animals (three rats per stage) to determine toxicity and classify the substance according to the Globally Harmonized System (GHS) [26].

According to the results, at a dose of 2000 mg/kg, no mortality was observed after administration of the thick extract solution of *Valeriana stolonifera* in either the first or second group. In the case of the *V. collina* extract, one death was recorded in the first group; however, no lethal cases were observed upon repeated administration. Thus, the results confirm the possibility of applying the limit test procedure (*Table 2*).

During clinical observation, no external pathological signs (lesions of the skin, fur, eyes, or mucous membranes) were detected. The behavioral reactions of most animals corresponded to normal parameters; however, during the first day after administration, a short-term decrease in motor activity and the appearance of drowsiness were noted. Tremor, convulsions, salivation, diarrhea, lethargy, and coma were not observed.

The body weight of the rats was monitored before administration, weekly during the 14-day period, and at the end of the experiment. Variations in body weight did not exceed 5 % and remained within the physiological norm, indicating the absence of toxic effects on the general condition of the animals.

Table 2. Mortality indicators in rats after administration of thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* (2000 mg/kg, OECD 423)

Name of the preparation	Administration group	Number of animals per group	Number of deceased animals
Solution of thick extract <i>V. collina</i>	First administration group	3	1
	Repeated administration group	3	0
Solution of thick extract <i>V. stolonifera</i>	First administration group	3	0
	Repeated administration group	3	0

Data are presented for n = 3 animals per group, with observations conducted over a 14-day period.

Table 3. Results of biochemical assessment of ALT, AST, and ALP activity in rat blood serum under paracetamol-induced hepatitis model

Group	ALT (M ± SD)	Δ ALT, %	AST (M ± SD)	Δ AST, %	ALP (M ± SD)	Δ ALP, %
Intact control	64.25 ± 15.17*	-28.81	146.75 ± 34.05	-9.97	78.00 ± 26.20*	-42.86
Negative control (paracetamol)	90.25 ± 14.89	0.00	163.00 ± 8.83	0.00	136.50 ± 22.01	0.00
Silymarin (20 mg/kg)	64.75 ± 8.02*	-28.25	128.50 ± 26.64	-21.17	75.25 ± 17.69*	-44.87
<i>V. collina</i> (20 mg/kg)	74.50 ± 14.39	-17.45	135.25 ± 12.34*	-17.02	97.25 ± 17.91*	-28.75
<i>V. stolonifera</i> (20 mg/kg)	63.75 ± 9.50*	-29.36	128.50 ± 25.67	-21.17	59.25 ± 34.33*	-56.59

*: statistically significant differences compared with the negative control group, $p \leq 0.05$.

Hepatoprotective activity under experimental toxic liver necrosis induced by paracetamol in rats. Drug-induced liver injury is a significant problem in modern medicine. One of the most common hepatotoxic xenobiotics used to model such conditions is paracetamol [27]. Paracetamol overdose leads to severe damage to the liver parenchyma. This occurs due to the formation of its highly toxic metabolite, N-acetyl-p-benzoquinone imine, which forms irreversible bonds with hepatocellular macromolecules and causes hepatic necrosis.

As a result of the study, it was found that in the negative control animals, toxic hepatitis was induced by paracetamol administration. There was an increase in the activity of ALT, AST, and ALP relative to the intact group, indicating pronounced hepatocellular damage (Table 3).

In animals treated with silymarin, a marked decrease in ALT (by 28.25 %), AST (by 21.17 %), and ALP (by 44.87 %) activity was observed, confirming the hepatoprotective effect of the reference drug. The *Valeriana collina* extract reduced the activity of ALT (by 17.45 %), AST (by 17.02 %), and ALP (by 28.75 %) compared with the negative control group. Animals that received the *V. stolonifera* extract showed a more pronounced normalization of biochemical parameters – ALT, AST, and ALP activity decreased by 29.36 %, 21.17 %, and 56.59 %, respectively. These values approached those of the intact animals, indicating a potentially stronger hepatoprotective effect of this *Valeriana* species.

Discussion

The antimicrobial study showed that both species exhibited a broad spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria, as well as *Candida* fungi. A species-specific profile was observed: the extract of *V. stolonifera*

was significantly more effective against *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0.0113$), while the extract of *V. collina* demonstrated higher fungistatic activity against *Candida albicans* ($p = 0.0080$). This may be explained by differences in the composition of secondary metabolites, particularly the content of flavonoids and essential oils.

Acute toxicity tests confirmed that both extracts can be classified as low-toxicity substances (GHS Category 5). For *V. collina*, a single death was recorded, likely associated with individual sensitivity of the animal. The general condition and body weight of the rats remained within physiological norms, indicating good tolerance of the tested extracts. Thus, the obtained results confirm the safety of the extracts at the studied doses.

In the negative control group of rats that received paracetamol, a significant increase in the activity of hepatic enzymes (ALT, AST, ALP) was observed compared with the intact animals. This confirms that paracetamol at the selected dose caused acute toxic liver injury, validating the chosen model for investigating potential hepatoprotective agents.

Silymarin demonstrated a pronounced hepatoprotective effect. The reference drug effectively counteracted the toxic influence of paracetamol, significantly ($p \leq 0.05$) reducing ALT and ALP activity almost to the levels of the intact animals. Although the decrease in AST (by 21.17 %) was notable, it did not reach statistical significance, which may indicate a specific mechanism of action primarily targeting hepatocyte membranes (reflected by ALT) and the biliary system (reflected by ALP).

The *V. collina* extract exhibited moderate hepatoprotective activity. This extract significantly ($p \leq 0.05$) reduced AST and ALP activity; however, its effect on ALT – a key marker of hepatocellular cytolysis – was less pronounced and statistically insignificant. This suggests that its protective effect is less comprehensive compared with silymarin.

The *V. stolonifera* extract demonstrated the highest hepatoprotective efficacy. It produced the most distinct results, significantly ($p \leq 0.05$) reducing the activity of all three key enzymes: ALT, AST, and ALP. Notably, *V. stolonifera* extract most effectively decreased ALP activity by 56.59 %, which was the highest reduction among all studied groups. This indicates its strong and multifaceted protective effect, which is not inferior to, and in terms of ALP even surpasses, the reference drug silymarin.

Thus, administration of *V. collina* and *V. stolonifera* extracts contributed to a reduction in biochemical markers of cytolysis and cholestasis under toxic liver injury, confirming their hepatoprotective activity.

The obtained results confirm that the aerial parts of *V. collina* and *V. stolonifera* are promising subjects for pharmacological investigation. High levels of antioxidant and antimicrobial activity indicate the presence of a complex of compounds capable of influencing the main pathogenetic pathways of various pathological processes. Considering the substantial biomass of the herb and the ability of plant populations to regenerate regularly, this raw material may be regarded as an additional or even alternative source of biologically active extracts.

It is important to emphasize that the use of aerial parts instead of underground organs is not only economically feasible but also ecologically justified. This approach reduces pressure on natural populations and promotes sustainable models of medicinal plant harvesting. A promising direction for future research is the standardization of valerian herb extracts based on marker compound content and the evaluation of their clinical efficacy in comparison with traditional raw materials (*Valerianae radix*).

Conclusions

1. Both thick extracts of *V. collina* and *V. stolonifera* exhibited pronounced antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, as well as *C. albicans*. *V. stolonifera* was more effective against *P. aeruginosa*, whereas *V. collina* demonstrated higher activity against *C. albicans*. These differences may be associated with variations in the ratios of biologically active compounds in the extracts, confirming the need for further chemical and pharmacological studies to elucidate the mechanisms of action.

2. The 20 % aqueous solution of the thick extract of *V. collina*, when administered intragastrically, can be classified as toxicity Class 5, with an LD_{50} value in the range of 2000–5000 mg/kg. The solution of the thick extract of *V. stolonifera* did not cause mortality in rats, allowing it to be classified as a substance with low acute toxicity (GHS Category 5; $LD_{50} \geq 5000$ mg/kg). Further testing of the studied samples is not recommended unless required by specific regulatory purposes.

3. The valerian extracts studied, particularly *V. stolonifera*, demonstrated expressed hepatoprotective effects under conditions of paracetamol-induced hepatitis in rats. The experimental model of paracetamol-induced hepatitis led to the development of distinct biochemical and morphological signs

of liver injury in animals. The *V. stolonifera* extract exhibited a strong hepatoprotective effect, confirmed by decreased ALT, AST, and ALP levels and a reduction in hepatic necrosis areas. The efficacy of the *V. stolonifera* extract exceeded that of the reference drug, silymarin.

4. The obtained data indicate the promising potential of both *Valeriana* species for further research to confirm their role as sources of natural antioxidants and compounds with antimicrobial activity.

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0001-9231-7627

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

ORCID ID: 0000-0002-7883-8917

Відомості про авторів:

Кокітко В. І., аспірантка каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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



Valeriia Kokitko (Валерія Кокітко)
valeriakokitko@gmail.com

References

- Jamal G, Ahmad M, Shah SA, Khan M, Noor N, Ali N, et al. A review on *Valeriana wallichii*: chemical composition and pharmacological research. *Curr Tradit Med*. 2023;9(4):55-71. doi: 10.2174/2215083808666220914123526
- Raal A, Kokitko V, Odyntsova V, Orav A, Koshovyi O. Comparative analysis of the essential oil of the underground organs of *Valeriana* spp. from different countries. *Phyton-Int J Exp Bot*. 2024;93(7):1365-82. doi: 10.32604/phyton.2024.053754
- Malhotra P, Minocha N, Pandey P, Kaushik D, Vashist N. A review on history, chemical constituents, phytochemistry, pharmacological activities, and recent patents of Valerian. *Nat Prod J*. 2024;14(2):98-106. doi: 10.2174/2210315514666230718100526
- Chandra Shekhar H, Joshua L, Thomas JV. Standardized extract of *Valeriana officinalis* improves overall sleep quality in human subjects with sleep complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Adv Ther*. 2024;41(1):246-61. doi: 10.1007/s12325-023-02708-6
- Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. 7 July 2015 EMA/HMPC/150846/2015 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
- Sarikurcu C, Jeszka-Skowron M, Ozer MS. *Valeriana dioscoridis* aerial parts' extracts – a new source of phytochemicals with antioxidant and enzyme inhibitory activities. *Ind Crops Prod*. 2020;148:112273. doi: 10.1016/j.indcrop.2020.112273
- Shukla V, Singh P, Kumar D, Konwar R, Singh B, Kumar B. Phytochemical analysis of high value medicinal plant *Valeriana jatamansi* using LC-MS and its in-vitro anti-proliferative screening. *Phytomed Plus*. 2021;1(2):100025. doi: 10.1016/j.phyplu.2021.100025

8. Cornara L, Ambu G, Trombetta D, Denaro M, Alloisio S, Frigerio J, et al. Comparative and Functional Screening of Three Species Traditionally used as Antidepressants: *Valeriana officinalis* L., *Valeriana jatamansi* Jones ex Roxb. and *Nardostachys jatamansi* (D. Don) DC. *Plants (Basel)*. 2020;9(8):994. doi: [10.3390/plants9080994](https://doi.org/10.3390/plants9080994)
9. Kokitko VI, Odyntsova VM. Microscopic analysis of *Valeriana stolonifera* and *Valeriana collina* leaves. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2024;17(3):207-14. doi: [10.14739/2409-2932.2024.3.311562](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.311562)
10. Yao B, Ma J, Ran Q, Chen H, He X. Mechanism of *Valeriana officinalis* L. extract improving atherosclerosis by regulating PGC-1 α /Sirt3/Epac1 pathway. *Front Pharmacol*. 2024;15:1483518. doi: [10.3389/fphar.2024.1483518](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1483518)
11. Li J, Li X, Wang C, Zhang M, Ye M, Wang Q. The potential of *Valeriana* as a traditional Chinese medicine: traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Front Pharmacol*. 2022;13:973138. doi: [10.3389/fphar.2022.973138](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.973138)
12. Çelik C, Kirmizibekmez H. The genus *Valeriana* L.: ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities – an updated review. *Phytochem Rev*. 2025;24(5):3337-441. doi: [10.1007/s11101-024-10061-x](https://doi.org/10.1007/s11101-024-10061-x)
13. Muhetaer H, Li H, Wang B, Cai X, Zhang Y, Li Y, et al. Exploring the Effects and Mechanisms of Valerian Volatile Oil in Treating Insomnia Using Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation-Based Approaches. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1726. doi: [10.3390/ijms26041726](https://doi.org/10.3390/ijms26041726)
14. Sánchez M, González Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Updating the biological interest of '*Valeriana officinalis*'. *Mediterr Bot*. 2021;42:e70280. doi: [10.5209/mbot.70280](https://doi.org/10.5209/mbot.70280)
15. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Valerian root: summary for the public (*Valeriana officinalis* L., radix). London: EMA; 2016 Apr 5. EMA/152385/2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/valerian-root-summary-public_en.pdf
16. Aguilar G, Calva J, Cartuche L, Salinas M, Armijos C. Chemical Constituents, Enantiomer Content, Antioxidant and Anticholinesterase Activities of *Valeriana microphylla* Kunth Essential Oil. *Plants (Basel)*. 2023;12(11):2155. doi: [10.3390/plants12112155](https://doi.org/10.3390/plants12112155)
17. Zhang XM, Zhu JL, Sun Y, Dai YL, Chen X, Cao JH, et al. Anxiolytic potency of iridoid fraction extracted from *Valeriana jatamansi* Jones and its mechanism: a preliminary study. *Nat Prod Res*. 2018;32(17):2071-5. doi: [10.1080/14786419.2017.1360881](https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1360881)
18. Zhang L, Wang L, Huang L, Zhao Y, Ding H, Li B, et al. Antidepressant effects of total iridoids of *Valeriana jatamansi* via the intestinal flora-blood-brain barrier pathway. *Pharm Biol*. 2021;59(1):910-9. doi: [10.1080/13880209.2021.1944222](https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1944222)
19. Volianskyi YL, Hrytsenko IS, Shyrobokov VP. *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii MOZ Ukrainy*. Kyiv: Zdorovia; 2004. Ukrainian.
20. Lipnick RL, Cotruvo JA, Hill RN, Bruce RD, Stitzel KA, Walker AP, et al. Comparison of the up-and-down, conventional LD50, and fixed-dose acute toxicity procedures. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(3):223-31. doi: [10.1016/0278-6915\(94\)00136-c](https://doi.org/10.1016/0278-6915(94)00136-c)
21. Diener W, Schlede E. Acute toxicity class methods: alternatives to LD/LC50 tests. *ALTEX*. 1999;16(3):129-34.
22. Diener W, Mischke U, Kayser D, Schlede E. The biometric evaluation of the OECD modified version of the acute-toxic-class method (oral). *Arch Toxicol*. 1995;69(10):729-34. doi: [10.1007/BF03035438](https://doi.org/10.1007/BF03035438)
23. Diener W, Siccha L, Mischke U, Kayser D, Schlede E. The biometric evaluation of the acute-toxic-class method (oral). *Arch Toxicol*. 1994;68(10):599-610. doi: [10.1007/BF03208339](https://doi.org/10.1007/BF03208339)
24. Gross D, Tolba RH. Ethics in Animal-Based Research. *Eur Surg Res*. 2015;55(1-2):43-57. doi: [10.1159/000377721](https://doi.org/10.1159/000377721)
25. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii* [Preclinical research of medicinal products]. Kyiv: Avitsena; 2001. Ukrainian.
26. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Test No. 423: Acute oral toxicity – acute toxic class method. In: *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4*. Paris: OECD Publishing; 2002. doi: [10.1787/9789264071001-en](https://doi.org/10.1787/9789264071001-en)
27. Konovalova N, Stopinchuk O, Mazur Y, Goncharov O. [Clinical case of unintentional overdose of paracetamol]. *Reports Vinnytsia Natl Med Univ*. 2019;23(4):579-81. Ukrainian. doi: [10.31393/reports-vn-medical-2019-23\(4\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vn-medical-2019-23(4)-04)



Визначення молекулярних механізмів клітинної пластичності та ремоделювання тканини підшлункової залози за умов дозованої екзогенної гіпоксії

Т. В. Іваненко¹, А. В. Абрамов²

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

Ендокринний апарат підшлункової залози – мікроорган, що включає кілька популяцій ендокриноцитів і функціонує в тісній взаємодії з мікросудинами, позаклітинним матриксом та імунним мікрооточенням. Кисень у межах острівця є не лише енергетичним ресурсом, але й регуляторним сигналом, який через HIF-залежні та незалежні механізми модулює транскрипційні програми й адаптаційні відповіді тканини. Дозовану екзогенну гіпоксію як керований режим інтермітуючої гіпоксії вивчають у межах гіпоксичного кондиціювання. Вона може спричиняти адаптивне ремоделювання, і наслідки визначаються параметрами дози впливу. Вивчення підшлункової залози за умов дозованої екзогенної гіпоксії є перспективним для визначення меж між адаптаційною перебудовою та дезадаптивним фенотипом і для зіставлення морфологічних змін із молекулярними маркерами пластичності та стрес-відповіді.

Мета роботи – визначити молекулярні механізми клітинної пластичності та ремоделювання підшлункової залози за умов дозованої екзогенної гіпоксії шляхом аналізу профілю експресії ключових генів.

Матеріали і методи. Для аналізу експресії генів використано метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу за допомогою набору PARN-405Z RT² Profiler™ PCR Array Rat Stem Cell (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин була підшлункова залоза.

Результати. За умов дозованої екзогенної гіпоксії у підшлунковій залозі зростає експресія генів трьох взаємопов'язаних блоків: трофічно-цитопротекторного, цитоскелетно-секреторного та адгезивно-матричного. Найвиразніші зміни підвищення експресії визначені в генах (*Igf1* у 7,82; *Cdc42* у 4,66; *Ncam1* у 3,34; *Col1a1* у 4,23 рази) (метод 2^{-ΔΔCt}) відображають адаптаційне ремоделювання, посилення трофічної підтримки, оптимізацію секреторної готовності та перебудову тканинної архітектури острівців. Помірне підвищення експресії генів *Krt15* у 2,39 і *Cdk1* у 2,21 рази (метод 2^{-ΔΔCt}) узгоджується із залученням репаративно-пластичних програм без ознак гіперпроліферації.

Висновки. Сукупно транскрипційний профіль при дозованій екзогенній гіпоксії відповідає керованій адаптації ендокринного апарату до змін мікрооточення, а не домінуванню ушкоджувальних сценаріїв.

Ключові слова: щури лінії Wistar, підшлункова залоза, гени, дозована екзогенна гіпоксія, ендокриноцити, клітинна пластичність, ремоделювання тканини.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 13-17

Determination of molecular mechanisms of cellular plasticity and pancreatic tissue remodeling under conditions of dosed exogenous hypoxia

T. V. Ivanenko, A. V. Abramov

The endocrine apparatus of the pancreas represents a micro-organ that includes multiple endocrine cell populations that function in close interaction with the microvasculature, extracellular matrix, and immune microenvironment. Within pancreatic islets, oxygen acts not only as an energetic substrate but also as a regulatory signal that modulates transcriptional programs and tissue adaptation through HIF-dependent and HIF-independent mechanisms. Dosed exogenous hypoxia, as a controlled form of intermittent hypoxia, is considered within the concept of hypoxic conditioning and can induce adaptive remodeling, with outcomes critically dependent on the parameters of hypoxic exposure. Investigation of the pancreas under conditions of dosed exogenous hypoxia is therefore promising for delineating the boundary between adaptive reorganization and maladaptive phenotypes and for correlating morphological changes with molecular markers of plasticity and stress responses.

ARTICLE INFO



UDC 616.37-018:616-008.72.21-008.64]-092.18-076.4
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.351389](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.351389)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):13-17

Keywords: Wistar rats, pancreas, genes, dosed exogenous hypoxia, endocrine cells, cellular plasticity, tissue remodeling.

Received: 14.11.2025 // Revised: 12.01.2026 // Accepted: 22.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Aim. To determine the molecular mechanisms of cellular plasticity and pancreatic tissue remodeling under conditions of dosed exogenous hypoxia through analysis of the expression profiles of key regulatory genes.

Materials and methods. Gene expression was analyzed using reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) with the PARN-405Z RT² Profiler™ PCR Array Rat Stem Cell kit (QIAGEN, Germany). The pancreas of experimental animals served as the object of investigation.

Results. Dosed exogenous hypoxia is associated with increased expression of genes belonging to three interconnected functional modules: trophic-cytoprotective, cytoskeletal-secretory, and adhesive-matrix. The most expressed transcriptional changes (*Igf1* 7.82-fold; *Cdc42* 4.66-fold; *Ncam1* 3.34-fold; *Col1a1* 4.23-fold, 2- $\Delta\Delta$ Ct) reflect adaptive remodeling, reinforcement of trophic support, optimization of secretory readiness, and reorganization of islet tissue architecture. Moderate upregulation of *Krt15* (2.39-fold) and *Cdk1* (2.21-fold) corresponds to activation of reparative-plastic programs without signs of excessive proliferation.

Conclusions. Overall, the transcriptional profile induced by dosed exogenous hypoxia is consistent with controlled adaptive remodeling of the pancreatic endocrine apparatus in response to microenvironmental changes rather than dominance of injury-driven mechanisms.

Keywords: Wistar rats, pancreas, genes, dosed exogenous hypoxia, endocrine cells, cellular plasticity, tissue remodeling.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):13-17

Ендокринний апарат підшлункової залози – високо-спеціалізована тканинна система, що функціонує як мікроорган із власною архітектонікою, мікросудинним забезпеченням і багаторівневими парокринними контурами. Панкреатичні острівці включають декілька популяцій ендокриноцитів (α -, β -, δ -, PP/ γ - та ϵ -клітини), між якими реалізуються взаємозалежні програми секреції, міжклітинної комунікації та адаптації до коливань метаболічного навантаження. Стабільність цього фенотипу підтримується не лише внутрішньоострівцевими взаємодіями, але й такими елементами: фенестрованим ендотелієм, перицитами, базальною мембраною, компонентами позаклітинного матриксу та резидентними імунними клітинами, – що разом визначають трофіку, дифузію сигналів і бар’єрні функції острівця [1,2].

Кисневий режим у межах острівця має принципове значення, оскільки поєднання високої метаболічної активності ендокриноцитів із дифузійними обмеженнями та динамікою перфузії формує локальні градієнти pO_2 . У такій системі кисень є не лише субстратом енергетичного метаболізму, але й інформаційним сигналом, який через HIF-залежні та HIF-незалежні механізми може перебудувати транскрипційні програми, редокс-гомеостаз і взаємодію клітин із мікрооточенням. При діабеті та споріднених станах дисрегуляцію гіпоксичних шляхів визначають як один з універсальних механізмів ушкодження тканин і прогресування ускладнень, що додатково підтверджує патофізіологічну значущість керованого моделювання змін оксигенації [3].

Дозована екзогенна гіпоксія (ДЕГ) – експериментально керований модульований вплив, що відтворює повторювані епізоди зниження доступності O_2 із чітко визначеними параметрами дози (ступінь гіпоксії, тривалість експозиції, кількість сеансів та інтервали нормоксії).

У сучасній біомедичній парадигмі такі режими часто вивчають у межах концепції гіпоксичного кондиціонування. Повторювані стимули можуть активувати програми адаптації, підвищувати стійкість до стресу, модулювати запалення та ремоделювання тканин. Принципово, що наслідки інтермітуючої гіпоксії суттєво залежать від

профілю впливу, тренувальні режими не еквівалентні патологічним патернам гіпоксії та можуть відрізнятися за напрямом змін, навіть у разі залучення спільних сигнальних осей [4].

Для ендокринного апарату підшлункової залози ДЕГ становить особливий інтерес, оскільки потенційно впливає одразу на кілька рівнів організації острівця. По-перше, через судинний компонент: мікросудини острівця не лише доставляють O_2 і поживні речовини, але й продукують паракринні фактори та матриксні компоненти, що підтримують архітектоніку й функціональну узгодженість ендокриноцитів; порушення ендотелій-перицитної взаємодії та зміни базальної мембрани при метаболічному стресі мають потенціал змінювати межі тканинної пластичності. По-друге, через матрикс і механотрансдукцію: експериментальні дані показують, що гіпоксія може супроводжуватися вимірюваними змінами позаклітинного матриксу острівців, що важливо для підтримання міжклітинних контактів, дифузії сигналів і збереження тканинної ніші ендокриноцитів [5]. По-третє, через клітинний склад і транскрипційні стани. Сучасні одноклітинні та системно-біологічні підходи підтвердили, що стресові відповіді у підшлунковій залозі є виражено клітинно-специфічними та залучають не лише β -, але й α -клітини, а також інші компартменти, формуючи тканинну реакцію адаптації або ушкодження. Це дає підстави визначити ремоделювання острівця як результат узгоджених або дискоординуваних змін у кількох популяціях ендокриноцитів та їхній ніші, а не як ізольовану β -клітинну проблему [6].

Концептуально близькою є ідея пластичності острівцевих клітин, включаючи потенційні переходи станів, зміни ідентичності й адаптаційні перебудови секреторних програм, що можуть мати і компенсаторний, і дезадаптивний характер залежно від контексту стимулу [7].

Важливим є мікрооточувально-імунний аспект гіпоксії. Гіпоксичні умови у тканинах можуть модифікувати імунний ландшафт, підтримувати хронічне запалення та змінювати трофічні взаємодії. Щодо острівців це може впливати на стійкість ендокриноцитів до стресу, характер ремоделювання та «ціну» адаптації. Хоча у великій кіль-

Таблиця 1. Характеристика активності генів PCR-панелі PARN-405Z RT² Profiler™ PCR Array Rat Stem Cell у тварин за умов ДЕГ порівняно з контрольною групою (аналіз методом 2-ΔΔCt)

Показник	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	<i>Abcg2</i> [‡]	<i>Acam</i> [‡]	<i>Actc1</i> [‡]	<i>Adar</i> [‡]	<i>Aldh1a1</i> [‡]	<i>Aldh2</i> [‡]	<i>Alpi</i> [‡]	<i>Apc</i> [‡]	<i>Ascl2</i> [‡]	<i>Axin1</i> [#]	<i>Bglap</i> [‡]	<i>Bmp1</i> [‡]
B	<i>Bmp2</i> [‡]	<i>Bmp3</i> [‡]	<i>Btrc</i> [‡]	<i>Catna1</i> [#]	<i>Ccna2</i> [‡]	<i>Ccnd1</i> [‡]	<i>Ccnd2</i> [‡]	<i>Ccne1</i> [#]	<i>Cd19</i> [‡]	<i>Cd3d</i> [‡]	<i>Cd3e</i> [‡]	<i>Cd4</i> [‡]
C	<i>Cd44</i> [#]	<i>Cd8a</i> [‡]	<i>Cd8b</i> [‡]	<i>Cdc42</i> [*]	<i>Cdh1</i> [‡]	<i>Cdh2</i> [‡]	<i>Cdk1</i> [*]	<i>Col1a1</i> [*]	<i>Col2a1</i> [‡]	<i>Col9a1</i> [‡]	<i>Cxcl12</i> [‡]	<i>Dhh</i> [‡]
D	<i>Dll1</i> [‡]	<i>Dll3</i> [‡]	<i>Dtx2</i> [‡]	<i>Dvl1</i> [‡]	<i>Ep300</i> [‡]	<i>Fgf1</i> [#]	<i>Fgf2</i> [‡]	<i>Fgf3</i> [‡]	<i>Fgf4</i> [‡]	<i>Fgfr1</i> [‡]	<i>Foxa2</i> [#]	<i>Fzd1</i> [‡]
E	<i>Gdf3</i> [‡]	<i>Gja1</i> [‡]	<i>Gjb1</i> [‡]	<i>Hdac1</i> [#]	<i>Hdac2</i> [‡]	<i>Hspa9</i> [‡]	<i>Igf1</i> [*]	<i>Ihh</i> [‡]	<i>Isl1</i> [‡]	<i>Jag1</i> [‡]	<i>Kat2a</i> [‡]	<i>Krt15</i> [*]
F	<i>LOC683469</i> [#]	<i>Mme</i> [‡]	<i>Msx1</i> [‡]	<i>Myc</i> [‡]	<i>Myod1</i> [‡]	<i>Kat8</i> [‡]	<i>Kat7</i> [‡]	<i>Ncam1</i> [*]	<i>Neurog2</i> [#]	<i>Notch1</i> [‡]	<i>Notch2</i> [‡]	<i>Numb</i> [#]
G	<i>Pard6a</i> [‡]	<i>Pdx1</i> [‡]	<i>Ppard</i> [#]	<i>Pparg</i> [‡]	<i>Rb1</i> [#]	<i>S100b</i> [‡]	<i>Sigmar1</i> [‡]	<i>Sox2</i> [‡]	<i>Tbxt</i> [‡]	<i>Terf</i> [‡]	<i>Tubb3</i> [‡]	<i>Wnt1</i> [‡]

*: гени з підвищеною експресією; #: гени зі зниженою експресією; †: гени без змін експресії (≈1); ‡: гени з недетектованою експресією (для наведених генів експресію не задетектовано ні в контрольній групі, ні в групі тварин із дозованим впливом екзогенної гіпоксії; значення порогового циклу – на межі чутливості методу RT-qPCR (Ct ≈ 40), а отже немає детектованої транскрипційної активності за експериментальних умов); дані наведено як середні значення (AVG) з нормалізацією на референтні гени відповідно до алгоритму PCR Array.

кості наукових джерел ці механізми описано на моделях діабету, сама логіка «гіпоксія ↔ судини ↔ імунні клітини ↔ стрес-відповідь» є релевантною для інтерпретації тканинних ефектів ДЕГ як модельованого фактора [8].

Отже, дослідження підшлункової залози в умовах ДЕГ є перспективним підходом для з'ясування таких питань: як контрольовані коливання оксигенації переналаштовують ендокринний апарат на рівні ендокриноцитів; які компоненти острівців (мікросудини, матрикс, імунні взаємодії) є ключовими медіаторами ремоделювання; де проходить межа між адаптаційною перебудовою та формуванням дезадаптивного фенотипу. Визначення цих закономірностей створює підґрунтя для механістичного пояснення тканинних ефектів ДЕГ і для коректного зіставлення морфологічних змін із молекулярними маркерами пластичності й стрес-відповіді в ендокринному апараті підшлункової залози.

Мета роботи

Визначити молекулярні механізми клітинної пластичності та ремоделювання підшлункової залози за умов дозованої екзогенної гіпоксії шляхом аналізу профілю експресії ключових генів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих щурах лінії Wistar, яких поділили на 2 групи по 5 тварин у кожній. Тварини 1 групи – контрольні. Щурам 2 групи проводили гіпоксичні тренування протягом 15 днів по 6 год щоденно, а саме на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту 1–5 км над рівнем моря, а останні 10 днів – 6 км над рівнем моря.

Після декапітації експериментальних тварин під тіопентал-натрієвим наркозом (50 мг/кг) вилучали підшлункову залозу, яку фіксували в розчині Буена (20 год) і після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (MkCormick, США).

Для аналізу експресії генів використано метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в

режимі реального часу за допомогою набору PARN-405Z RT² Profiler™ PCR Array Rat Stem Cell (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин була підшлункова залоза. Дані, отримані після полімеразної ланцюгової реакції, проаналізовано за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина) з використанням 2-ΔΔCt методу [9].

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших міжнародних і локальних правових актах (протокол від 15.01.2026 року № 1).

Результати

Профіль експресії генів оцінювали із застосуванням панелі PARN-405Z RT² Profiler™ PCR Array Rat Stem Cell, що включає 84 гени, пов'язані з програмами клітинної пластичності та самопідтримання, регуляцією клітинного розвитку, а також механізмами стабілізації фенотипу (включаючи ключові сигнальні модулі та транскрипційно-епігенетичні контури). Отримані дані характеризують зміни експресії на рівні тканини підшлункової залози загалом, тому їх слід інтерпретувати як характеристику інтегрального молекулярного профілю пластичності популяції ендокриноцитів у складі функціонально гетерогенної острівцевої системи та її мікрооточення.

Порівняльний аналіз зразків контрольної групи та тварин, що зазнавали ДЕГ, дав змогу систематизувати гени PCR-панелі за напрямом змін експресії у таких категоріях: гени з підвищеною експресією щодо контролю; гени зі зниженою експресією щодо контролю; гени, для яких суттєвих змін не виявлено; гени, експресію яких не задетектовано в досліджених зразках. Розподіл генів за названими групами наведено в таблиці 1.

Таблиця 2. Гени з підвищеною експресією відносно контрольної групи тварин за результатами аналізу методом 2⁻ΔΔCt

Лунка	Ген	Середнє значення порогового циклу ампліфікації (Avg Ct)		Середнє значення – досліджуваний ген / референтний ген (ΔCt)		Нормалізований відносний рівень експресії досліджуваного гена (2 ⁻ ΔΔCt)		Кратність змін експресії
		Контроль	ДЕГ	Контроль	ДЕГ	Контроль	ДЕГ	
C04	<i>Cdc42</i>	40.00	38.30	3.80	1.58	0.0719	0.3351	4.66
C07	<i>Cdk1</i>	40.00	39.38	3.80	2.65	0.0719	0.1592	2.21
C08	<i>Col1a1</i>	40.00	38.44	3.80	1.72	0.0719	0.3042	4.23
E07	<i>Igf1</i>	40.00	37.56	3.80	0.83	0.0719	0.5626	7.82
E12	<i>Krt15</i>	36.88	36.15	0.68	-0.58	0.6241	1.4907	2.39
F08	<i>Ncam1</i>	40.00	38.79	3.80	2.06	0.0719	0.2401	3.34

Дані наведено як середні значення (AVG) з нормалізацією на референтні гени відповідно до алгоритму PCR Array.

Обговорення

У таблиці 2 подано характеристику експресії мРНК генів, що мали високу експресійну активність. У тварин із ДЕГ зафіксовано підвищення експресії генів, що функціонально групуються у три взаємопов'язані блоки, а саме фактори трофічної та цитопротекторної підтримки; регулятори цитоскелету та секреторної готовності; компоненти клітинно-матричної та клітинно-клітинної архітектури.

Ген *Igf1* – найбільш виражено підвищений транскрипт у цій групі, а саме в 7,82 раза (метод 2⁻ΔΔCt). *Igf1* визначено як трофічний фактор для ендокринної частини підшлункової залози, він підтримує виживання, функціональну зрілість і резистентність острівцевих клітин до стресових впливів [10]. У контексті ДЕГ зростання *Igf1* логічно інтерпретувати як компенсаторно-адаптаційну відповідь, спрямовану на збереження ендокринної функції в умовах потенційного обмеження кисневої доставки.

Підвищена в 4,66 раза (метод 2⁻ΔΔCt) експресія *Cdc42* характеризує активацію механізмів, що регулюють актиновий цитоскелет і екзоцитоз секреторних гранул. *Cdc42* поєднує метаболічний сигнал із реорганізацією кортикального актинового цитоскелета, що забезпечує ефективніше переміщення гранул до мембрани та їх екзоцитоз [11]. Зважаючи на це, виявлене підвищення *Cdc42* при ДЕГ доцільно визначити як молекулярний маркер функціональної адаптації секреторних властивостей, а не як ознаку uszkodження.

Підвищення експресії *Ncam1* у 3,34 раза (метод 2⁻ΔΔCt) узгоджується з перебудовою систем клітинної адгезії та мікроархітектури ендокринного апарату підшлункової залози. За сучасними уявленнями, просторове впорядкування ендокриноцитів у панкреатичних острівцях (сортування клітинних типів, стабілізація меж між популяціями та підтримання тканинної організації) визначається узгодженою роботою молекул клітинно-клітинних контактів і компонентів ніші. Серед таких детермінант визначають N-CAM/NCAM1 разом з іншими адгезивними системами як чинник, що впливає на сегрегацію ендокринних клітин і підтримання зрілої архітектури острівця [12,13]. У межах адаптації до ДЕГ підвищення *Ncam1* можна інтерпретувати як один із механізмів стабі-

лізації міжклітинних контактів і певного підлаштування тканинної організації острівців до змін мікрооточення (зокрема, до балансу між клітинно-клітинною адгезією та взаємодією з позаклітинним матриксом і судинами, що є критичним для формування і підтримання агрегатної структури острівців) [14,15].

Підвищення експресії *Colla1* у 4,23 раза (метод 2⁻ΔΔCt) характеризує залучення позаклітинного матриксу у відповідь на гіпоксичний стимул. Колагеновий матрикс у підшлунковій залозі є не лише каркасом, але й активним регулятором виживання, диференціювання та функції панкреатичних клітин, включаючи острівцеві структури [16]. Тому показане підвищення *Colla1* при ДЕГ можна трактувати як керовану матрикс-опосередковану перебудову (ремоделювання стромально-епітеліальної взаємодії), що потенційно підтримує тканинну резистентність.

Підвищення експресії *Krt15* у 2,39 та *Cdk1* у 2,21 раза (метод 2⁻ΔΔCt) доповнюють картину адаптивної пластичності. *Krt15* у різних тканинах асоціюється з популяціями епітеліальних прогеніторних клітин, що довго живуть, із підвищеним регенераторним потенціалом [17]. У тканині підшлункової залози це може характеризувати залучення прогеніторно-подібних чи репаративних програм у неендокринних компонентах органа та зміни в епітеліальному мікрооточенні ендокринного апарату, що є важливим для підтримання його трофіки. Підвищення *Cdk1*, своєю чергою, узгоджується з обмеженою активацією клітинного циклу як частиною перебудови, однак інтерпретацію цього сигналу слід здійснювати у зв'язці з протилежними змінами низки регуляторів циклу, що загалом підтримує модель не гіперпроліферації, а контрольованої адаптації у відповідь на ДЕГ.

Висновки

1. За умов дозованої екзогенної гіпоксії у підшлунковій залозі зростає експресія генів трьох взаємопов'язаних блоків – трофічно-цитопротекторного, цитоскелетно-секреторного та адгезивно-матричного.

2. Найвиразніші зміни підвищення експресії визначені в генах (*Igf1* у 7,82; *Cdc42* у 4,66; *Ncam1* у 3,34; *Colla1* у 4,23 раза; метод 2⁻ΔΔCt), характеризують адаптаційне

ремоделювання, посилення трофічної підтримки, оптимізацію секреторної готовності та перебудову тканинної архітектури острівців.

3. Помірне підвищення експресії генів *Krt15* у 2,39 і *Cdk1* у 2,21 раз (метод 2⁻ΔΔCt) узгоджується із залученням репаративно-пластичних програм без ознак гіперпроліферації.

4. Сукупно транскрипційний профіль при дозованій екзогенній гіпоксії відповідає керованій адаптації ендокринного апарату до змін мікрооточення, а не домінуювально ушкоджувальних сценаріїв.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

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

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8520-2258

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.

Abramov A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Тарас Іваненко (Taras Ivanenko)
ivanenkotv@zsmu.edu.ua

References

1. Aplin AC, Aghazadeh Y, Mohn OG, Hull-Meichle RL. Role of the pancreatic islet microvasculature in health and disease. *J Histochem Cytochem.* 2024;72(11-12):711-28. doi: [10.1369/00221554241299862](https://doi.org/10.1369/00221554241299862)
2. Patel SN, Mathews CE, Chandler R, Stabler CL. The foundation for engineering a pancreatic islet niche. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:881525. doi: [10.3389/fendo.2022.881525](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881525)
3. Catrina S-B, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia.* 2021;64(4):709-16. doi: [10.1007/s00125-021-05380-z](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z)
4. Zhang Q, Zhao W, Li S, Ding Y, Wang Y, Ji X. Intermittent hypoxia conditioning: a potential multi-organ protective therapeutic strategy. *Int J Med Sci.* 2023;20(12):1551-61. doi: [10.7150/ijms.86622](https://doi.org/10.7150/ijms.86622)
5. Ramirez M, Bastien E, Chae H, Gianello P, Gilon P, Bouzin C. 3D evaluation of the extracellular matrix of hypoxic pancreatic islets using light sheet fluorescence microscopy. *Islets.* 2024;16(1):2298518. doi: [10.1080/19382014.2023.2298518](https://doi.org/10.1080/19382014.2023.2298518)
6. Maestas MM, Ishahak M, Augsornworawat P, Veronese-Paniagua DA, Maxwell KG, Velazco-Cruz L, et al. Identification of unique cell type responses in pancreatic islets to stress. *Nat Commun.* 2024;15(1):5567. doi: [10.1038/s41467-024-49724-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-49724-w)
7. Tanday N, Tarasov AI, Moffett RC, Flatt PR, Irwin N. Pancreatic islet cell plasticity: pathogenic or therapeutically exploitable? *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):16-31. doi: [10.1111/dom.15300](https://doi.org/10.1111/dom.15300)
8. Mittal R, Lemos J, Chapagain P, Hirani K. Interplay of hypoxia, immune dysregulation, and metabolic stress in pathophysiology of

- type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2025;16:1599321. doi: [10.3389/fimmu.2025.1599321](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1599321)
9. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008;3(6):1101-8. doi: [10.1038/nprot.2008.73](https://doi.org/10.1038/nprot.2008.73)
10. Mallo C, Casana E, Jimenez V, Casellas A, Haurigot V, Jambrina C, et al. AAV-mediated pancreatic overexpression of Igf1 counteracts progression to autoimmune diabetes in mice. *Mol Metab.* 2017;6(7):664-80. doi: [10.1016/j.molmet.2017.05.007](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.05.007)
11. Huang QY, Lai XN, Qian XL, Lv LC, Li J, Duan J, et al. Cdc42: a novel regulator of insulin secretion and diabetes-associated diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):179. doi: [10.3390/ijms20010179](https://doi.org/10.3390/ijms20010179)
12. Adams MT, Blum B. Determinants and dynamics of pancreatic islet architecture. *Islets.* 2022;14(1):82-100. doi: [10.1080/19382014.2022.2030649](https://doi.org/10.1080/19382014.2022.2030649)
13. Bal T. Scaffold-free endocrine tissue engineering: role of islet organization and implications in type 1 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2025;25(1):107. doi: [10.1186/s12902-025-01919-y](https://doi.org/10.1186/s12902-025-01919-y)
14. Tixi W, Maldonado M, Chang Y-T, Chiu A, Yeung W, Parveen N, et al. Coordination between ECM and cell-cell adhesion regulates the development of islet aggregation, architecture, and functional maturation. *Elife.* 2023;12:e90006. doi: [10.7554/eLife.90006](https://doi.org/10.7554/eLife.90006)
15. Friedlander MS, Nguyen VM, Kim SK, Bevacqua RJ. Pancreatic pseudoislets: an organoid archetype for metabolism research. *Diabetes.* 2021;70(5):1051-60. doi: [10.2337/db20-1115](https://doi.org/10.2337/db20-1115)
16. Zhu Y, Yang M, Xu W, Zhang Y, Pan L, Wang L, et al. The collagen matrix regulates the survival and function of pancreatic islets. *Endocrine.* 2024;83(3):537-47. doi: [10.1007/s12020-023-03592-4](https://doi.org/10.1007/s12020-023-03592-4)
17. Giroux V, Lento AA, Islam M, Pitarresi JR, Kharbanda A, Hamilton KE, et al. Long-lived keratin 15+ esophageal progenitor cells contribute to homeostasis and regeneration. *J Clin Invest.* 2017;127(6):2378-91. doi: [10.1172/JCI88941](https://doi.org/10.1172/JCI88941)



Pharmacological potential of 3-((indol-3-yl)methyl)-6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-7-carbohydrazide and its N'-arylidene carbohydrazides

S. O. Fedotov^{A-D}, A. S. Hotsulia^{E,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Rational design of novel biologically active compounds relies on the use of effective structural fragments capable of providing high bio-affinity, favorable pharmacokinetic properties, and an adequate safety profile. Among them, scaffolds based on 1,2,4-triazole and indole occupy a special place; they are widely represented in pharmacologically active molecules due to their ability to participate in diverse types of molecular interactions.

Combining 1,2,4-triazole and indole fragments within a single molecule promotes the formation of conjugated systems with potentially multifunctional activity, thereby expanding opportunities for the development of new therapeutic agents. Computer-aided prediction of toxicological and pharmacokinetic properties at early stages of development remains a key strategy for optimizing screening. The use of *in silico* methods enables timely assessment of safety, the ADME profile and biological potential prior to experimental studies.

The aim of the study was an *in silico* evaluation of ADME parameters and molecular docking results for 3-((indol-3-yl)methyl)-6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-7-carbohydrazide and its N'-arylidene carbohydrazide derivatives, to substantiate the feasibility of their synthesis and further experimental investigations.

Materials and methods. The study was performed using computational methods. Drug-likeness and pharmacokinetic parameters were calculated with the SwissADME online platform. Molecular docking was carried out using AutoDock Vina and Discovery Studio Visualizer, applying the optimal parameters of the docking grid and analysis of interactions between the ligands and active sites of the target proteins. The following targets were selected: lanosterol 14 α -demethylase (CYP51, PDB: 5V5Z), cyclooxygenase-2 (COX-2, PDB: 5IKR), peptide deformylase from *Staphylococcus aureus* (PDF, PDB: 1Q1Y), peptide deformylase from *Escherichia coli* (PDF, PDB: 1G2A), and anaplastic lymphoma kinase (ALK, PDB: 2XP2).

Results. The studied compounds have a high proportion of aromatic fragments and low saturation, accompanied by variable solubility and a generally acceptable drug-likeness profile. Molecular docking revealed target-specific lead compounds. The highest stability of COX-2 complexes was predicted for compounds 4 and 6 ($\Delta G = -10.2$ kcal/mol). Compound 5 demonstrated the strongest binding to lanosterol 14 α -demethylase with a binding energy of -11.0 kcal/mol. For peptide deformylase from *S. aureus*, compound 6 showed the most favorable interaction ($\Delta G = -8.4$ kcal/mol), whereas compounds 7 and 9 were identified as the best binders to *E. coli* peptide deformylase ($\Delta G = -7.1$ kcal/mol). In the case of ALK, compound 8 exhibited the highest binding affinity ($\Delta G = -9.0$ kcal/mol).

Conclusions. The analyzed compounds may be considered as promising scaffolds for further *in vitro* and *in vivo* studies, particularly as potential multitarget pharmacological agents. The most relevant candidates for experimental validation are compounds 2, 5–8 and 10, as they combine a favorable pharmacokinetic balance with high predicted binding affinity toward several biological targets.

Key words: 1,2,4-triazole, indole, carbohydrazide, N'-arylidene carbohydrazides, SwissADME, molecular docking.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):18-27

Фармакологічний потенціал 3-((індол-3-іл)метил)-6-метил-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-карбогідрозиду та його N'-ариліденкарбогідрозидів

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля

Рациональний дизайн нових біологічно активних сполук спирається на використання ефективних структурних фрагментів, що можуть забезпечити високу біоафінність, сприятливі фармакокінетичні властивості й адекватний профіль безпеки. Серед них особливе значення мають каркаси на основі 1,2,4-тріазолу та індолу; вони широко представлені у фармакологічно активних молекулах завдяки здатності брати участь у різноманітних типах молекулярних взаємодій.

ARTICLE INFO

UDC 615.31:547.792.9:547.759:004.942
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.351413](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.351413)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):18-27

Keywords: 1,2,4-triazole, indole, carbohydrazide, N'-arylidene carbohydrazides, SwissADME, molecular docking.

Received: 10.11.2025 // Revised: 22.12.2025 // Accepted: 08.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

З'єднання фрагментів 1,2,4-тріазолу та нижче в межах окремих молекул сприяє утворенню кон'югованої системи з проявом багатофункціональної активності, тим самим розширюючи можливості для розробки нових терапевтичних засобів. Комп'ютерне прогнозування токсикологічних і фармакокінетичних властивостей на ранніх стадіях розробки залишається ключовою стратегією для оптимізації скринінгу. Використання методів *in silico* дає змогу легко оцінити безпеку, профіль ADME та біологічний потенціал до здійснення експериментальних досліджень.

Мета роботи – *in silico* оцінювання параметрів ADME та результатів молекулярного докінгу для 3-((індол-3-іл)метил)-6-метил-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-карбогідрозиду та його *N'*-ариліденкарбогідрозидних похідних для обґрунтування можливості їх синтезу та подальших експериментальних досліджень.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили, застосувавши обчислювальні методи. Параметри лікарської подібності та фармакокінетики розраховували за допомогою онлайн-платформи SwissADME. Молекулярний докінг здійснили за допомогою AutoDock Vina та Discovery Studio Visualizer, використали оптимальні параметри докінгової сітки та проаналізували взаємодії між лігандами й активними центрами цільових білків. Обрано такі мішені, як ланостерол 14 α -деметилаза (CYP51, PDB: 5V5Z), циклооксигеназа-2 (COX-2, PDB: 5IKR), пептиддеформілаза з *Staphylococcus aureus* (PDF, PDB: 1Q1Y), пептиддеформілаза з *Escherichia coli* (PDF, PDB: 1G2A) та кіназа анапластичної лімфоми (ALK, PDB: 2XP2).

Результати. Досліджені сполуки характеризуються високою часткою ароматичних фрагментів і низькою насиченістю, що супроводжується змінною розчинністю та загалом прийнятним профілем лікарської подібності. Молекулярний докінг показав специфічні для мішеней провідні сполуки. Найвищу стабільність комплексів COX-2 передбачено для сполук 4 і 6 ($\Delta G = -10,2$ ккал/моль). Сполука 5 мала найсильніше зв'язування з ланостерол 14 α -деметилазою з енергією зв'язування $-11,0$ ккал/моль. Для пептидної деформілази *S. aureus* сполука 6 показала найсприятливішу взаємодію ($\Delta G = -8,4$ ккал/моль), а сполуки 7 та 9 визначено як найкращі зв'язувальні речовини для пептидної деформілази *E. coli* ($\Delta G = -7,1$ ккал/моль). Щодо ALK сполука 8 показала найвищу спорідненість зв'язування ($\Delta G = -9,0$ ккал/моль).

Висновки. Проаналізовані сполуки визначено як перспективні каркаси для подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*, зокрема як потенційні багаточільові фармакологічні агенти. Найбільш релевантними кандидатами для експериментальної валідації є сполуки 2, 5–8 і 10, оскільки вони поєднують сприятливий фармакокінетичний баланс із високою прогнозованою спорідненістю зв'язування з кількома біологічними мішенями.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, індол, карбогідрозид, *N'*-ариліденкарбогідрозиди, SwissADME, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 18-27

Development of new heterocyclic compounds remains one of the key directions of modern medicinal chemistry [1,2]. Indole fragments, owing to their structural diversity and considerable biological potential, occupy an important place among privileged scaffolds of bioactive molecules [3,4]. In parallel, the 1,2,4-triazole core promotes a broad spectrum of pharmacological activities, including antimicrobial, antifungal, and hypoglycemic effects, while maintaining a favorable safety profile, which underpins its value in the development of new therapeutic agents [5,6,7].

The concept of molecular hybridization, which involves the rational combination of bioactive fragments within a single molecule, is a promising strategy for creating compounds with enhanced efficiency and broadened action mechanisms [8,9,10]. In this context, conjugation of indole and 1,2,4-triazole fragments is expected to reveal new structures capable of interacting with various biological targets, including enzymes involved in inflammatory responses, microbial metabolism and signal transduction pathways [11,12].

Given the growing demand for new agents with improved pharmacokinetic properties and lower toxicity, *in silico* methods are increasingly used for early screening and prioritization of lead compounds. Prediction of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) parameters, along with molecular docking, enables identification of the most promising candidates for subsequent synthesis and biological testing.

Aim

The aim of the study was an *in silico* evaluation of ADME parameters and molecular docking results for 3-((indol-3-

yl)methyl)-6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carbohydrazide and its *N'*-arylidene carbohydrazide derivatives, to substantiate the feasibility of their synthesis and further experimental investigations.

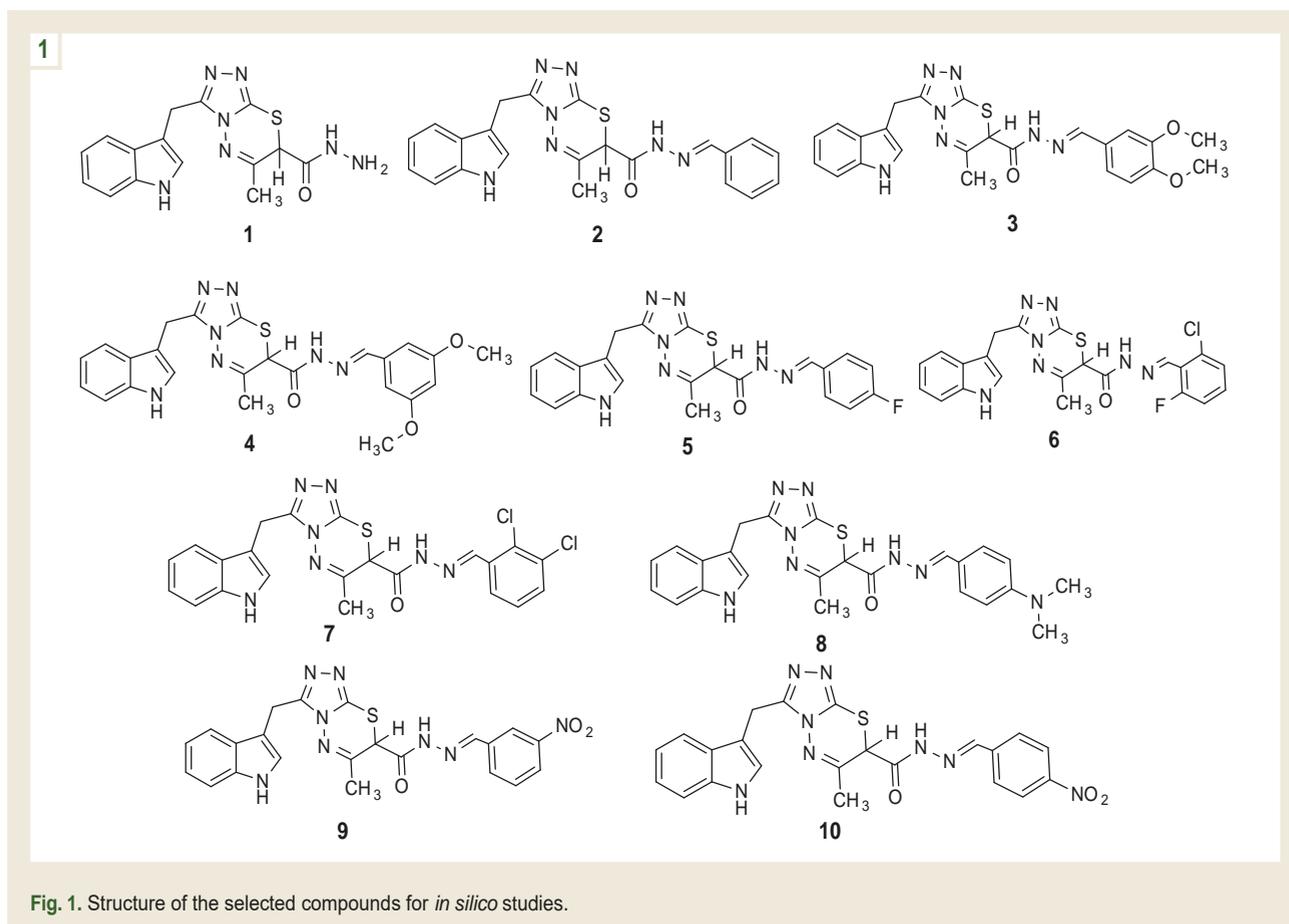
Materials and methods

The virtual library of compounds for *in silico* studies was generated based on analysis of published data of biologically active structures containing indole and 1,2,4-triazole fragments, and by considering key principles of organic chemistry. This approach enabled rational integration of pharmacophoric fragments and ensured structural diversity of the designed molecules.

The studied series includes the structures shown in Fig. 1. Compound **1** is 3-((indol-3-yl)methyl)-6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carbohydrazide. Compounds **2–10** are the corresponding *N'*-arylidene carbohydrazides that differ in the aryl fragment.

Analysis of physicochemical properties and prediction of bioavailability and pharmacokinetic parameters were performed using the SwissADME online platform.

Molecular docking was performed using AutoDock Vina and Discovery Studio Visualizer [13,14,15]. Energy minimization of ligands and preparation of the protein structures were carried out according to standard protocols. Docking grids were centered on the active sites of the target proteins with dimensions sufficient to cover the binding pockets. Binding modes were analyzed by calculating binding free energies (ΔG) and identifying key intermolecular interactions between the ligands and amino acid residues.



Results

According to the bioavailability radar, the investigated molecules generally comply with the “drug-like” profile and can be considered as starting structures for further optimization. The SIZE parameter lies within the optimal range: molecular weight is 341.39–498.39 g/mol. Flexibility (FLEX) is moderate, with 4–8 rotatable bonds. Lipophilicity (XlogP3) ranges from 1.14 (**1**) to 4.78 (**7**) and approaches the upper limit for compounds **6** and **7**. The most pronounced deviations concern POLAR and SATU: for compounds **1–4** and **9–10**, TPSA exceeds 130 Å² (139.28–171.44 Å²), whereas for **2** and **5–8** TPSA falls within the optimal zone or close to the upper limit (125.62–128.86 Å²). For the entire series, SATU is outside the recommended interval due to the low Csp³ fraction (0.14–0.21), indicating a predominantly aromatic character. According to the INSOLU (ESOL) parameter, the best solubility is predicted for compound **1** (logS = -2.84), whereas for most other derivatives logS corresponds to low solubility (approximately -4.80 to -5.99).

The molecular weight (MW) of the compounds does not exceed 500 g/mol, which is consistent with basic criteria for oral drug-likeness. The number of heavy atoms is 24–35, including 14–20 aromatic heavy atoms, indicating sufficient structural complexity and a high degree of aromaticity (Table 1). The Csp³ fraction, which indirectly characterizes saturation and three-dimensionality, is 0.14–0.21. This is below desirable values and may be one factor contributing

to reduced aqueous solubility and passive permeability (Table 1). The number of rotatable bonds is 4–8, i. e., within the range usually considered acceptable for drug-like molecules (≤ 9). Thus, the flexibility of the studied derivatives is moderate and should not markedly limit oral bioavailability due to entropic penalties. According to Lipinski’s rule, the number of hydrogen-bond acceptors (HBA) should not exceed 10 and donors (HBD) should not exceed 5. For the studied amides, HBA is 5–7 and HBD is 2–3, which is favorable for specific intermolecular interactions. The molar refractivity (MR) (94.53–137.79) and the topological polar surface area (tPSA) (125.62–171.44 Å²) additionally reflect steric and polar properties relevant to distribution in media of different polarity and transport across membranes (Table 1).

Prediction of water solubility using three models (ESOL, Ali and SILICOS-IT) shows both substantial variability between compounds and model dependence. According to ESOL, logS ranges from -2.84 to -5.99 (approximately 4.91×10^{-1} to 5.05×10^{-4} mg/mL), whereas the Ali model yields more conservative values of -3.66 to -7.15 (approximately 7.49×10^{-2} to 3.53×10^{-5} mg/mL), and SILICOS-IT gives -4.30 to -8.36 (approximately 1.69×10^{-2} to 2.16×10^{-6} mg/mL). Discrepancies between algorithms are expected because they account differently for the contributions of lipophilicity, polarity, and structural complexity (Table 2).

Compound **1** consistently shows the highest predicted water solubility (logS: -2.84 by ESOL; -3.66 by Ali; -4.30 by

Table 1. Physicochemical properties of the studied compounds

Parameter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MW, g/mol	341.39	429.50	489.55	489.55	447.49	481.93	498.39	472.57	474.50	474.50
Heavy atoms	24	31	35	35	32	33	33	34	34	34
Aromatic heavy atoms	14	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Csp ³ fraction	0.20	0.14	0.21	0.21	0.14	0.14	0.14	0.21	0.14	0.14
Rotatable bonds	4	6	8	8	6	6	6	7	7	7
H-bond acceptors (HBA)	5	5	7	7	6	6	5	5	7	7
H-bond donors (HBD)	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MR	94.53	124.81	137.79	137.79	124.76	129.77	134.83	139.01	133.63	133.63
tPSA, Å ²	139.28	125.62	144.08	144.08	125.62	125.62	125.62	128.86	171.44	171.44

Table 2. Water solubility of the studied compounds

Parameter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Log S (ESOL)	-2.84	-4.80	-4.96	-4.96	-4.96	-5.56	-5.99	-5.04	-4.87	-4.87
Solubility										
mg/mL	4.91 × 10 ⁻¹	6.78 × 10 ⁻³	5.42 × 10 ⁻³	5.42 × 10 ⁻³	4.89 × 10 ⁻³	1.33 × 10 ⁻³	5.05 × 10 ⁻⁴	4.28 × 10 ⁻³	6.46 × 10 ⁻³	6.46 × 10 ⁻³
mol/L	1.44 × 10 ⁻³	1.58 × 10 ⁻⁵	1.11 × 10 ⁻⁵	1.11 × 10 ⁻⁵	1.09 × 10 ⁻⁵	2.77 × 10 ⁻⁶	1.01 × 10 ⁻⁶	9.06 × 10 ⁻⁶	1.36 × 10 ⁻⁵	1.36 × 10 ⁻⁵
Class	S	MS								
Log S (Ali)	-3.66	-5.84	-6,18	-6,18	-5.95	-6.60	-7.15	-6.04	-6.63	-6.63
Solubility										
mg/mL	7.49 × 10 ⁻²	6.18 × 10 ⁻⁴	3.25 × 10 ⁻⁴	3.25 × 10 ⁻⁴	5.07 × 10 ⁻⁴	1.21 × 10 ⁻⁴	3.53 × 10 ⁻⁵	4.26 × 10 ⁻⁴	1.12 × 10 ⁻⁴	1.12 × 10 ⁻⁴
mol/L	2.19 × 10 ⁻⁴	1.44 × 10 ⁻⁶	6.64 × 10 ⁻⁷	6.64 × 10 ⁻⁷	1.13 × 10 ⁻⁶	2.52 × 10 ⁻⁷	7.09 × 10 ⁻⁸	9.02 × 10 ⁻⁷	2.36 × 10 ⁻⁷	2.36 × 10 ⁻⁷
Class	S	MS	PS	PS	MS	PS	PS	PS	PS	PS
Log S (SILICOS-IT)	-4.30	-7.20	-7.40	-7.40	-7.46	-8.04	-8.36	-7.27	-6.54	-6.54
Solubility										
mg/mL	1.69 × 10 ⁻²	2.69 × 10 ⁻⁵	1.96 × 10 ⁻⁵	1.96 × 10 ⁻⁵	1.53 × 10 ⁻⁵	4.34 × 10 ⁻⁶	2.16 × 10 ⁻⁶	2.53 × 10 ⁻⁵	1.38 × 10 ⁻⁴	1.38 × 10 ⁻⁴
mol/L	4.95 × 10 ⁻⁵	6.27 × 10 ⁻⁸	4.01 × 10 ⁻⁸	4.01 × 10 ⁻⁸	3.43 × 10 ⁻⁸	9.02 × 10 ⁻⁹	4.34 × 10 ⁻⁹	5.36 × 10 ⁻⁸	2.90 × 10 ⁻⁷	2.90 × 10 ⁻⁷
Class	MS	PS								

S: soluble; MS: moderately soluble; PS: poorly soluble.

SILICOS-IT). For compound **2**, a pronounced model dependence is observed (approximately -4.0 to -7.2). Compounds **3** and **4** have similar values and are classified as poorly soluble by the Ali and SILICOS-IT models. Compound **5** remains within moderate solubility by ESOL and Ali; however, by SILICOS-IT the prediction decreases to -7.46. Among derivatives **6–10**, the lowest logS values are observed for compounds **7** (down to -8.36) and **6** (down to -8.04), whereas compounds **8–10** also exhibit low aqueous solubility (Table 2).

Lipophilicity estimated by different algorithms (iLogP, XLogP3, WLogP, MLogP and SILICOS-IT) indicates predominantly moderate lipophilicity. By XLogP3, values range from 1.14 to 4.78, and the consensus logP is 1.23–4.19. Derivatives **6** and **7** are predicted to be the most lipophilic (XLogP3 4.73–4.78), which together with low solubility may limit absorption; the remaining compounds

have values compatible with potential passive membrane diffusion (Table 3).

According to SwissADME predictions, most compounds exhibit high gastrointestinal absorption (GI absorption) (**1–6, 8**), whereas reduced absorption is expected for compounds **7, 9** and **10** (Table 4). For the entire series, blood-brain barrier (BBB) permeation is not predicted, indicating a low probability of central nervous system exposure (Table 4). Compounds **1, 3, 4** and **8** are predicted to be substrates of P-glycoprotein (P-gp), which may reduce their intestinal absorption and/or promote efflux from cells, thereby affecting bioavailability (Table 4). CYP inhibition profiles show potential interaction risks: compounds **1, 2, 5–7, 9** and **10** may inhibit CYP isoforms (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), which should be considered in further optimization and experimental evaluation (Table 4). Skin permeation coefficients (Log K_p)

Table 3. Lipophilicity of the studied compounds

Parameter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Log Po/w (iLogP)	1.57	2.58	2.68	2.82	2.70	2.68	3.03	3.11	1.84	2.22
Log Po/w (XLogP3)	1.14	3.52	3.47	3.47	3.62	4.25	4.78	3.65	3.35	3.35
Log Po/w (WLogP)	0.66	2.82	2.84	2.84	3.38	4.03	4.12	2.88	2.73	2.73
Log Po/w (MLogP)	1.50	2.85	2.26	2.26	3.23	3.71	3.81	2.77	2.03	2.03
Log Po/w (SILICOS-IT)	1.28	3.91	4.05	4.05	4.33	4.98	5.20	3.61	1.76	1.76
Consensus Log Po/w	1.23	3.14	3.06	3.09	3.45	3.93	4.19	3.20	2.34	2.42

Table 4. Pharmacokinetics of the studied substances

Parameter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GI absorption	High	High	High	High	High	High	Low	High	Low	Low
BBB permeation	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
P-gp substrate	+	–	+	+	–	–	–	+	–	–
CYP1A2 inhibitor	+	+	–	–	+	+	+	–	–	–
CYP2C19 inhibitor	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CYP2C9 inhibitor	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CYP2D6 inhibitor	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CYP3A4 inhibitor	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Log Kp, cm/s	-7.57	-6.42	-6.82	-6.82	-6.46	-6.22	-5.95	-6.59	-6.82	-6.82

Table 5. Medicinal chemistry

Parameter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PAINS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Brenk filter	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Lead-likeness	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
SA	4.10	4.56	4.80	4.81	4.54	4.57	4.56	4.80	4.65	4.62

range from -6.31 cm/s to -5.50 cm/s, which is consistent with limited transdermal penetration and suggests that topical delivery may require formulation enhancement (Table 4).

None of the compounds contains PAINS structural alerts (0 violations), which reduces the risk of nonspecific activity in primary biochemical screening Table 5. Brenk filter analysis indicates the absence of unwanted substructures (0 alerts) for the entire series, supporting favorable medicinal chemistry characteristics (Table 5). Lead-likeness assessment suggests that compounds 1 and 8 satisfy the criteria with no violations, whereas other derivatives show one or two deviations, primarily due to higher molecular weight and/or lipophilicity (Table 5).

Synthetic accessibility (SA) values of 4.10–4.86 suggest moderate synthetic complexity and indicate that the designed structures are feasible for laboratory synthesis (Table 5).

All studied compounds meet Lipinski's rule of five, which indicates the possibility of oral bioavailability. Therefore, no violations were identified for this filter (Table 6). According to the Ghose filter, compounds 1, 2, 5–7 and 8 satisfy the criteria,

whereas compounds 3, 4, 9 and 10 show one violation each, mainly due to excessive molar refractivity or lipophilicity (Table 6). Veber filter analysis indicates that compounds 1, 2, 5, 6–8 comply with the criteria, while compounds 3, 4, 9 and 10 fail due to elevated TPSA and the number of rotatable bonds (Table 6). The Egan filter is passed by compounds 2, 5–8, whereas compounds 1, 3, 4, 9 and 10 violate the criterion due to excessive polarity (Table 6).

All compounds meet the Muegge filter requirements, which indicates overall acceptable drug-likeness of the series (Table 6).

All investigated compounds (1–10) can bind to the active site of COX-2, forming stable complexes with binding free energies (ΔG) ranging from -8.7 kcal/mol to -10.2 kcal/mol. These values indicate potential inhibitory activity of the studied molecules toward COX-2.

The most energetically favorable were complexes of compounds 4 and 6 ($\Delta G = -10.2$ kcal/mol). These ligands exhibit numerous stabilizing interactions, including hydrophobic and π -alkyl contacts with residues ALA A:528, VAL A:350 and

Table 6. Drug-likeness

Parameter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lipinski filter	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Ghose filter	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Veber filter	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
Egan filter	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-
Muegge filter	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Bioavailability	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55

LEU A:353, as well as aromatic interactions with GLY A:527 (amide- π stacking, T-shaped π - π contacts). For compound **6**, additional stabilization is provided by hydrogen bonds with TYR A:116 and SER A:120, a π -anion interaction with GLU A:525, and a halogen interaction with MET A:523, indicating an optimal orientation of the ligand within the enzyme active site (Table 7).

High affinity to COX-2 was also shown by compounds **7** and **9** ($\Delta G = -10.1$ kcal/mol). Their complexes are stabilized by a combination of hydrophobic contacts (ALAA:528, VAL A:350, VALA:89, VALA:117), amide- π and π - π interactions with GLY A:527, and hydrogen bonds with GLU A:525 and SER A:120. The residue TYR A:356 plays an important role in ligand anchoring, forming π -donor and π -S interactions typical of selective COX-2 inhibitor binding.

Compounds **2**, **3** and **5** have binding energies of -9.3 kcal/mol to -9.9 kcal/mol. Their binding is mediated mainly by multiple hydrophobic contacts with ALAA:528, VALA:350 and LEU A:353, as well as aromatic interactions with GLY A:527 and, in some cases, PHE A:519. The presence of halogen bonds (Cl, F) in compound **5** may additionally enhance binding stability.

Compounds **1** and **10** ($\Delta G = -8.7$ kcal/mol to -8.8 kcal/mol) exhibit the weakest binding within the series; however, they still form stable complexes supported by hydrophobic contacts with VAL A:350 and LEU A:353 and π - π interactions with TYR A:356, which suggests preservation of the general binding mode within the COX-2 pocket. Compound **8** ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol) forms a complex stabilized by hydrophobic interactions with ALA A:528, VAL A:350 and LEU A:353, as well as a hydrogen bond with GLU A:525 and aromatic interactions with GLY A:527, indicating a balanced interaction profile.

The entire series of structures (**1–10**) can form stable complexes with the active site of lanosterol 14 α -demethylase, demonstrating high affinity with ΔG values in the range of -9.5 to -11.0 kcal/mol (Table 8).

The most energetically favorable was the complex of compound **5** ($\Delta G = -11.0$ kcal/mol). The stability of binding is driven by multiple hydrophobic interactions and π -alkyl contacts with residues LEU A:321, ALAA:256, MET A:509, LEU A:324 and ALA A:325, as well as by π - π stacking with PHE A:154. A key contribution is made by interactions with CYS A:394, which include π -alkyl contacts and conventional hydrogen bonds typical of azole-type inhibitors. High affinity

was also predicted for compounds **7** and **10** ($\Delta G = -10.8$ kcal/mol), which form stable complexes through a combination of hydrophobic interactions with LEU and ALA residues and aromatic contacts with PHE A:154 and TYR A:121. Compounds **2–4**, **6** and **9** have slightly higher ΔG values (-10.3 kcal/mol to -10.6 kcal/mol) but retain the key interaction pattern, including contacts with CYS A:394 and hydrophobic residues of the binding pocket. Compounds **1** and **8** show somewhat lower affinity ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol to -10.0 kcal/mol), yet still form stable complexes supported by interactions with CYS A:394, THR A:260 and hydrophobic amino acid residues, indicating preservation of the canonical binding mode in CYP51.

Thus, the docking results indicate that the designed *N'*-arylidene carbohydrazides can act as potential inhibitors of lanosterol 14 α -demethylase and may serve as promising candidates for antifungal research, given their predicted high binding affinity and the presence of characteristic interactions in the active site of the enzyme.

The selected structures (**1–10**) can interact with the active site of peptide deformylase (PDF) from *S. aureus*, forming stable complexes with ΔG values in the range of -7.4 to -8.4 kcal/mol (Table 9).

The most energetically favorable was the complex of compound **6** with PDF from *S. aureus* ($\Delta G = -8.4$ kcal/mol). High stability is ensured by a combination of hydrogen bonds with SER A:57, TYR A:147 and GLY A:58, an electrostatic interaction with GLU A:185 (attractive charge), and a T-shaped π - π interaction with HIS A:154. Additional contributions come from hydrophobic π -alkyl contacts with VAL A:59, VAL A:151 and LEU A:112, indicating efficient occupation of the hydrophobic region of the enzyme active site. High affinity to PDF was also demonstrated by compounds **2**, **5**, **7** and **9** ($\Delta G = -8.0$ kcal/mol to -8.2 kcal/mol). These molecules form multiple hydrogen bonds with ARG A:56, THR A:107, GLU A:155 and ASN A:117, as well as π - π and amide- π stacking interactions with HIS A:154 and GLY A:110, which play an important role in anchoring the ligands within the binding pocket. For compounds **5** and **9**, additional stabilization is provided by electrostatic interactions with GLU A:185, a characteristic feature of ligands capable of effective binding to the catalytic region of this enzyme.

Compounds **8** and **10** show similar binding energies ($\Delta G = -8.1$ kcal/mol) and form complexes stabilized by intermolecular hydrogen bonds with SER A:57, HIS A:154 and HIS A:186, amide- π stacking interactions with GLY A:110,

Table 7. Molecular docking results for COX-2

Compound	ΔG , kcal/mol	Amino acid contacts (residues, interaction type)
1	-9.2	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking, π - π)
2	-9.9	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking; T-shaped π - π interaction)
3	-9.3	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide stacking, π - π); PHE A:519 (π - π)
4	-10.2	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking); TYR A:356 (π - π); GLU A:525 (π -anion)
5	-9.7	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide stacking, π - π); MET A:523 (halogen interaction, F)
6	-10.2	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking, T-shaped π - π); TYR A:356 (π -donor H-bond, π -S); SER A:120 (intermolecular H-bond)
7	-10.1	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide stacking, π - π); GLU A:525 (H-bond); SER A:120 (intermolecular H-bond)
8	-8.7	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking); GLU A:525 (H-bond); SER A:120 (intermolecular H-bond, C-H bond); VAL A:89 (hydrophobic contacts)
9	-10.1	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking); GLU A:525 (H-bond); SER A:120 (H-bond); TYR A:356 (π - π)
10	-9.2	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl); VAL A:350 (alkyl, π -alkyl); LEU A:353 (π -alkyl); GLY A:527 (amide- π stacking, π - π)

Table 8. Molecular docking results for lanosterol 14 α -demethylase

Compound	ΔG , kcal/mol	Amino acid contacts (residues; interaction type)
1	-9.1	ARG A:96 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:321 (Alkyl, π -Alkyl), THR A:260 (π - σ), CYS A:394 (Alkyl, π -Alkyl), PRO A:320 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:324 (Alkyl, π -Alkyl), ALA A:400 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:387 (π - π T-shaped).
2	-10.3	LEU A:321 (π -Alkyl), TYR A:76 (π - π T-shaped), LEU A:100 (π -Alkyl), MET A:79 (π -Alkyl), ALA A:256 (π - σ), PHE A:78 (π - π T-shaped), LEU A:105 (π -Alkyl), PHE A:399 (π - π T-shaped), CYS A:394 (π -Alkyl).
3	-10.1	ALA A:104 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:105 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:152 (Alkyl, π -Alkyl), MET A:79 (Alkyl, π -Alkyl), GLY A:396 (C-H Bond), TYR A:76 (π - σ), ALA A:400 (Alkyl, π -Alkyl), ALA A:256 (π - σ), LEU A:100 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:399 (Alkyl, π -Alkyl), CYS A:394 (Conventional H Bond), PHE A:78 (π - π T-shaped), LEU A:321 (Alkyl, π -Alkyl)
4	-9.9	ARG A:96 (Alkyl, π -Alkyl), CYS A:394 (Conventional H Bond, π -Donor H Bond), LEU A:100 (Alkyl, π -Alkyl), MET A:79 (π -S), TYR A:76 (π - π Stacked, π - π T-shaped), VAL A:395 (Conventional H Bond), LEU A:321 (π - σ), ALA A:400 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:387 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:78 (π - π Stacked, π - π T-shaped).
5	-11.0	MET A:433 Halogen (F), LEU A:321 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:78 (π - π Stacked), GLY A:396 (π - σ), ARG A:96 (π - π Stacked), LEU A:100 (Alkyl, π -Alkyl), CYS A:394 (Conventional H Bond), ALA A:256 (π -S), LEU A:105 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:152 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:255 (π - σ)
6	-10.3	CYS A:394 (Conventional H Bond), GLY A:396 Halogen (F), MET A:79 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:105 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:78 (π - π Stacked), ALA A:256 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:100 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:321 (Alkyl, π -Alkyl)
7	-10.7	PHE A:399 (Alkyl, π -Alkyl), ALA A:256 (π - σ), LEU A:105 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:100 (Alkyl, π -Alkyl), TYR A:76 (π - π Stacked), MET A:79 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:152 (Alkyl, π -Alkyl), LEU A:321 (π - σ), PHE A:78 (π - π Stacked).
8	-10.6	LEU A:100 (π -Alkyl), ALA A:256 (π - σ), LEU A:105 (π - σ), HIS A:259 (C-H Bond), TYR A:76 (π - π T-shaped), LEU A:321 (π -Alkyl), ILE A:323 (C-H Bond), MET A:79 (π -Alkyl), PHE A:78 (π - π T-shaped), CYS A:394 (Conventional H Bond), PHE A:399 (π - π T-shaped), LEU A:152 (π -Alkyl)
9	-10.3	GLY A:257 (C-H Bond), ALA A:256 (π - σ), MET A:79 (π -Alkyl), LEU A:105 (π -Alkyl), LEU A:100 (π -Alkyl), PHE A:399 (π - π T-shaped), LEU A:321 (π - σ), PHE A:78 (π - π T-shaped), TYR A:76 (π - π T-shaped)
10	-10.8	MET A:433 (Conventional H Bond), ALA A:256 (π - σ), LEU A:100 (Alkyl, π -Alkyl), TYR A:76 (π - π T-shaped), LEU A:321 (Alkyl, π -Alkyl), PHE A:78 (π - π T-shaped), CYS A:394 (π -Sulfur), LEU A:105 (π - σ), ALA A:104 (Alkyl, π -Alkyl), ARG A:96 (Unfavorable Positive-Positive), MET A:79 (Alkyl, π -Alkyl), THR A:260 (Conventional H Bond), LEU A:152 (Alkyl, π -Alkyl)

and hydrophobic contacts with PRO A:78, VAL A:59, VAL A:151 and LEU A:112. For compound 8, the largest number of diverse interactions was observed, indicating a well-adapted ligand conformation in the enzyme active site. Compounds 1, 3 and 4 have slightly lower ΔG values (-7.4 kcal/mol to -7.9 kcal/mol). Their binding is mainly driven by hydrophobic

π - σ and π -alkyl interactions with VAL A:59, VAL A:151 and LEU A:112, as well as T-shaped π - π contacts with HIS A:154. For compounds 1 and 3, hydrogen bonds with ARG A:56 and GLU A:155 play an important role, whereas for compound 4 additional stabilization is provided by a hydrogen bond with TYR A:147.

Table 9. Molecular docking results for PDF from *S. aureus*

Compound	ΔG , kcal/mol	Amino acid contacts (residues; interaction type)
1	-7.8	VAL A:59 (π - σ); HIS A:154 (π - π T-shaped); ARG A:56 (H-bond); VAL A:151 (π -alkyl); LEU A:112 (π -alkyl)
2	-8.2	THR A:107 (π -donor H-bond); VAL A:59 (π - σ); HIS A:154 (π -donor H-bond; amide- π stacked; π - π T-shaped); GLY A:110 (amide- π stacked; π - π T-shaped); ARG A:56 (H-bond); VAL A:151 (π - σ); CSD A:111 (vdW); LEU A:112 (π -alkyl)
3	-7.4	GLU A:155 (H-bond); VAL A:59 (π - σ); HIS A:154 (π - π T-shaped); GLY A:58 (C-H bond); VAL A:151 (π - σ); ARG A:56 (H-bond); LEU A:112 (π -alkyl)
4	-7.9	PRO A:78 (alkyl; π -alkyl); TYR A:147 (H-bond); SER A:57 (C-H bond); GLN A:45 (C-H bond); HIS A:154 (π - π T-shaped); VAL A:59 (π - σ); VAL A:151 (alkyl; π -alkyl)
5	-8.2	PRO A:78 (π -alkyl); LEU A:112 (π -alkyl); GLY A:60 (unfavorable donor-donor); VAL A:59 (π -alkyl); TYR A:147 (C-H bond); ARG A:56 (attractive charge); HIS A:154 (π - π stacked); VAL A:151 (π -alkyl); GLU A:185 (π -cation)
6	-8.4	VAL A:59 (π -alkyl); HIS A:154 (π - π T-shaped); VAL A:151 (π - σ); SER A:57 (H-bond); TYR A:147 (H-bond); GLY A:58 (H-bond); GLU A:185 (attractive charge); LEU A:112 (π -alkyl)
7	-8.0	THR A:107 (π -donor H-bond); VAL A:59 (π -alkyl); GLU A:155 (H-bond); HIS A:154 (amide- π stacked; π - π T-shaped); GLY A:110 (amide- π stacked; π - π T-shaped); VAL A:151 (π - σ); ARG A:56 (H-bond); LEU A:112 (π -alkyl)
8	-8.1	PRO A:78 (alkyl; π -alkyl); HIS A:154 (π -donor H-bond; C-H bond); HIS A:186 (π -donor H-bond; C-H bond); VAL A:59 (alkyl; π -alkyl); SER A:57 (π -donor H-bond; C-H bond); GLU A:185 (attractive charge); GLY A:110 (amide- π stacked; π - π T-shaped); VAL A:151 (alkyl; π -alkyl); ARG A:56 (H-bond); LEU A:112 (alkyl; π -alkyl)
9	-8.2	GLU A:185 (attractive charge); VAL A:151 (π -alkyl); HIS A:154 (π - π stacked); GLU A:109 (π -anion); VAL A:59 (H-bond); ASN A:117 (π -donor H-bond)
10	-8.1	VAL A:59 (π - σ); VAL A:151 (π -alkyl); HIS A:154 (π - π stacked); SER A:57 (π -donor H-bond; C-H bond)

Table 10. Molecular docking results for PDF from *E. coli*

Compound	ΔG , kcal/mol	Amino acid contacts (residues; interaction type)
1	-6.5	GLU B:87 (Conventional H Bond); LEU B:91 (π -Alkyl, π - σ)
2	-6.7	ILE B:44 (π - σ); GLU B:95 (π -Anion); GLY B:89 (C-H Bond); ARG B:97 (Conventional H Bond)
3	-6.6	GLN B:96 (C-H Bond); ILE B:86 (π -Alkyl); ARG B:97 (π -Cation); LEU B:91 (π -Alkyl)
4	-6.5	GLU B:42 (C-H Bond); ILE B:86 (Alkyl, π -Alkyl); GLU B:88 (C-H Bond); GLY B:89 (Conventional H Bond); LEU B:91 (π - σ)
5	-6.5	ASP B:162 (Halogen bond, F); LEU B:161 (Halogen bond, F); GLU B:95 (Attractive charge); GLU B:41 (Attractive charge)
6	-6.8	GLU B:42 (Halogen bond, F); ARG B:97 (π -Cation); ILE B:86 (π - σ); LEU B:91 (Alkyl, π -Alkyl); ILE B:44 (Alkyl, π -Alkyl)
7	-7.1	ILE B:44 (Alkyl, π -Alkyl); PRO B:94 (Alkyl, π -Alkyl); GLY B:89 (Amide- π stacked; π -donor H bond); LEU B:161 (Alkyl, π -Alkyl); GLU B:95 (Attractive charge; π -Cation); ARG B:97 (Attractive charge; π -Cation)
8	-6.8	LEU B:91 (π - σ); ARG B:97 (π -Cation); LEU B:125 (π - σ); ILE B:86 (π -Alkyl)
9	-7.1	GLN B:96 (Conventional H Bond); ARG B:97 (π -Cation); ILE B:86 (π -Alkyl); LEU B:125 (π -Alkyl)
10	-6.6	ILE B:86 (π -Alkyl); GLY B:89 (Conventional H Bond); LEU B:91 (π - σ)

All studied structures (1–10) can form complexes with PDF from *E. coli*, demonstrating moderate affinity with ΔG values in the range of -6.5 kcal/mol to -7.1 kcal/mol (Table 10). The most energetically favorable complexes are formed by compounds 7 and 9 ($\Delta G = -7.1$ kcal/mol). These molecules show a combination of hydrophobic π -alkyl interactions with ILE B:44, ILE B:86, LEU B:125 and LEU B:161, as well as electrostatic and π -cation contacts with ARG B:97 and GLU B:95, enabling efficient anchoring within the protein binding site. For compound 7, additional stabilization is provided by amide- π stacking and a π -donor hydrogen bond with GLY B:89.

Compounds 6 and 8 ($\Delta G = -6.8$ kcal/mol) demonstrate stable binding due to hydrophobic interactions with ILE B:44, ILE B:86 and LEU B:91, as well as a π -cation interaction with ARG B:97. For compound 6, a halogen bond (F) with

GLU B:42 was additionally observed, which may enhance complex stability.

Compounds 1–5 and 10 have slightly higher ΔG values (-6.5 kcal/mol to -6.7 kcal/mol). Their binding is mainly mediated by single hydrogen bonds (GLU B:87, GLY B:89, GLN B:96) and hydrophobic π -alkyl and π - σ contacts with ILE and LEU residues. For some complexes, energetically unfavorable positive-positive interactions with ARG B:97 were observed, which may partially reduce overall binding stability.

Model structures 1–10 effectively interact with the active site of anaplastic lymphoma kinase (ALK), forming stable complexes with ΔG values in the range of -7.9 kcal/mol to -9.0 kcal/mol (Table 11). The most energetically favorable was the complex of compound 8 with ALK ($\Delta G = -9.0$ kcal/mol).

Table 11. Molecular docking results for ALK

Compound	ΔG , kcal/mol	Amino acid contacts (residues; interaction type)
1	-8.1	ALAA:1148 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π -Alkyl); ASP A:1203 (Attractive Charge); LEU A:1122 (π - σ)
2	-8.8	LYS A:1205 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); ALAA:1148 (π -Alkyl); ASP A:1203 (attractive charge; π -Anion); LEU A:1122 (π - σ)
3	-7.9	LEU A:1196 (π -Alkyl); ALAA:1148 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); ASP A:1203 (Attractive Charge; π -Anion; Carbon H bond); LEU A:1122 (π -Alkyl); VAL A:1130 (π -Alkyl)
4	-8.2	ALAA:1126 (π -Alkyl); ALAA:1148 (π -Alkyl); GLY A:1128 (C-H bond); VAL A:1130 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); LEU A:1122 (π - σ)
5	-8.8	ARG A:1253 (Conventional H bond); ALAA:1148 (π -Alkyl); MET A:1199 (Conventional H bond); SER A:1206 (Conventional H bond); ASP A:1203 (Halogen (F)); ASP A:1270 (π -Anion; Attractive Charge); LEU A:1196 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); LEU A:1122 (π - σ); VAL A:1130 (π -Alkyl)
6	-8.8	ARG A:1253 (π -Alkyl); LYS A:1205 (π -Alkyl); ASP A:1203 (π -Anion; Attractive Charge); ALAA:1148 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); LEU A:1122 (π - σ); VAL A:1130 (π -Alkyl)
7	-8.7	LEU A:1196 (π -Alkyl); LYS A:1205 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); ALAA:1148 (π -Alkyl); LEU A:1122 (π - σ); ASP A:1203 (π -Anion; Attractive Charge)
8	-9.0	GLU A:1197 (Conventional H bond); LEU A:1256 (π - σ); ALAA:1148 (π -Alkyl); ASP A:1203 (π -Anion; Attractive Charge); LEU A:1122 (π - σ); LYS A:1205 (π -Alkyl)
9	-8.5	ASP A:1203 (π -Anion; Attractive Charge); ALAA:1148 (π -Alkyl); LEU A:1256 (π - σ); ARG A:1253 (π -Alkyl); LEU A:1122 (π - σ); VAL A:1130 (π -Alkyl)
10	-8.9	SER A:1206 (Conventional H bond); ALAA:1148 (π -Alkyl); ASP A:1203 (π -Anion; Attractive Charge); ARG A:1253 (Conventional H bond); LEU A:1256 (π - σ); LEU A:1122 (π - σ); LEU A:1196 (π -Alkyl)

High stability is associated with formation of a classical hydrogen bond with GLU A:1197, as well as electrostatic π -anion and charge-dependent interactions with ASP A:1203, a key residue in the kinase active site. Additional anchoring is provided by hydrophobic π -alkyl and π - σ contacts with ALAA:1148, LEU A:1122 and LEU A:1256, indicating efficient occupation of the hydrophobic pocket of ALK.

High affinity to ALK was also demonstrated by compounds **2**, **5**, **6** and **10** ($\Delta G = -8.8$ kcal/mol to -8.9 kcal/mol). These molecules show a combination of electrostatic interactions with ASP A:1203 and ASP A:1270, hydrogen bonds with ARG A:1253, SER A:1206 and MET A:1199, and hydrophobic contacts with ALAA:1148, LEU A:1122, LEU A:1196 and VAL A:1130. For compound **5**, additional stabilization is provided by a halogen interaction (F) with ASP A:1203, which may positively influence inhibition selectivity.

Compound **7** ($\Delta G = -8.7$ kcal/mol) forms a stable complex due to a π -anion interaction with ASP A:1203, π -alkyl contacts with LEU A:1196 and ALAA:1148, and hydrophobic interactions with LYS A:1205 and LEU A:1122, a typical binding profile for tyrosine kinase inhibitors. Compound **9** ($\Delta G = -8.5$ kcal/mol) demonstrates a similar binding mechanism in the ALK active site, with dominance of electrostatic interactions with ASP A:1203 and hydrophobic contacts with ALAA:1148, LEU A:1256, LEU A:1122 and VAL A:1130. Compounds **1**, **3** and **4** have slightly lower binding energies ($\Delta G = -7.9$ kcal/mol to -8.2 kcal/mol). Their interaction with ALK is mediated mainly by hydrophobic π -alkyl and π - σ contacts with ALAA:1148, LEU A:1122 and LEU A:1256. For compounds **1**, **4** and **10**, energetically unfavorable donor-donor interactions with MET A:1199 were observed; however, their negative impact is compensated by a substantial number of stabilizing hydrophobic and electrostatic contacts.

Discussion

The integrated SwissADME results indicate that the main factors that may limit the oral bioavailability of some derivatives are low aqueous solubility, increased polarity, and excessive lipophilicity. Compounds **2** and **5** show the most balanced pharmacokinetic profile, whereas for **6** and **7** the limiting factor is the combination of high lipophilicity with low solubility, and for **1**, **3**, **4**, **9** and **10** – excessive polarity, which may reduce membrane permeability.

Increased molecular weight, low Csp³ fraction and high aromaticity may potentially impair solubility and transport across biological barriers. Excessive conformational flexibility of certain structures may also adversely affect “lead-like” characteristics. Low logS values indicate a risk of insufficient dissolution, and the predicted low absorption for compounds **7**, **9** and **10** suggests a need for structural or formulation optimization. Predicted P-gp substrate behavior (**1**, **3**, **4**, **8**) and potential CYP inhibition increase the risk of pharmacokinetic interactions. The lack of BBB permeation and absence of PAINS alerts are favorable features, although experimental validation remains necessary. The most promising for further studies are compounds **2**, **5** and **6**, while compound **1** fits the “lead-like” space and is reasonable as a starting structure for optimization. Overall, the series is suitable for rational lead optimization by adjusting polarity, lipophilicity, molecular weight, and flexibility, followed by experimental verification.

Molecular docking of the model series (**1–10**) demonstrated that all investigated molecules can form stable complexes with the active sites of the selected biological targets, as evidenced by negative binding free energies. The highest affinities were observed for CYP51 and COX-2, where ΔG values reached -11.0 kcal/mol and -10.2 kcal/mol, respective-

ly, indicating good structural complementarity of the ligands to the hydrophobic pockets of these enzymes.

For CYP51, hydrophobic and π - π interactions with aromatic residues, as well as hydrogen bonds with CYS A:394, play key roles in complex stabilization. Compounds **5**, **7**, **8** and **10** were identified as the most promising inhibitors. For COX-2, ligand binding is mediated mainly by interactions with ALA A:528, VAL A:350, GLY A:527 and TYR A:356; the lowest ΔG values are characteristic of compounds **4**, **6**, **7** and **9**. Docking to peptide deformylase from *S. aureus* (PDB: 1Q1Y) showed moderate but stable affinity of the investigated compounds ($\Delta G = -7.4$ kcal/mol to -8.4 kcal/mol), with dominance of hydrophobic, π - π and hydrogen-bond interactions with residues VAL A:59, HIS A:154, SER A:57, TYR A:147, GLY A:58, ARG A:56 and GLU A:185. For ALK, key contributions come from electrostatic interactions with ASP A:1203 combined with hydrophobic contacts; the highest affinity was predicted for compounds **8** and **10**, while compounds **2**, **5** and **6** show close values.

In summary, compounds **5**, **6–8** and **10** exhibit the most pronounced multitarget profile, making them promising candidates for further experimental studies as potential pharmacologically active agents with a combined mechanism of action.

Conclusions

1. 3-((Indol-3-yl)methyl)-6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carbohydrazide and its *N'*-arylidene carbohydrazides demonstrate the ability to form stable complexes with five biological targets (lanosterol 14 α -demethylase, COX-2, PDF from *S. aureus*, PDF from *E. coli*, ALK), with the highest affinities observed for lanosterol 14 α -demethylase, COX-2 and ALK.

2. The main factors that may limit oral bioavailability are low aqueous solubility, excessive polarity, and increased lipophilicity; the most balanced pharmacokinetic profile is predicted for compounds **2** and **5**.

3. From the perspective of multitarget activity and pharmacokinetic balance, the most promising are compounds **2**, **5–8** and **10**, making them candidates for further experimental studies and structural optimization.

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

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

ORCID ID: 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

Відомості про авторів:

Федотов С. О., 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.



Андрій Гоцуля (Andrii Hotsulia)

andrey.goculya@gmail.com

References

- Burcevs A, Sebris A, Novosjolova I, Mishnev A, Turks M. Synthesis of Indole Derivatives via Aryl Triazole Ring-Opening and Subsequent Cyclization. *Molecules*. 2025;30(2):337. doi: [10.3390/molecules30020337](https://doi.org/10.3390/molecules30020337)
- Sanapalli V, Sanapalli BK, Mohammed AA. Synthesis and Antibacterial Evaluation of an Indole Triazole Conjugate with In Silico Evidence of Allosteric Binding to Penicillin-Binding Protein 2a. *Pharmaceutics*. 2025;17(8):1013. doi: [10.3390/pharmaceutics17081013](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081013)
- Pravin NJ, Kavalapure RS, Alegaon SG, Garge 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)
- Khan N, Furkhan MF, Ramasamy R, Malgija B, Thajudeen H, Ahamed VS. Coumarin-indole-triazole hybrids: Synthesis, antimicrobial evaluation, DFT insights, molecular docking, and dynamics as potential antibacterial agents. *Chemistry Africa*. 2025;8(8):3343-64. doi: [10.1007/s42250-025-01416-8](https://doi.org/10.1007/s42250-025-01416-8)
- 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 Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
- Dovbnia DV, Kaplaushenko AH, Frolova YS. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Ceska Slov Farm*. 2023;72:113-24. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2023-3-11/studium-hypoglykemickej-aktivity-kyselin-a-soli-obsahujujucich-1-2-4-triazol-135087/>
- 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)
- 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)
- Safonov A. Method of synthesis novel *N'*-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020;44(2):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
- 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)
- Elrashedy A, Ibrahim NE, Abo-Salem H, Elaasser MM, El-Sawy ER. Design, synthesis, and molecular modeling of new 1,2,4-triazole-containing indole compounds as aromatase antagonists for the treatment of breast cancer. *Bioorg Chem*. 2025;163:108677. doi: [10.1016/j.bioorg.2025.108677](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108677)
- Mahmoud E, Abdelhamid D, Mohammed AF, Almarhoon ZM, Bräse S, Youssif BG, et al. Design, Synthesis, and Antiproliferative Activity of Novel Indole/1,2,4-Triazole Hybrids as Tubulin Polymerization Inhibitors. *Pharmaceutics (Basel)*. 2025;18(2):275. doi: [10.3390/ph18020275](https://doi.org/10.3390/ph18020275)
- Biovia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019 [cited 2025 Sep19]. Available from: <https://www.3ds.com/products/biovia>
- ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0 [Software]. 2015 [cited 2025 Sep19]. Available from: <http://www.chemaxon.com>
- Worldwide Protein Data Bank. Protein Data Bank (PDB) [Database]. [cited 2025 Sep19]. Available from: <http://www.pdb.org>



In silico дослідження фармакологічної активності похідних триазолоазепіну

О. С. Бондар^{1,A,D}, В. І. Карасьова^{1,B,C}, І. М. Курмакова^{1,D,E,F}, О. П. Макей^{2,B}

¹Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна, ²ТОВ НВП «Укроргсинтез», м. Київ, Україна

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

Мета роботи – здійснити прогнозування потенційної фармакологічної активності *N*-арил-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів і встановити кореляційні залежності між імовірністю прояву біологічної активності і квантово-хімічними параметрами молекул.

Матеріали і методи. Квантово-хімічні параметри молекул триазолоазепінів обрахували з використанням пакета програм ChemOffice. Прогнозування параметрів біодоступності та фармакокінетичних параметрів здійснено за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME. Прогнозування ймовірних білків-мішеней виконано з використанням онлайн-ресурсу SuperPred. Молекулярний докінг здійснено за допомогою вебресурсу Webina 1.0.5, візуалізація та аналіз взаємодій – Discovery Studio Visualizer. Для кореляційного та регресійного аналізів у координатах «імовірність зв'язування – квантово-хімічні дескриптори» використано програму Microsoft Excel.

Результати. Молекули досліджених похідних триазолоазепіну мають електрофільні властивості, на що вказують значення енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі. Вони містять кілька адсорбційно реакційних центрів, зокрема позитивно заряджені аміний і спільний для триазольного та азепінового циклів атоми Нітрогену, негативно заряджені атоми Нітрогену триазольного циклу. За розрахунками, можна очікувати високу біодоступність і низькі ризики проявів гепато- та нейротоксичності, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів. Здійснено оцінювання відповідності молекул похідних триазолоазепіну фізико-хімічним параметрам біодоступності за радар-діаграмами. Виявлено кореляційні залежності між імовірністю зв'язування з білками Cathepsin D і Glutathione S-transferase P1 та квантово-хімічними параметрами молекул. Встановлено хорошу афінність під час зв'язування з білками родини Carbonic anhydrase (VII, XII), Monoamine oxidase A та B, Progesterone receptor. Зв'язування відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул при утворенні π-алкільних, π-катіонних, π-π, π-σ і стекінгових зв'язків. Взаємодія між молекулами похідних триазолоазепіну та потенційними білками-мішенями відбувається передусім за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

Висновки. Для похідних *N*-арил-*N*-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів виявлено високу імовірність зв'язування з рядом потенційних білків-мішеней. Формування фермент-лігандних комплексів може відбуватися переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул. Отримані результати є важливими для подальшого вивчення нових похідних триазолоазепіну як перспективних лікарських субстанцій.

Ключові слова: похідні триазолоазепіну, квантово-хімічні дескриптори, фармакологічна активність, кореляційна залежність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 28-35

In silico evaluation of the pharmacological activity of triazoloazepine derivatives

O. S. Bondar, V. I. Karasova, I. M. Kurmakova, O. P. Makei

The aim of the article is to predict the potential pharmacological activity of *N*-aryl-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepin-3-yl-methyl)-amines and to establish a correlation relationship between the probability of biological activity and quantum chemical parameters of molecules.

Materials and methods. The calculation of quantum chemical parameters of molecules was performed using the ChemOffice software. Prediction of bioavailability and pharmacokinetic parameters was performed using the SwissADME online resource. Prediction of probable target proteins was performed using the online resource SuperPred. Molecular docking was performed using Webina 1.0.5, visualization and analysis of interactions were performed using Discovery Studio Visualizer. Microsoft Excel was used to perform correlation and regression analyses on the coordinates “binding affinity – quantum chemical descriptors.”

Results. The molecules of the studied triazoloazepine derivatives have electrophilic properties, as indicated by the energy values of the lower vacant molecular orbital. They contain several adsorption reaction centers, in particular, positively charged amine nitrogen atom and

ARTICLE INFO

UDC 547.792:615.015.11:004.94
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.347504](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.347504)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):28-35

Keywords: triazoloazepine derivatives, quantum chemical descriptors, pharmacological activity, correlation dependence.

Received: 25.11.2025 // Revised: 12.01.2026 // Accepted: 22.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

nitrogen atom common to the triazole and azepine cycles, as well as negatively charged nitrogen atoms of the triazole cycle. According to calculations, high bioavailability and low risks of hepatotoxicity and neurotoxicity are expected, meeting the requirements for potential drugs. An assessment of the compliance of triazoloazepine derivative molecules with the physicochemical parameters of bioavailability was carried out using radar diagrams. Correlation relationships were found between the probability of binding to Cathepsin D and Glutathione S-transferase Pi proteins and the quantum chemical parameters of the molecules. Good affinity was established for binding to proteins of the Carbonic anhydrase (VII, XII), Monoamine oxidase A and B, and Progesterone receptor. Binding occurs mainly with the participation of the electron density of cyclic fragments of molecules in the formation of π -alkyl, π -cation, π - π , π - σ , and stacking bonds. The interaction between triazoloazepine derivatives and potential target proteins occurs mainly with the participation of the electron density of cyclic fragments of molecules.

Conclusions. *N*-aryl-*N*-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepin-3-ylmethyl)-amines derivatives were found to have a high probability of binding to several potential target proteins. The formation of enzyme-ligand complexes may occur mainly with the participation of the electron density of cyclic fragments of molecules. The results obtained are important for further study of new triazoloazepine derivatives as perspective drug substances.

Keywords: triazoloazepine derivatives, quantum chemical descriptors, pharmacological activity, correlation dependence.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):28-35

Важливе місце серед сучасного асортименту лікарських засобів посідають препарати на основі нітрогеновмісних гетероциклічних сполук. Останнім часом зростає інтерес до конденсованих *N*-гетероциклічних похідних, зокрема з азепіновим та тріазольними фрагментами [1]. Такі сполуки є перспективними хромофорами для одержання нових лікарських субстанцій із противірусною, протигрибковою, протипухлинною, антиоксидантною, нейропротекторною активністю [2].

Встановлено, що ряд 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]-тріазоло[4,3-*a*]азепінів із насиченими замісниками та двома гетероциклічними фрагментами мають високий анальгетичний потенціал і незначний протизапальний ефект [3]. Серед досліджених сполук найефективнішими виявились речовини, що містять два тріазолоазепінові фрагменти, безпосередньо сполучені між собою або тільки через одну метиленову групу.

У результаті скринінгу похідних 3-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепіну виявлено їхню високу антиексудативну дію, що перевищує контрольний препарат диклофенак натрію [4]. Крім того, у цьому ряду виявлено неселективні інгібітори циклооксигенази-1 та -2, зокрема такі, що виявилися більш активними, ніж кеторолак.

Сучасним підходом до вивчення біологічної активності нових сполук для розробки лікарських засобів є цілеспрямований пошук на основі обчислення квантово-хімічних дескрипторів молекул, комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності, зокрема визначення механізму взаємодії потенційних лікарських засобів із білками-рецепторами та встановлення кореляційних залежностей між ними. Такі залежності встановлено для циклічних і нециклічних алканів [5], похідних 1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідину [6] та 5,8-хінолін хінону [7].

Мета роботи

Здійснити прогнозування потенційної фармакологічної активності *N*-арил-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів і встановити кореляційні залежності між імовірністю прояву біологічної активності і квантово-хімічними параметрами молекул.

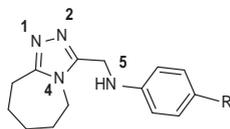
Матеріали і методи дослідження

Досліджено ряд *N*-арил-*N*-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів (ТА), які одержано при взаємодії 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну з гідрازیдами заміщених *N*-ариламінооцтових кислот. Структурну формулу ТА наведено в таблиці 1.

Розподіл електронних зарядів на атомах молекул та енергії вищої зайнятої (E_{HOMO}) та нижньої вакантної (E_{LUMO}) молекулярних орбіталей обраховано з використанням програми Chem3D (пакет ChemOffice, PerkinElmer Informatics Inc). Оптимізацію геометрії молекули здійснили за методом MM2. Параметри оптимізації: minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K; якість параметрів: усі використані параметри фіналізовані; тип розрахунку: мінімізація енергії до досягнення мінімального RMS-градієнта 0,010 із відображенням результатів на кожній ітерації. Для оцінювання енергій молекулярних орбіталей застосовано метод Хюккеля.

Фармакокінетичні параметри оцінювали за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME [8]. Визначено здатність речовин проникати через гастроентеральний (GI absorption), гематоенцефалічний (BBB permeant) бар'єри, можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate) і здатність інгібувати ізоформи ізохому P450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2. Для оцінювання відповідності молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності використано радар-діаграми. Віртуальний скринінг імовірних білкових мішеней здійснено за допомогою віртуального інструменту SuperPred, прогноз токсичності – онлайн-ресурсу ProTox 3.0 [9]. Аналіз прояву ризиків мутагенної, канцерогенної, подразнювальної активності здійснено за допомогою сервісу OSIRIS Property Explorer.

Молекулярний докінг здійснено з використанням ресурсу Webina 1.0.5. [10]. Для докінгу інформацію про кристалічну структуру білків взято з Protein Data Bank. Перед розрахунками здійснили попередню підготовку молекули протеїну, що передбачала вилучення молекул води та лігандів з рентгено-структурного кристалу ферменту, додавання атомів Гідрогену. Розмір сітки поля для

Таблиця 1. Досліджені *N*-арил-*N*-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-аміни

№	R	M, г/моль
1	-H	242,0
2	-CH ₃	256,0
3	-OCH ₃	272,0
4	-F	260,0
5	-Cl	276,5
6	-I	368,0

Таблиця 2. Розподіл зарядів на атомах похідних ТА

Атом	Величина заряду атому для відповідної сполуки					
	1	2	3	4	5	6
N ¹	-0,3478	-0,3479	-0,3479	-0,3478	-0,3479	-0,3479
N ²	-0,3550	-0,3550	-0,3551	-0,3550	-0,3550	-0,3550
N ⁴	0,5185	0,5185	0,5185	0,5185	0,5185	0,5185
N ⁵	0,1933	0,1816	0,1635	0,1536	0,1595	0,1767
O у складі OCH ₃	–	–	-0,2462	–	–	–
Cl	–	–	–	–	-0,0084	–
F	–	–	–	-0,1635	–	–
I	–	–	–	–	–	0,02195

–: атому немає; позначення атомів Нітрогену відповідають даним таблиці 1.

Таблиця 3. Енергетичні характеристики похідних тріазолоазепіну

Показник	Значення енергетичного показника для сполуки					
	1	2	3	4	5	6
E _{НОМО} , eV	-8,822	-8,822	-8,645	-8,732	-8,407	-8,607
E _{ЛУМО} , eV	-1,080	-1,080	-1,049	-1,079	-1,080	-1,080
(E _{НОМО} –E _{ЛУМО}), eV	7,742	7,742	7,596	7,653	7,327	7,527

зв'язування становив 20 Å × 20 Å × 20 Å, для достатнього охоплення області сайту зв'язування ферменту. Візуалізацію результатів докінгу та аналіз білок-лігандних взаємодій здійснювали з використанням програми Discovery Studio Visualizer v. 25.1.0. (Dassault Systemes Biova Corp). Для аналізу взаємодій обрано конформації лігандів, у яких середньоквадратичне відхилення положень атомів (RMSD) становило не більше ніж 2 Å.

За допомогою статистичних інструментів програми Microsoft Excel складено рівняння регресії та розраховано коефіцієнт кореляції Пірсона при аналізі кореляційних залежностей між імовірністю зв'язування з білком і квантово-хімічними параметрами молекул.

Результати

Важливою складовою прогнозування фармакологічної активності речовин є обрахунок квантово-хімічних параметрів молекул, зокрема розподілу зарядів на атомах (табл. 2) та енергетичних характеристик (табл. 3).

Результати прогнозування фармакокінетичних параметрів за допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction наведено в таблиці 4.

Оцінювання відповідності молекул похідних тріазолоазепіну фізико-хімічним параметрам біодоступності за радар-діаграмами наведено на рис. 1.

Для детальнішого пояснення механізму утворення протеїн-лігандних комплексів за участю похідних

Таблиця 4. Фармакокінетичні параметри похідних триазолоазепіну

Сполука	Фармакокінетичні параметри							
	GI absorption	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	High	+	+	+	-	-	+	-
2	High	+	+	+	-	-	+	-
3	High	+	+	+	-	-	+	-
4	High	+	+	+	-	-	+	-
5	High	+	+	+	+	-	+	+
6	High	+	+	+	+	-	+	+

GI absorption: здатність до гастроентеральної адсорбції; **P-gp substrate:** можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом; **BBB:** здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр; **CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor:** здатність інгібувати певну ізоформу цитохрому Р450.

Таблиця 5. Результати молекулярного докінгу для похідних триазолоазепіну

Білок-мішень, його PDB код	Афінність, ккал/моль					
	1	2	3	4	5	6
Carbonic anhydrase VII (6ZR9)	-7,813	-	-8,080	-9,135	-7,316	-8,398
Carbonic anhydrase XII (1JD0)	-7,622	-8,048	-7,879	-7,777	-7,858	-7,925
Monoamine oxidase A (2Z5X)	-9,854	-10,949	-9,701	-10,160	-10,051	-10,154
Monoamine oxidase B (1GOS)	-8,622	-9,158	-8,910	-8,951	-9,048	-9,080
Progesterone receptor (1A28)	-	-7,330	-	-	-7,103	-

-: взаємодія не відбувається.

Таблиця 6. Характеристика білок-лігандних взаємодій

Білок-мішень	Амінокислотні залишки, що беруть участь в утворенні фермент-лігандного комплексу
Carbonic anhydrase VII	GLN88; VAL 139; VAL 117; LEU194 ; THR 196
Carbonic anhydrase XII	HIS98; HIS31; HIS108; ASP29; VAL246; VAL247
Monoamine oxidase A	THR108; VAL248; ASP32
Monoamine oxidase B	GLU34; ALA35; ALA 429; ARG42
Progesterone receptor	PRO927; ILE920; LYS885; ILE92

триазолоазепіну використано метод молекулярного докінгу. Серед усіх прогнозованих мішеней обрано ряд протеїнів з високою імовірністю зв'язування, зокрема Carbonic anhydrase VII та XII, Monoamine oxidase A та B, Progesterone receptor.

Результати аналізу докінгових взаємодій похідних ТА з потенційними білками-мішенями наведено в *таблицях 5, 6 та на рис. 2, 3.*

Обговорення

Для похідних триазолоазепіну характерна наявність кількох адсорбційно-реакційних центрів (*табл. 2*). Електронно-акцепторними центрами молекул є позитивно заряджені атоми Нітрогену: спільний атом триазольного та азепінового циклів N⁴ та амінний N⁵. Для сполуки **6** електронно-акцепторним центром також може бути атом Йоду з зарядом

0,0219511. Електроннодонорними центрами всіх молекул є атоми N¹ та N². Для сполук **3** та **4** електронноакцепторні зв'язки також можуть утворюватися за участю негативно зарядженого атома Оксигену (-0,246) та атома Флуору (-0,163474). Отже, саме ці атоми можуть утворювати полярні ковалентні зв'язки, що робить молекули достатньо реакційно здатними [11]. Саме вони, імовірно, беруть участь у формуванні зв'язків при білок-лігандній взаємодії, тим самим забезпечуючи фармакологічну активність.

Відповідно до значень енергії нижньої незайнятої молекулярної орбіталі (*табл. 3*), для досліджених похідних ТА характерними є електрофільні властивості. Величина енергетичної щільності ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) для всіх молекул становила понад 1 eВ, що свідчить про високу реакційну активність [12] і здатність бути жорстким реагентом, за теорією ТМКО Пірсона.

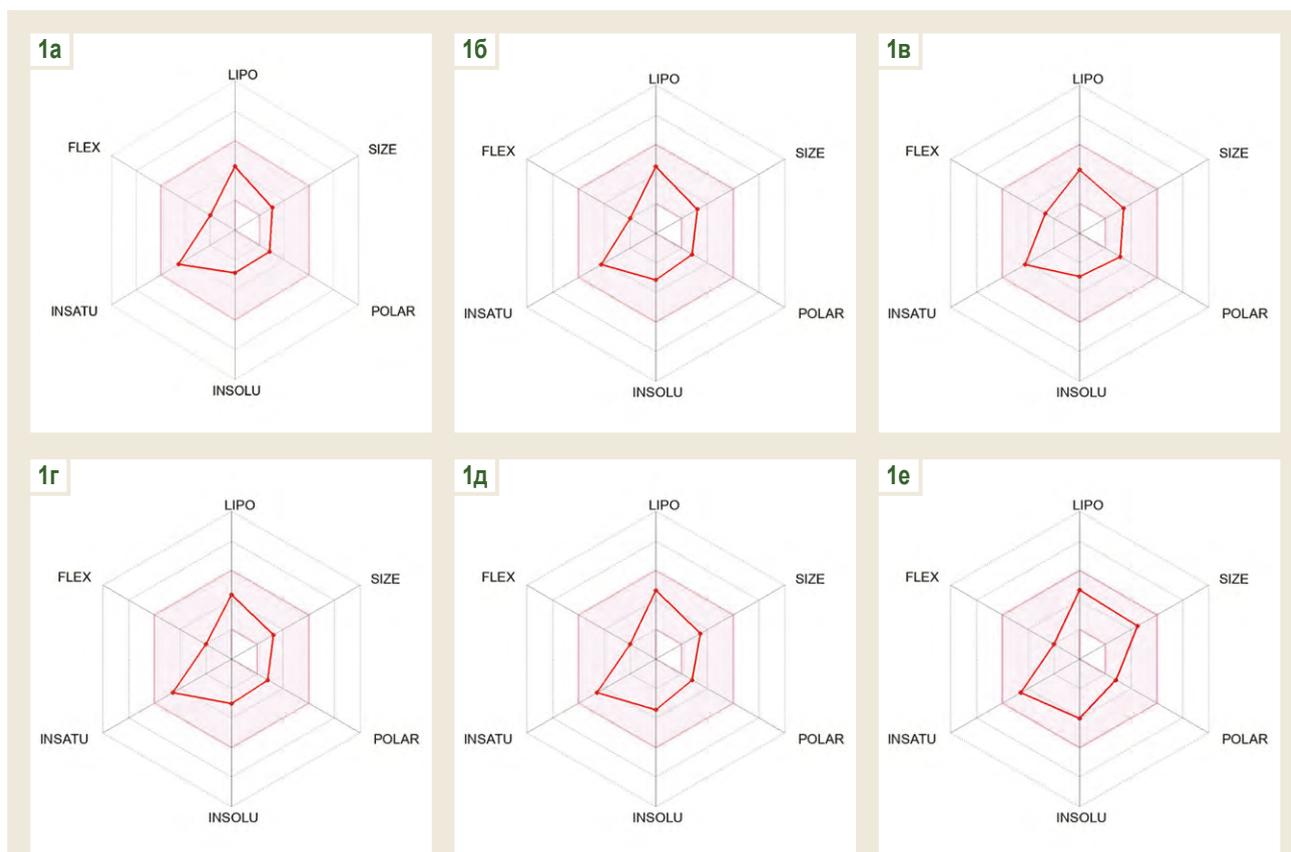


Рис. 1. Радар-діаграми біодоступності похідних ТА. а: сполука 1 (R = -H); б: сполука 2 (R = -CH₃); в: сполука 3 (R = -OCH₃); г: сполука 4 (R = -F); д: сполука 5 (R = -Cl); е: сполука 6 (R = -I).

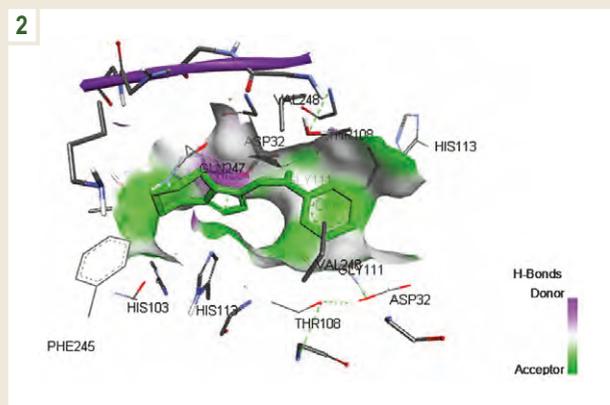


Рис. 2. Будова фермент-лігандного комплексу сполуки 1 з моноаміноксидазою-А.



Рис. 3. Сайт зв'язування сполуки 2 з Progesterone receptor.

Аналіз лікоподібності похідних ТА, здійснений за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME, показав відповідність правилу Ліпінського, а також емпіричним правилам Ghose, Veber, Egan та Muegge. Прогнозований коефіцієнт біодоступності для всіх сполук становить 0,55. На підставі цих даних дійшли висновку, що вони можуть бути пероральними лікарськими препаратами. Це підтверджується значеннями показника ліпофільності від 2,01 до 3,10 та топологічної площі полярної поверхні, що становить від 42,74 Å до 51,98 Å. Отже, для цих сполук

можна очікувати високу здатність до проникнення крізь клітинні мембрани [13].

Прогноз фармакокінетичних параметрів за допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction (табл. 4) показав, що всі шість досліджуваних сполук мають високу здатність до абсорбції в шлунково-кишковому тракті, можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і мають здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом. Важливою складовою оцінювання метаболізму речовини в організмі та взаємодії з іншими лікарськими

засобами є здатність взаємодіяти з різними ізоформами цитохрому P450 [14].

Серед найбільш поширених ізоформ цитохрому P450 усі досліджені сполуки можуть інгібувати ізоформу CYP1A2, що бере участь у метаболізмі кофеїну, теофіліну, такрину й клозапіну [15], та CYP2D6, який метаболізує більшість антидепресантів, антипсихотиків, анальгетиків і бета-блокаторів [16]. Досліджені похідні триазолоазепіну не зв'язуються з CYP2C9. Сполуки з хлор- і йод-замісниками також інгібують ізоформи CYP3A4 і CYP2C19.

За даними прогнозу токсичності, який здійснили за допомогою вебресурсу Pro-Tox, усі речовини належать до 4 класу небезпеки, мають низький ризик прояву гепато- та нейротоксичності, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів. За даними сервісу OSIRIS Property Explorer, немає ризиків прояву мутагенної, канцерогенної та подразнювальної активності.

Прогнозування ймовірних білків-мішеней за допомогою онлайн-ресурсу Super-Pred дало змогу отримати для кожної зі сполук понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною імовірністю зв'язування (I3) як ліганди. Найбільшу ймовірність зв'язування зафіксовано для таких білків, як Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin D, K та S, Cyclin-dependent kinase 4/cyclin D, Glucocorticoid receptor, Adenosine A3 receptor, Glutathione S-transferase Pi, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Rap guanine nucleotide exchange factor 4, Sulfonylurea receptor 1, Troponin.

Між імовірністю зв'язування молекул з Cathepsin D та енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі виявлено кореляційну залежність, що описана рівнянням $I3 = -32,5835 E_{\text{НОМО}} - 195,93$. Високу кореляцію встановлено також між імовірністю зв'язування молекул ТА з Glutathione S-transferase Pi та зарядом на атомі Нітрогену триазольного циклу N¹ ($I3 = 106557,7 q(N^1) + 37152,97$).

Для кращого розуміння механізму прояву ймовірної фармакологічної активності похідних ТА здійснили аналіз білок-лігандних комплексів (табл. 5, 6). Взаємодія молекул з активним центром Carbonic anhydrase VII відбувається внаслідок утворення ковалентних зв'язків між атомом N¹ та амінокислотним залишком GLN88, π - π та π - σ зв'язків триазолоазепінового циклу з VAL139, VAL117 та LEU194, а також фенільного фрагмента з THR196. Мінімальна енергія комплексоутворення з активним сайтом білка становила -9,135 ккал/моль для сполуки 4, і цей показник зіставний із модельною речовиною Acetazolamide [17]. Зауважимо, що для сполуки 2 зв'язування з цим ферментом не виявлено.

Молекули похідних ТА утворюють білок-лігандні комплекси з Carbonic anhydrase XII за участю електронної густини циклічних фрагментів молекули. Так, можливе утворення π -алкільних зв'язків між електронною густиною азепінового циклу та електронною густиною імідазольного циклу амінокислотних залишків HIS98, HIS31 та HIS108. Електронна густина триазольного фрагмента бере участь в утворенні T-подібного π - π зв'язку з HIS108, π - π -стекинговій взаємодії з HIS31 та π -аніонній взаємодії

з атомом Оксигену карбоксильної групи ASP29. Атом Нітрогену N² триазольного циклу утворює зв'язок з одним із атомів Карбону імідазольного фрагменту HIS31. Електронна густина бензольного ядра бере участь в утворенні π - σ зв'язку з VAL246 та π -алкільній взаємодії з VAL247. Енергія зв'язування похідних ТА з молекулою рецептора – на рівні з модельним препаратом Acetazolamide [18].

Серед досліджених сполук всі шість здатні до утворення білок-лігандних комплексів з моноаміноксидазою-A (рис. 2). Мінімальну енергію комплексоутворення виявлено при зв'язуванні зі сполукою 2, що становить -10,949 ккал/моль, а для модельних препаратів Сафінамід, Разагілін та Селегілін вона становить -7,91 ккал/моль, -6,28 ккал/моль та -5,55 ккал/моль відповідно [19].

У результаті аналізу зв'язування з активним центром виявлено π -алкільну взаємодію фенільного радикалу з VAL248; π - σ взаємодію триазольного кільця з ASP32 та утворення водневого зв'язку між атомом Нітрогену N¹ та ASP32, а також утворення водневого зв'язку амінного атому Нітрогену N⁵ з THR108.

Найменшу енергію комплексоутворення з моноаміноксидазою-B виявлено для сполук 4 та 5, а для Клоргіліну вона становить -7,6 ккал/моль [20]. Утворення білок-лігандних комплексів відбувається шляхом π -катіонної взаємодії електронної густини триазольного циклу з GLU34 та алкільної взаємодії електронної густини азепінового фрагмента з ALA35. Атом Оксигену карбонільної групи ALA 429 може утворювати ковалентний зв'язок з атомом Гідрогену аміногрупи ліганду. При утворенні фермент-лігандного комплексу відбуваються π -катіонна взаємодія електронної густини бензольного ядра з аміногрупою ARG42 та π -алкільна взаємодія електронної густини бензольного ядра з ALA429.

Зв'язування з Progesterone receptor визначено лише для сполук 2 і 5. Формування фермент-лігандних комплексів відбувається шляхом утворення алкільного зв'язку між електронною густиною піролідінового ядра амінокислоти PRO927 та електронною густиною азепінового фрагмента, π -алкільного – з електронною густиною триазольного циклу та π -алкільної взаємодії електронної густини бензенового ядра з ILE920 та LYS885 (рис. 3). Можливе утворення H-зв'язків між атомом Гідрогену PRO927 та атомом Нітрогену N₁, а також між атомом Гідрогену аміногрупи та атомом Оксигену амінокислоти ILE92. Афінітність зв'язування з похідними триазолоазепіну має значення, зіставне з енергією зв'язування з такими молекулами, як адріаміцин та 5-флуорурацил [21].

У результаті аналізу всіх взаємодій встановлено, що введення замісників у *para*-положення бензенового ядра не призводило до істотних змін у формуванні зв'язків при взаємодії з активними центрами досліджених ферментів. Аналіз докінгових взаємодій дав змогу встановити, що взаємодія між молекулами похідних триазолоазепіну та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

Висновки

1. Для похідних триазолоазепіну встановлено найбільшу ймовірність зв'язування з білками родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein, Glutathione S-transferase Pi, Transcription intermediary factor 1- α , Kruppel-like factor 5, Muscarinic acetylcholine receptor M5, Muscarinic acetylcholine receptor M4.

2. Між ймовірністю зв'язування молекул з Cathepsin D та енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі та між ймовірністю зв'язування з Glutathione S-transferase Pi та зарядом на атомі Нітрогену триазольного циклу встановлено високу кореляцію.

3. Аналіз докінгових взаємодій показав: взаємодія між молекулами похідних триазолоазепіну та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

4. Дослідження похідних триазолоазепіну сприятиме розробці нових лікарських субстанцій.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення похідних триазолоазепіну *in vitro* та *in vivo* з обов'язковим дотриманням сучасних вимог щодо біоетики.

Етичне схвалення

Матеріали, наведені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка від 22.12.2025 року. Згідно з висновком, під час дослідження не здійснювали експерименти за участю тварин.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки

Конфлікт інтересів: відсутній

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

Відомості про авторів:

Бондар О. С., канд. техн. наук, доцент каф. фізики та астрономії, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9612-0546

Карасова В. І., здобувач освіти 2 курсу магістратури, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-4521-1958

Курмакова І. М., д-р техн. наук, професор, зав. каф. хімії, технологій та фармації, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8916-6546

Макей О. П., хімік, ТОВ НВП «Укроргсинтез», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-9675-8208

Information about the authors:

Bondar O. S., PhD, Associate Professor of the Department of Physics and Astronomy, T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Ukraine/

Karasova V. I., Master's Degree Candidate, Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Ukraine.

Kurmakova I. M., DSc, Professor, Head of Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Ukraine.

Makei O. P., chemist, UKRORGSYNTEZ Ltd, Kyiv, Ukraine.



Олена Бондар (Olena Bondar)

bondar4elena@gmail.com

References

1. Matin MM, Matin P, Rahman MR, Ben Hadda T, Almalki FA, Mahmud S, et al. Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Front Mol Biosci.* 2022;9:864286. doi: [10.3389/fmolb.2022.864286](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.864286)
2. Pibiri I. Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9503. doi: [10.3390/ijms25179503](https://doi.org/10.3390/ijms25179503)
3. Demchenko SA, Chalenko NM, Bukhtiarova TA, Bobkova LS, Serebinska NM, Yadlovskiy OY, et al. [Synthesis and analgesic activity of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazoles[4,3-a]azepines]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia.* 2018;(4-5):25-31. Ukrainian.
4. Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhanov S, et al. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Sci Pharm.* 2023;91(2):26. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
5. Alias AN, Zabidi ZM, Zakaria NA, Mahmud ZS, Ali R. Biological activity relationship of cyclic and noncyclic alkanes using quantum molecular descriptors. *Open J Appl Sci.* 2021;11(8):966-84. doi: [10.4236/ojapps.2021.118070](https://doi.org/10.4236/ojapps.2021.118070)
6. Bondar O, Vasilenko K, Makei O, Kurmakova I. [Quantum-chemical characterization of the new [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives with biological activity] *Biota. Human. Technology.* 2022;(1):98-106. Ukrainian. doi: [10.5281/zenodo.7110962](https://doi.org/10.5281/zenodo.7110962)
7. Gülseven Sidir Y, Sidir İ. The study on QSAR and relations between molecular descriptors of 5, 8-quinoline quinones derivatives. *Gazi University Journal of Science.* 2023;36(4):1795-809. doi: <http://doi.org/10.35378/gujs.1051216>
8. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W357-W364. doi: [10.1093/nar/gkz382](https://doi.org/10.1093/nar/gkz382)
9. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a web-server for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W513-W520. doi: [10.1093/nar/gkac303](https://doi.org/10.1093/nar/gkac303)
10. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model.* 2021;61(8):3891-8. doi: [10.1021/acs.jcim.1c00203](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203)
11. Politzer P, Lane P, Murray J. Electrostatic potentials, intralattice attractive forces and crystal densities of nitrogen-rich C,H,N,O salts. *Crystals (Basel).* 2016;6(1):7. doi: [10.3390/cryst6010007](https://doi.org/10.3390/cryst6010007)
12. Sharmila S, Mahalakshmi CM. HOMO LUMO study, reactivity descriptors and Mulliken charges of imidazole derivative. *International Research Journal of Education and Technology.* 2023;05(04):35-8.
13. Muegge I. Selection criteria for drug-like compounds. *Med Res Rev.* 2003;23(3):302-21. doi: [10.1002/med.10041](https://doi.org/10.1002/med.10041)
14. Pentiuk OO, Kachula SO, Herych O. [Cytochrome P450E1. Polymorphism, physiological function, regulation, and role in pathology]. *Ukr Biokhim Zh.* 2004;76(5):16-28. Ukrainian.
15. Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, Cui D, Yee KL, Ballard J, et al. Drug-drug interaction studies: regulatory guidance and an industry perspective. *AAPS J.* 2013;15(3):629-45. doi: [10.1208/s12248-013-9470-x](https://doi.org/10.1208/s12248-013-9470-x)
16. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2211-21. doi: [10.1056/NEJMra032424](https://doi.org/10.1056/NEJMra032424)
17. De Luca L, Ferro S, Damiano FM, Supuran CT, Vullo D, Chimirri A, et al. Structure-based screening for the discovery of new carbonic anhydrase VII inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2014;71:105-11. doi: [10.1016/j.ejmech.2013.10.071](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.071)
18. Ayoub SA, Aldabagh NH, Atiya RN. Design and molecular docking study of new acetazolamide derivatives incorporating a 4-Thiazolidinone moiety as potential carbonic anhydrase XII inhibitors. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed.* 2025;39(1):51-61. doi: [10.61873/rghb5923](https://doi.org/10.61873/rghb5923)

19. Pathak A, Singour PK, Gouda P, Srivastava AK, Kumar S, Pathak A. Docking study of Novel Acetamide Derivatives as Specific MAO A Inhibitors. *Am J PharmTech Res.* 2015;5(6).
20. El Aissouq A, Bouachrine M, Ouammou A, Khalil F. Homology modeling, virtual screening, molecular docking, molecular dynamic (MD) simulation, and ADMET approaches for identification of natural anti-Parkinson agents targeting MAO-B protein. *Neurosci Lett.* 2022;786:136803. doi: [10.1016/j.neulet.2022.136803](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136803)
21. Mathew C, Lal N, Lakshmi S, Aswathy TR, Varkey J. Antioxidant, anticancer and molecular docking studies of novel 5-benzylidene substituted rhodanine derivatives. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2023 Jul 1:7-19. doi: [10.22159/ijpps.2023v15i7.47421](https://doi.org/10.22159/ijpps.2023v15i7.47421)



In silico дослідження потенційних інгібіторів пептиддеформілази бактеріального походження серед 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів

Т. С. Британова 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Гетероциклічні сполуки відіграють ключову роль у розробленні нових біологічно активних речовин, серед яких значний інтерес становлять похідні 1,2,4-тріазолу. Поєднання цього гетероциклу з іншими фармакофорними фрагментами гетероциклічної природи у межах однієї молекули визначають як перспективний підхід до розроблення потенційних лікарських агентів.

Мета роботи – оцінювання потенційної антимікробної активності 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів шляхом молекулярного докінгу до пептидної деформілази (PDF) *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* (PDF).

Матеріали і методи. Тривимірні структури лігандів змодельовано за допомогою програмного забезпечення ChemSketch, а кристалічні структури ферменту PDF одержано з бази Protein Data Bank: для *Escherichia coli* використано ізоформу EcPDF (PDB ID: 1BSK), а для *Staphylococcus aureus* – ізоформу SaPDF (PDB ID: 1LQW). Докінг здійснено за допомогою AutoDock Vina; аналіз типів між-молекулярних взаємодій виконано у Discovery Studio Visualizer. Показник ефективності зв'язування – мінімальне значення енергії комплексоутворення (E_{\min}), що відображає стабільність комплексу «ліганд – фермент».

Результати. Встановлено, що нітрозаміщені сполуки характеризуються найвищою спорідненістю до активного центру обох ферментів. Зокрема, для орто-нітропохідної значення E_{\min} становило -7,5 ккал/моль у комплексі з *E. coli* PDF та -7,9 ккал/моль – з *S. aureus* PDF, що перевищує ефективність стандартного інгібітора актиноніну ($E_{\min} = -6,7$ ккал/моль). Гідроксизаміщені похідні мали помірну активність, а введення до арильного фрагмента метоксизамісника знижувало спорідненість лігандів до ферменту.

Висновки. Визначено залежність «структура – активність», за якою антимікробна активність сполук зростає в ряду замісників арильного фрагмента, а саме $-\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{NO}_2$. Найбільш перспективною виявилася орто-нітрозаміщена сполука, що показала здатність утворювати численні водневі, π -катіонні та гідрофобні контакти з амінокислотними залишками каталітичного центру PDF. Результати дослідження можуть бути використані для подальшого дизайну й оптимізації нових інгібіторів пептиддеформілази бактеріального походження.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, пептиддеформілаза, in silico, докінг, актинонін, антимікробна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 36-42

In silico study of potential bacterial peptide deformylase inhibitors among 4-((furan-2-ylmethyl)amino)-3,5-dimethyl-1-(2-aryl-2-oxoethyl)-1,2,4-triazolium bromides

T. S. Brytanova

Heterocyclic compounds play a key role in the development of new biologically active substances, among which 1,2,4-triazole derivatives attract particular attention. The combination of this heterocyclic core with other heterocyclic pharmacophoric fragments within a single molecule is considered a promising strategy for the design of potential drug candidates.

The aim of this study was to evaluate the potential antimicrobial activity of 4-((furan-2-ylmethyl)amino)-3,5-dimethyl-1-(2-aryl-2-oxoethyl)-1,2,4-triazolium bromides using molecular docking to the peptide deformylase (PDF) of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.

Materials and methods. The three-dimensional structures of the ligands were modeled using ChemSketch software, while the crystallographic structures of the peptide deformylase (PDF) enzyme were obtained from the Protein Data Bank: the *Escherichia coli* isoform (EcPDF, PDB ID: 1BSK) and the *Staphylococcus aureus* isoform (SaPDF, PDB ID: 1LQW) were used. Molecular docking was performed using AutoDock Vina, and the types of intermolecular interactions were analyzed with Discovery Studio Visualizer. The minimum binding energy (E_{\min}), reflecting the stability of the “ligand – enzyme” complex, was used as an indicator of binding efficiency.

Results. Nitro-substituted compounds exhibited the highest affinity towards the active sites of both enzymes. In particular, the ortho-nitro derivative showed E_{\min} values of -7.5 kcal/mol for the *E. coli* PDF complex and -7.9 kcal/mol for the *S. aureus* PDF complex, surpassing the

ARTICLE INFO

UDC 547.792'722'323:615.31:615.281];004.94
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.342356](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.342356)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):36-42

Keywords: 1,2,4-triazole, peptide deformylase, in silico, docking, actinonin, antimicrobial activity.

Received: 28.10.2025 // Revised: 28.11.2025 // Accepted: 25.12.2025

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

activity of the standard inhibitor actinonin ($E_{\min} = -6.7$ kcal/mol). Hydroxy-substituted derivatives demonstrated moderate activity, whereas the introduction of a methoxy group into the aryl fragment decreased the affinity of the ligands toward the enzyme.

Conclusions. A clear structure – activity relationship (SAR) was established, indicating that antimicrobial activity increases in the order of aryl substituents: $-\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{NO}_2$. The *ortho*-nitro derivative proved to be the most promising, forming multiple hydrogen bonds, π -cation and hydrophobic interactions with amino acid residues in the catalytic site of PDF. The obtained results can be used for the further design and optimization of novel peptide deformylase inhibitors of bacterial origin.

Keywords: 1,2,4-triazole, peptide deformylase, *in silico*, docking, actinonin, antimicrobial activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):36-42

Пептидеформілаза (peptide deformylase, PDF) – метало-залежний фермент, що каталізує зняття формільної групи з початкового *N*-формільметіоніну в новосинтезованих білках бактерій. Цей фермент життєво необхідний для процесу трансляції в прокаріотичних клітинах і не міститься у клітинах людини, що робить його перспективною мішенню для розроблення нових антибактеріальних агентів.

Один із відомих інгібіторів пептидеформілази – актинонін, але через його низьку стабільність і токсичність пошук нових ефективних і безпечних інгібіторів залишається актуальним завданням сучасної медичної хімії.

Гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу, посідають важливе місце серед біологічно активних молекул завдяки їхнім вираженим антимікробним, протизапальним і протипухлинним властивостям [1,2]. Їхня універсальність зумовлена здатністю 1,2,4-тріазольного ядра до участі в різноманітних типах міжмолекулярних взаємодій, що підтверджено дослідженнями синтезу та біологічних властивостей значного спектра похідних цієї гетероциклічної системи [3,4]. Введення у структуру 1,2,4-тріазольного ядра додаткових фармакофорних фрагментів, як-от індолу, фурану чи ароматичних замісників, може суттєво впливати на характер міжмолекулярних взаємодій із біомішенями, підвищуючи спорідненість і вибірковість дії [5,6]. Такі структурні модифікації часто сприяють підвищенню антимікробної, протипухлинної або антивірусної активності, що підтверджено за результатами досліджень різних гібридних похідних 1,2,4-тріазолу [7,8,9].

Під час розробки та дослідження властивостей нових 1,2,4-тріазоловмісних молекул активно використовують і експериментальні, й теоретичні підходи, особливу цінність серед них мають комп'ютерні методи моделювання [10,11]. Застосування *in silico* методів, зокрема молекулярного докінгу, дає змогу оцінити потенційну біологічну активність нових сполук ще до синтезу, виявити ключові типи взаємодій у комплексах «ліганд – мішень» і встановити залежності «структура – активність» [12,13]. У комплексі такі підходи дають змогу істотно скоротити часові та матеріальні витрати під час первинного скринінгу потенційних джерел біологічно активних субстанцій, сприяючи швидшому переходу найперспективніших кандидатів до експериментальних етапів досліджень [14,15].

Мета роботи

Оцінювання потенційної антимікробної активності 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-

оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів шляхом молекулярного докінгу до пептидної деформілази *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*.

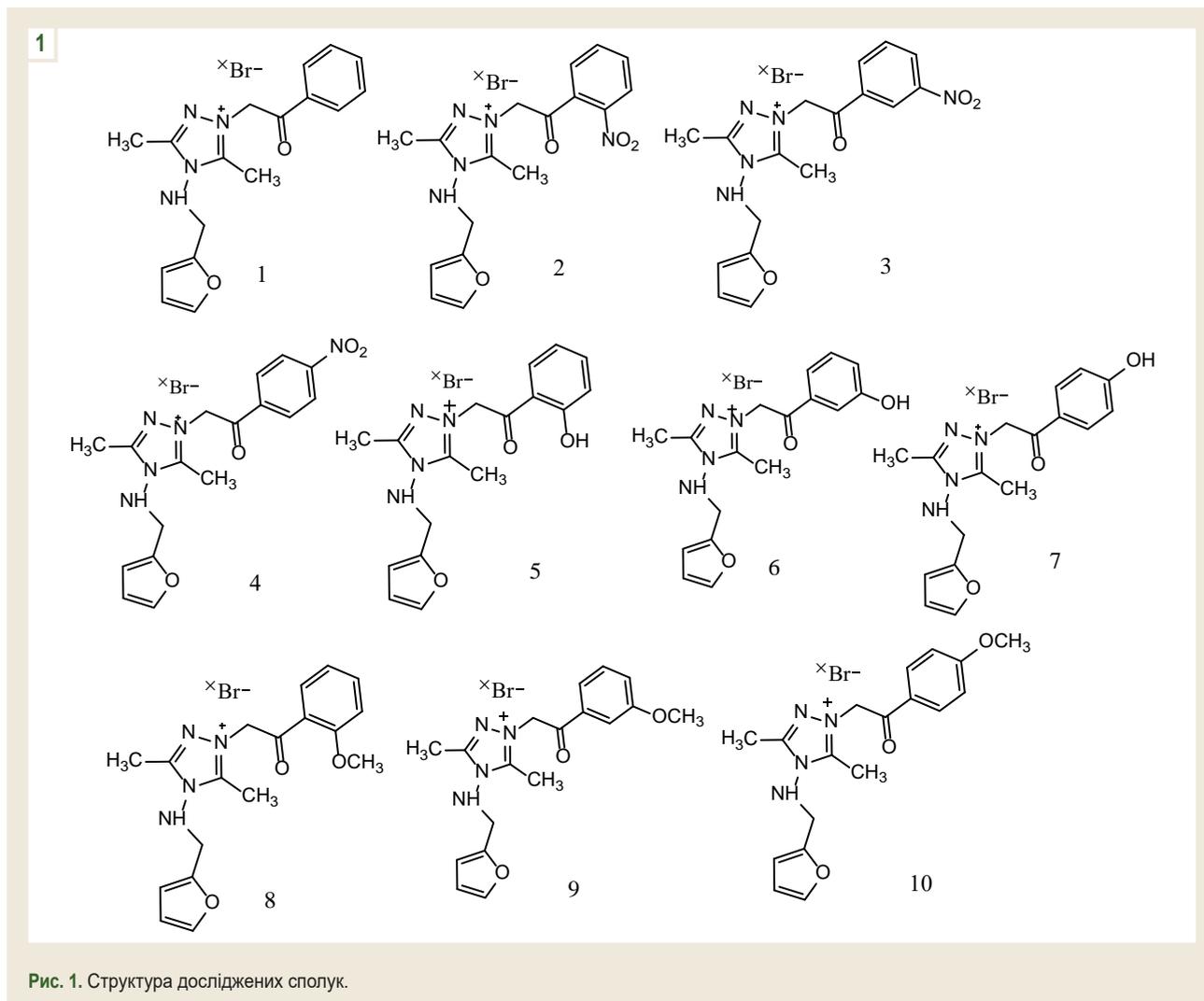
Матеріали і методи дослідження

Об'єкт *in silico* аналізу – серія 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів, що відрізнялися за характером і положенням замісників у фенільному фрагменті ($-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ в *ortho*-, *meta*- та *para*-положеннях). Для порівняння ефективності зв'язування як референтну сполуку використано відомий природний інгібітор PDF – актинонін (рис. 1) [16].

Тривимірні структури досліджуваних сполук побудовано за допомогою програм ChemSketch із подальшою енергетичною мінімізацією методами молекулярної механіки (MMFF94). Одержані моделі збережено у форматі PDB, що забезпечує їхнє подальше використання під час докінгу [17,18,19].

Кристалічні структури ферменту PDF одержано з бази Protein Data Bank: для *Escherichia coli* використано ізоформу EcPDF (PDB ID: 1BSK), а для *Staphylococcus aureus* – ізоформу SaPDF (PDB ID: 1LQW). Попередня обробка білків передбачала видалення ко-кристалізованих лігандів, молекул води, іонів, не пов'язаних із каталітичним центром, та додавання атомів Гідрогену. Центр сітки (grid box) визначали за координатами активного сайту ферменту, зокрема за положенням іона цинку (Zn^{2+}), що є ключовим для каталітичної активності PDF. Під час молекулярного докінгу застосовано такі параметри сітки: розмір – $35 \times 35 \times 35$ Å по осях *x*, *y* та *z* відповідно, що забезпечувало охоплення всієї каталітичної ділянки та прилеглих амінокислотних залишків, потенційно важливих для зв'язування лігандів. Координати центру grid box, а саме $x = 2,3169$, $y = 24,6437$ та $z = 36,5681$, встановлено відповідно до просторового розташування іона Zn^{2+} у структурі PDF.

Докінг здійснено з використанням програмного комплексу AutoDock Vina 1.2.3, що ґрунтується на алгоритмах пошуку цільових конформацій та оцінює енергію зв'язування за допомогою функції скорингу. Для кожного ліганду проводили серію незалежних докінг-спроб (по 10 повторів), щоб забезпечити відтворюваність результатів. Кращі позиційні орієнтації визначали мінімальним значенням енергії комплексоутворення (E_{\min} , ккал/моль), що характеризує стабільність комплексу «ліганд – фермент».



Для аналізу типів і геометрії міжмолекулярних контактів використано програми Discovery Studio Visualizer 2021 та PyMOL 2.5. Ідентифікацію водневих, π -катионних, π -алкільних, гідрофобних та ван-дер-Ваальсових взаємодій здійснено в межах каталітичної ділянки ферменту. Значення E_{\min} порівняли з показниками актиноніну для оцінювання відносної спорідненості досліджених сполук.

Результати

Аналіз результатів докінгу серії 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів (**1–10**) із *PDF E. coli* дав змогу встановити певні закономірності між будовою молекул і їхньою потенційною антимікробною активністю.

Згідно з одержаними результатами, найнижче значення енергії зв'язування (E_{\min}) визначено для 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій броміду ($-7,5$ ккал/моль), що перевищує за силою взаємодії навіть референтний інгібітор актинонін (*табл. 1*). 4-((Фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій

бромід), для якого $E_{\min} = -6,3$ ккал/моль), та 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід, для якого $E_{\min} = -6,4$ ккал/моль, показали дещо слабшу спорідненість. Це свідчить про суттєву роль положення нітрогрупи у формуванні просторово сприятливої конфігурації для зв'язування з мішенню (*табл. 1*).

Серед гідроксизаміщених сполук найефективнішим виявився 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід, енергія взаємодії якого була близькою до актиноніну (*табл. 1*). 4-((Фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(3-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід та 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(4-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід мали дещо вищі значення енергії, що свідчить про зменшення потенційної біологічної активності.

Метоксизаміщення у фенільному кільці зумовлює помітне зниження спорідненості до ферменту. Для сполуки **8** значення E_{\min} становило $-5,9$ ккал/моль, для сполуки **9** – $-6,0$ ккал/моль, а для сполуки **10** – $-6,2$ ккал/моль (*табл. 1*). Це свідчить про поступове зниження стабільності

Таблиця 1. Значення E_{\min} з активним сайтом PDF *E. coli*

Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль
1	-6,5	3	-6,3	5	-6,8	7	-6,4	9	-6,0
2	-7,5	4	-6,4	6	-6,2	8	-5,9	10	-6,2
Актинонін	-6,7								

Таблиця 2. Природа і типи взаємодій досліджених сполук з активним сайтом PDF *E. coli*

Сполука	Типи взаємодій і природа амінокислотних залишків
1	π -алкіл: VAL B:138; π -катион: ARG B:14, LYS B:140
2	π -катион: ARG B:14, LYS B:140
3	Сили ван дер Ваальса: LEU B:125, ILE B:86; π -алкіл: ILE B:44, LEU B:91; π -катион: ARG B:97, GLU B:41; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLU B:42, GLY B:43, GLY B:89, GLU B:88
4	π -алкіл: ARG B:97, ILE B:44, LEU B:91; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY B:89; С-Н зв'язок: GLU B:42
5	π -алкіл: ILE B:44, LEU B:91, LEU B:125, GLU B:95, ILE B:86; π -катион: ARG B:97; міжмолекулярний Н-зв'язок: CYS B:90, ARG B:97, GLY B:89
6	π -алкіл: ARG B:14; π -катион: LYS B:140
7	π -алкіл: ARG B:97, LEU B:91; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLN B:96, GLU B:95, CYS B:90; С-Н зв'язок: GLU B:41
8	π -алкіл: LEU B:91, GLU B:95; π -катион: ARG B:97
9	алкіл: ILE B:86, ILE B:44, LEU B:91 і GLY B:89; π -алкіл: ILE B:86, ILE B:44, LEU B:91 і GLY B:89; міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG B:66
10	π -катион: ARG B:97; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY B:89, ARG B:97; ARG B:97 С-Н зв'язок: LEU B:91

комплексу «ліганд – фермент» при переході від нітро- до метоксизаміщених похідних.

Для порівняння, сполука **1** без замісників у фенільному кільці мала проміжне значення енергії ($E_{\min} = -6,5$ ккал/моль), що підтверджує вплив природи й положення замісників на активність досліджених молекул.

Результати молекулярного докінгу досліджених похідних 1,2,4-тріазолу з активним центром PDF *E. coli* свідчать про наявність різнотипних міжмолекулярних взаємодій, що забезпечують стабільність утворених комплексів.

Для сполуки **1** предиктивно виявлено π -катионні взаємодії з ARG B:14 та LYS B:140, а також π -алкільну з VAL B:138. Сполука **2** характеризується аналогічними π -катионними зв'язками з LYS B:140 та ARG B:14. Для сполуки **3** виявлено водневі зв'язки з GLY B:43, GLU B:42, GLY B:89, GLU B:88, π -катионні взаємодії з GLU B:41 і ARG B:97, а також π -алкільні з ILE B:44 та LEU B:91. Додаткові ван-дер-Ваальсові контакти із LEU B:125 та ILE B:86 забезпечують стабільність комплексу. Щодо сполуки **4**, то основними контактами є водневий зв'язок із GLY B:89, π -катионна взаємодія з ARG B:97, π -алкільні з ILE B:44 і LEU B:91 та С-Н зв'язок із GLU B:42. Сполука **5** утворює комплекс, стабілізований численними гідрофобними та водневими взаємодіями: GLU B:95, ARG B:97 і GLY B:89 формують водневі зв'язки, ARG B:97 бере участь у π -катионній взаємодії; додаткові π -алкільні контакти визначено з ILE B:44, LEU B:91, LEU B:125, CYS B:90 та ILE B:86 (табл. 2).

Для сполуки **6** типовою є π -катионна взаємодія з LYS B:140 та π -алкільна з ARG B:14. Сполука **7** формує зви-

чайні та π -донорні водневі зв'язки з GLU B:95, GLN B:96, CYS B:90, ARG B:97 та GLY B:89, а також π -алкільні контакти з LEU B:91, ARG B:97, LEU B:125, ILE B:86 і PRO B:94. Сполука **8** характеризується π -катионною взаємодією з ARG B:97 і π -алкільними з LEU B:91 та GLU B:95. Сполука **9** формує водневий зв'язок із ARG B:66 і π -алкільні взаємодії з ILE B:44, ILE B:86, LEU B:91 і GLY B:89. Сполука **10** утворює водневі зв'язки з GLY B:89 та ARG B:97, π -катионну взаємодію з ARG B:97 і С-Н контакт з LEU B:91 (табл. 2).

Аналіз результатів молекулярного докінгу досліджених сполук (**1–10**) із PDF *Staphylococcus aureus* дав змогу виявити виражену залежність між природою замісників у фенільному фрагменті та спорідненістю лігандів до активного центру ферменту. Згідно з одержаними даними, найнижчі значення енергії взаємодії спостерігали для нітрозаміщених похідних (**2–4**). Так, сполука **3** характеризувалася E_{\min} на рівні $-8,2$ ккал/моль, що значно перевищує за силою взаємодії стандартний інгібітор актинонін (табл. 3). Високі показники спорідненості також зафіксовано для сполуки **2**, що свідчить про сприятливу орієнтацію $-NO_2$ -групи в активному центрі ферменту. Щодо сполуки **4** зауважимо, що взаємодія дещо слабша, і це підтверджує вплив просторового розташування замісника на формування стабільного комплексу (табл. 3).

Серед гідроксизаміщених похідних найвищу спорідненість мала сполука **5** зі значенням E_{\min} , що становило $-7,8$ ккал/моль, навіть перевищивши еталонний актинонін. Пояснюємо це можливістю утворення специфічних

Таблиця 3. Значення E_{\min} з активним сайтом PDF *S. aureus*

Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль	Сполука	E_{\min} , ккал/моль
1	-7,3	3	-8,2	5	-7,8	7	-7,1	9	-6,8
2	-7,9	4	-7,2	6	-7,5	8	-6,7	10	-7,0
Актинонін	-6,7								

Таблиця 4. Природа та типи взаємодій досліджених сполук з активним сайтом PDF *S. aureus*

Сполука	Типи взаємодій та природа амінокислотних залишків
1	Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY A:60, GLU A:155; π -катион: ARG A:56; π -алкіл: VAL A:59, VAL A:151
2	Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY A:60, GLU A:155; π -катион: ARG A:56; π -алкіл: TYR A:147, VAL A:59, VAL A:151
3	Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLU A:155, GLY A:110), С-Н зв'язок: VAL A:59; π -катион: ARG A:124; водневий зв'язок типу π -донор: SER A:57; π - π стекінг: HIS A:154; π -алкіл: VAL A:151, TYR A:147
4	Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY A:60, VAL A:59; С-Н зв'язок: SER A:57, GLY A:60; π -алкіл: PRO A:78, TYR A:147
5	С-Н зв'язок: LEU A:112, HIS A:154, GLY A:110, LEU A:105; π -катион: VAL A:151; π -аніон: GLU A:109; π - σ : ILE A:150, ARG A:56; π -алкіл: SER A:57
6	Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLU A:109, VAL A:59; π -катион: ARG A:56, ARG A:124), π - π стекінг: TYR A:147; π -алкіл: VAL A:151, ILE A:150, LEU A:105).
7	Міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A:56, HIS A:154), π -катион: ARG A:124, HIS A:154), π -алкіл: VAL A:59, LEU A:105, ILE A:150, VAL A:151.
8	Сили ван дер Ваальса: GLY A:58, SER A:57, TYR A:147, LEU A:105, VAL A:59, GLU A:109, GLU A:185, VAL A:151, ARG A:124, HIS A:154, GLY A:110, ARG A:56, ASN A:117; міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A:56), π -катион: ARG A:124, HIS A:154; π - π Т-подібний зв'язок: TYR A:147, HIS A:154; амід- π стекінг взаємодія: HIS A:154; π -алкіл: TYR A:147.
9	Міжмолекулярний Н-зв'язок: TYR A:147; π -катион: ARG A:56, ARG A:124; π -аніон: GLU A:109; π -S: CSD A:111; сили ван дер Ваальса: HIS A:154, VAL A:59, GLY A:110, SER A:57, GLN A:65, GLU A:155, GLY A:60, GLY A:58, LEU A:112).
10	Міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A:56, GLU A:109), π -катион: HIS A:154, ARG A:124), π - π Т-подібна взаємодія (GLY A:110) та π -алкільна взаємодія (ILE A:150, GLU A:185, LEU A:105, VAL A:151, GLY A:58, VAL A:59).

водневих зв'язків між -ОН-групою та полярними фрагментами ферменту. *Мета*- та *пара*-гідроксипохідні (6, 7) мали дещо вищі значення E_{\min} , однак їхня взаємодія також залишалася значно сильнішою за стандарт (табл. 3).

Метоксизаміщені похідні (8–10) характеризувалися найменшою спорідненістю до ферменту: їхні значення E_{\min} становили від -6,7 ккал/моль до -7,0 ккал/моль, незначно перевищуючи показники актиноніну. Це свідчить про послаблення зв'язування, зумовлене електронодонорною природою -ОСН₃-групи, яка зменшує полярність ароматичного фрагмента й обмежує можливість утворення водневих контактів з амінокислотними залишками білка.

Результати молекулярного докінгу досліджених похідних 1,2,4-тріазолу до активного сайту PDF *S. aureus* показали, що всі сполуки утворюють комплексну систему нековалентних взаємодій з амінокислотними залишками ферменту, серед них ключову роль відіграють ARG A:56, TYR A:147, HIS A:154, GLU A:109, VAL A:59, VAL A:151 та LEU A:105. Основні типи контактів – конвенційні та Карбон-водневі зв'язки, а також π -катионні, π -алкільні, π - π стекінгові та ван-дер-Ваальсові взаємодії, що забезпечують стабільне закріплення лігандів у каталітичній кишені ферменту.

Метокси- та гідроксизаміщені похідні (6, 8–10) показали різноманітніший характер взаємодій, включно з π -аніонними та π -сульфурними координаційними контактами.

На підставі цих даних зробили висновок про їхню потенційно вищу спорідненість до активного центру PDF порівняно з нітрозаміщеними аналогами (табл. 4).

Обговорення

Результати, що отримали, свідчать про виражений вплив природи та положення замісників у фенільному фрагменті на спорідненість досліджених похідних 1,2,4-тріазолу до PDF *E. coli*. Електронноакцепторні нітрогрупи сприяють підвищенню стабільності комплексів завдяки утворенню додаткових водневих зв'язків і диполь-дипольних взаємодій, а електронодонорні метоксигрупи знижують полярність молекули та ослаблюють зв'язування з ферментом.

Високі значення спорідненості для *орто*-нітропохідних пояснюємо сприятливою просторовою орієнтацією -NO₂-групи в активному центрі, що забезпечує можливість утворення кількох контактів одночасно, а саме водневих, π -катионних і π - π стекінг-взаємодій. Гідроксизаміщені похідні також характеризувалися високою активністю: їхня взаємодія є менш енергетично вигідною через часткове екранування полярних фрагментів.

Нааявність π -катионних і π -алкільних взаємодій із залишками ARG, LYS, ILE та LEU свідчить про комбінований механізм зв'язування, що включає електростатичні, донорно-акцепторні та гідрофобні компоненти.

Результати молекулярного докінгу досліджених похідних 1,2,4-тріазолу з активним центром ферменту PDF *S. aureus* показали формування комплексу специфічних міжмолекулярних взаємодій, що визначають стабільність ліганд-ферментних комплексів і рівень спорідненості сполук до каталітичного сайту. Усі досліджені молекули могли утворювати водневі, π -катіонні, π -алкільні та інші типи зв'язків із ключовими амінокислотними залишками ферменту, зокрема ARG A:56, TYR A:147, VAL A:59, GLY A:60, GLU A:155, HIS A:154, ILE A:150, LEU A:105 та GLU A:109. Сполуки **1** і **2** мають подібний профіль взаємодій, утворюючи водневі зв'язки з GLY A:60 і GLU A:155, π -катіонні з ARG A:56 та π -алкільні з TYR A:147, VAL A:59 і VAL A:151, що забезпечує ефективне закріплення фенільних фрагментів в активному центрі ферменту.

Сполука **3** формує розгалужену мережу водневих, π -катіонних, π - π та π -алкільних контактів, зумовлюючи високу стабільність комплексу, а сполука **4** характеризується помірною спорідненістю через переважання слабких водневих і гідрофобних взаємодій. Гідрокси- та метоксизаміщені похідні (**5–10**) характеризувалися ширшою різноманітністю контактів (π - π стекінг, π -катіонні, π -аніонні та π - σ взаємодії).

Встановлено, що всі сполуки можуть ефективно взаємодіяти з PDF *S. aureus*, і найбільш енергетично вигідні комплекси формують сполуки **3**, **6**, **7** і **9**, які можна визначити як перспективні основи для подальшої оптимізації інгібіторів ферменту.

Висновки

1. За результатами молекулярного докінгу 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів із PFD *E. coli* та PFD *S. aureus* встановлено, що найвищу спорідненість мав 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід, що предиктивно виявився ефективнішим за референтний інгібітор актинонін. Це підтверджує перспективність цієї сполуки як потенційного інгібітора PDF обох штамів.

2. Електронноакцепторна $-\text{NO}_2$ -група в структурі досліджених сполук посилює взаємодію з каталітичними залишками, а електроннодонорна $-\text{OCH}_3$ знижує спорідненість через обмеження полярних контактів, що формує тенденцію активності у ряді замісників: $-\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{NO}_2$.

3. Нітрозаміщені похідні в ряду досліджених 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів можуть бути перспективними структурними основами для створення нових інгібіторів PDF із потенційною активністю проти грамнегативних і грампозитивних бактерій.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

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

ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Information about the author:

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



Тетяна Британова (Tetiana Brytanova)

goculyats@ukr.net

References

1. Abdelli A, Azzouni S, Plais R, Gaucher A, Efrif ML, Prim D. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Lett.* 2021;86:153518. doi: [10.1016/j.tetlet.2021.153518](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518)
2. Dai J, Tian S, Yang X, Liu Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front Chem.* 2022;10:891484. doi: [10.3389/fchem.2022.891484](https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484)
3. Zarenezhad E, Farjam M, Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: focusing on pharmacological application. *J Mol Struct.* 2021;1230:129833. doi: [10.1016/j.molstruc.2020.129833](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129833)
4. Malani AH, Makwana AH, Makwana HR. A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1,2,4-triazole and its derivatives. *Mor J Chem.* 2017;5(1):41-58.
5. Slivka MV, Korol NI, Fizer MM. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *J Heterocyclic Chem.* 2020;1-19. doi: [10.1002/jhet.4044](https://doi.org/10.1002/jhet.4044)
6. Marinescu M. Benzimidazole-Triazole Hybrids as Antimicrobial and Antiviral Agents: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(7):1220. doi: [10.3390/antibiotics12071220](https://doi.org/10.3390/antibiotics12071220)
7. Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ank Univ Eczaci Fak Derg.* 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)
8. Ogloblina MV, Bushueva IV, Martynshyn VP, Parchenko VV, Soloviov SO, Gladisheva SA. [Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine "Vetmikoderm" for veterinary]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal.* 2023;(6):83-93. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.6.23.06](https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.06)
9. Patil S.A., Nesaragi AR., Rodríguez-Berrios RR., Hampton SM., Bugarin A., Patil SA. Coumarin Triazoles as Potential Antimicrobial Agents. *Antibiotics.* 2023;12(1):160. doi: [10.3390/antibiotics12010160](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010160)
10. Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The effect of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives bearing hydrazone moiety on cancer cell migration and growth of melanoma, breast, and pancreatic cancer spheroids. *Pharmaceuticals.* 2022;15(8):1026. doi: [10.31390/ph15081026](https://doi.org/10.31390/ph15081026)
11. Grytsai O, Valiashko O, Penco-Campillo M, Dufies M, Hagege A, Demange L, et al. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorg Chem.* 2020;104:104271. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104271](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271)
12. Mosleh AA, Dakhel ZA. In silico study, Synthesis, Characterization and Preliminary Evaluation of Antimicrobial activity of new sulfonamide – 1,2,4-triazole derivatives. *Iraqi J Pharm Sci.* 2025;33(4S1):321-35. doi: [10.31351/vol33iss\(4S1\)pp321-335](https://doi.org/10.31351/vol33iss(4S1)pp321-335)
13. Uygun Cebeci Y. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Kocaeli Journal of Science and Engineering.* 2023;6(1):69-77. doi: [10.34088/kojose.1060112](https://doi.org/10.34088/kojose.1060112)
14. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ank Univ Eczaci Fak Derg.* 2020;44(2):211-9. doi: [10.33483/jfpau.616116](https://doi.org/10.33483/jfpau.616116)
15. Fedotov SO, Hotsulia AS. Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2021;14(3):268-74. doi: [10.14739/2409-2932.2021.3.243176](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176)

16. Chekman IS, Nebesna TY, Symonov PV. In silico: novyi napriam v rozrobtsti farmakolohichnykh ta farmatsevychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia*. 2012;16(2):4-14. Ukrainian.
17. Biovia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>
18. ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software]. 2015. Available from: <http://www.chemaxon.com>
19. Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). Protein Data Bank (PDB) [Database]. Available from: <http://www.pdb.org>



Вивчення ліпідного профілю щурів із цукровим діабетом різного генезу та при введенні амінокислот

М. І. Ісаченко¹, Ю. М. Колесник²

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – комплексно оцінити вплив амінокислот на показники ліпідного профілю, індекс атерогенності, індекс маси тіла та індекс Лі у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 і 2 типів.

Матеріали і методи. Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) індуковано в старих щурів-самців лінії Wistar шляхом однократного введення 45 мг/кг стрептозоточину. У щурів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) спочатку індуковано інсулінорезистентність (високожировий комбікорм протягом 8 тижнів). Після цього тваринам одноразово вводили стрептозоточин у дозі 30 мг/кг. Через 6 тижнів тварин із ЦД поділили на 3 підгрупи: без введення амінокислот; щури, яким вводили L-аргінін; тварини, котрим вводили N-ацетил-L-цистеїн.

Результати. У щурів з ЦД1 виявлено підвищення рівня загального холестерину (на 50 %), тригліцеридів (у 3,3 раза) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ, в 1,9 раза), що призвело до значного зростання індексу атерогенності (у 3,1 раза). У щурів з ЦД2 дисліпідемія більш виражена: індекс атерогенності перевищив показники групи ЦД1 на 58 %, а співвідношення ліпопротеїнів високої та низької щільності було порушене. Введення L-аргініну покращило ліпідний профіль в обох групах, значно знизивши рівні холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ, а також зменшивши індекс атерогенності. N-ацетил-L-цистеїн також позитивно вплинув на ліпідограму, знизивши рівень ЛПНЩ, але його ефект менш виражений.

Висновки. Дисліпідемія при ЦД1 характеризується гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією з підвищенням рівня ЛПНЩ і помірним зростанням індексу атерогенності, супроводжується зменшенням індексу маси тіла та індексу Лі. При ЦД2 атерогенна дисліпідемія більш виражена, що виявили за суттєвим зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності, підвищенням ЛПНЩ із порушенням їх співвідношення на фоні вираженої гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та збільшення індексу атерогенності. Індекс маси тіла й індекс Лі не змінилися порівняно з контрольними значеннями. Введення L-аргініну значно покращило ліпідний профіль при обох типах діабету, нормалізувавши кількість і співвідношення ліпопротеїнів, зменшивши показники холестерину, тригліцеридів та індекс атерогенності, не вплинувши на індекс маси тіла та індекс Лі. Ефект N-ацетил-L-цистеїну на ліпідний профіль позитивний, але менш виражений порівняно з L-аргініном. Його введення спричинило зменшення ЛПНЩ із відновленням фракційного співвідношення при обох типах діабету, а тригліцеридів – лише у щурів із ЦД1, але не мав достовірного впливу на індекс атерогенності, індекс маси тіла та індекс Лі.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типу, ліпідограма, ІМТ, індекс Лі, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, щури.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 43-48

Study of the lipid profile of rats with diabetes mellitus of various genesis and with amino acid administration

M. I. Isachenko, Yu. M. Kolesnyk

The aim. To comprehensively assess the effect of amino acids on lipid profile indicators, atherogenic index, body mass index, and Lee index in rats with experimental diabetes mellitus types 1 (DM1) and 2 (DM2).

Materials and methods. DM1 was induced in old male Wistar rats by a single administration of 45 mg/kg streptozotocin. In rats with DM2, insulin resistance was first induced (high-fat mixed feed for 8 weeks), after which 30 mg/kg streptozotocin was administered once. After 6 weeks, animals with DM were divided into 3 subgroups: without amino acid administration, rats with L-arginine and with N-acetyl-L-cysteine.

Results. In rats with DM1, there was an increase in total cholesterol (by 50 %), triglycerides (3.3 times) and low-density lipoproteins (1.9 times), which led to a significant increase in the atherogenic index (3.1 times). In rats with DM2, dyslipidemia was more expressed: the atherogenic index exceeded the values of DM1 by 58 %, and the HDL / LDL ratio was disturbed. The administration of L-arginine improved the lipid profile in both groups, significantly reducing the levels of cholesterol, triglycerides and LDL, as well as reducing the atherogenic index. N-acetyl-L-cysteine also had a positive effect on the lipid profile, in particular, it reduced LDL, but its effect was less pronounced.

ARTICLE INFO



UDC 616.379-008.64:547.466]-074:577.115]-092.9:599.323.4
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.337022](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.337022)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):43-48

Keywords: diabetes mellitus type 1 and 2, lipid profile, BMI, Lee index, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, rats.

Received: 22.10.2025 // Revised: 05.02.2026 // Accepted: 10.02.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Conclusions. Dyslipidemia in DM1 is characterized by hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia with an increase in low-density lipoproteins and a moderate increase in the atherogenic index, accompanied by a decrease in body mass index and the Lee index. While in DM2, more pronounced atherogenic dyslipidemia is observed, which is manifested in a significant decrease in high-density lipoproteins, an increase in low-density lipoproteins with a violation of their ratio against the background of severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and an increase in the atherogenic index. The body mass index and the Lee index do not change compared to control values. The introduction of L-arginine significantly improves the lipid profile in both types of diabetes, normalizing the number and ratio of lipoproteins, reducing cholesterol, triglycerides and the atherogenic index, without affecting the body mass index and the Lee index. The effect of N-acetyl-L-cysteine on the lipid profile is positive, but less pronounced compared to L-arginine, causing a decrease in low-density lipoproteins with restoration of the fractional ratio in both types of diabetes, and triglycerides only in rats with type 1 diabetes, but has no significant effect on the atherogenic index, body mass index and Lee index.

Keywords: diabetes mellitus type 1 and 2, lipid profile, BMI, Lee index, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, rats.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):43-48

Цукровий діабет (ЦД) – одне із найпоширеніших захворювань у всьому світі, що характеризується значними порушеннями вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів. Ці метаболічні зміни призводять до розвитку численних ускладнень із високим рівнем інвалідизації та високої смертності населення планети [1]. Одне з тяжких ускладнень ЦД різних типів – атеросклероз. Він тісно пов'язаний із характерними змінами ліпідного профілю – дисліпідемією, яка має патогенетично специфічні механізми, що залежать від типу ЦД. Сучасні клінічні підходи до лікування широкого кола пацієнтів, включаючи хворих на ЦД, переважно фокусуються на контролі таких факторів ризику, як гіперглікемія, гіперліпідемія та підвищений артеріальний тиск. Однак ці стратегії не завжди повністю охоплюють фундаментальні механізми, що лежать в основі виникнення та розвитку діабет-індукованого атеросклерозу [2].

У результаті досліджень ідентифіковано низку патобіологічних процесів, що відіграють роль у прискореному розвитку атеросклерозу при діабеті, як-от порушення ламінарного кровотоку, трансформація ендотеліальних клітин у мезенхімальні, хронічне запалення та посилений оксидативний стрес [3]. Тому пошук нових терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію метаболічних порушень при ЦД, залишається актуальним завданням медицини.

Амінокислоти – L-аргінін і N-ацетил-L-цистеїн – є об'єктами всебічного вивчення, оскільки чинять такі плейотропні ефекти, як модуляція судинної функції, антиоксидантний захист і вплив на метаболічні шляхи [4]. L-аргінін є ключовим субстратом для синтезу оксиду азоту – важливого вазодилатора та сигнальної молекули, що може впливати на інсулінову секрецію та чутливість тканин до інсуліну [5]. N-ацетил-L-цистеїн є попередником глутатіону – одного з найважливіших ендогенних антиоксидантів, що дає змогу ефективно протистояти оксидативному стресу, який є важливим фактором виникнення і ЦД, і його ускладнень, зокрема і дисліпідемії [6].

Мета роботи

Комплексно оцінити їх вплив на показники ліпідного профілю, індекс атерогенності, індекс маси тіла та індекс Лі у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 та 2 типів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснено на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (свідоцтво про технічну компетентність МОЗ України від 21.12.2023 р. № 181/23, діє до 20.12.2028 р.). Експеримент здійснили, дотримуючись «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених III Національним конгресом (Київ, 2007 рік) і положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986 рік). Під час дослідження дотримувалися Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» 2006 року № 27, ст. 230, зі змінами, внесеними згідно із Законом від 15.12.2009 р. № 1759-VI; загальних етичних принципів експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001 р., Київ); Етичних принципів експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001 р., Київ); Етичного кодексу вчених України (Національна академія наук України, 2009 рік). Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені в статті, порушень не виявлено (протокол від 29.08.2025 року № 9).

Дослідження здійснили на нормоглікемічних, нормотензивних щурах-самцях лінії Wistar віком 18–22 місяців. Тварин поділили на три групи, дві з них надалі поділили ще на три підгрупи (рис. 1).

Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) моделювали одноразовим введенням стрептозотозину (Streptozocin, S0130-1G, Sigma) в 50 мМ натрій-цитратному буфері (pH 4,5) у дозі 45 мг/кг внутрішньоочеревино *ex tempore*, надалі вільно випоювали розчином глюкози за схемою, що наведена в попередній статті [7]. Щурам із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) на етапі 0 проводили індукцію інсулінорезистентності, годуючи їх комбікормом із 40 % вмістом жирів (шляхом комбінації жирів рослинного і тваринного походження) протягом 8 тижнів із розрахунку 30 г/добу/тварину [8]. Після цього паралельно зі щурами групи ЦД1 їм одноразово вели стрептозотозин у дозі 30 мг/кг.

Контрольним тваринам вводили лише цитратний буфер у тому самому об'ємі. Через 2 тижні від дня введення стрептозотозину в обох експериментальних групах

1

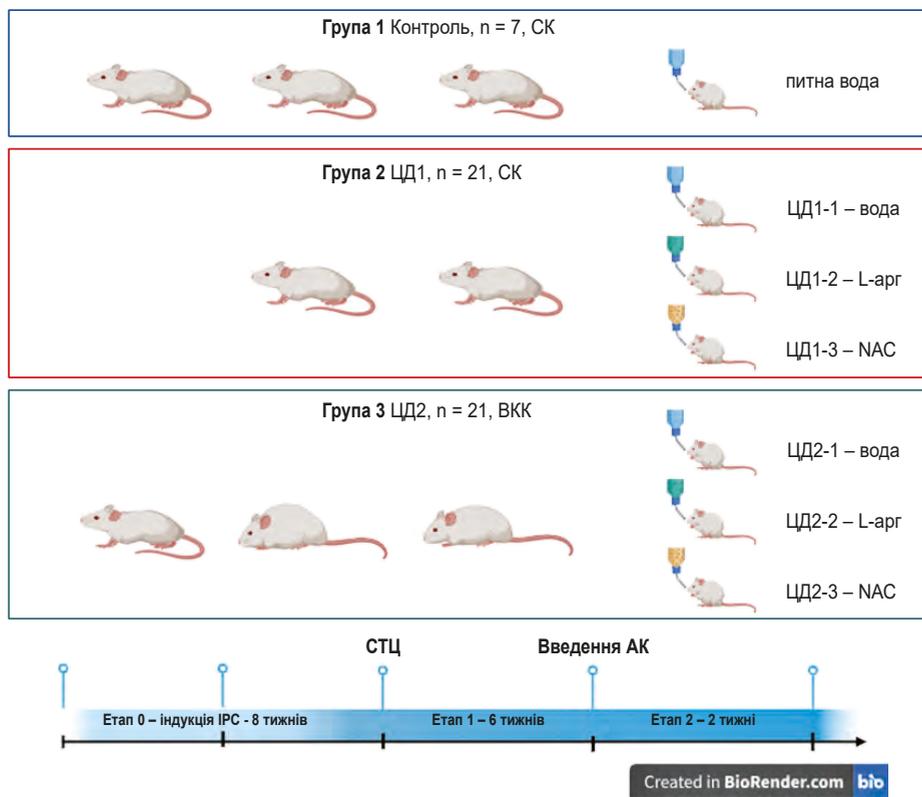


Рис. 1. Дизайн експерименту.

СК: стандартний корм; **ВКК:** висококалорійний корм; **L-арг:** L-аргінін; **NAC:** N-ацетил-L-цистеїн; **СТЦ:** стептозотозин; **АК:** амінокислоти; **ІРС:** інсулінорезистентність.

відібрано тварин із концентрацією глюкози >15 мМ/л. Концентрацію глюкози вимірювали натще в зразку крові хвостової вени, застосувавши глюкометр Contour plus (BAYER CONSUMER CARE AG, Швейцарія) та тест-смужок Contour plus (з глюкозодегідрогеназою).

Через 6 тижнів з дня введення стептозотозину щурів поділили на підгрупи. До підгруп ЦД1-1 і ЦД2-1 залучено щурів без введення амінокислот; ЦД1-2 і ЦД2-2 – щурів із ЦД, яким давали розчин L-аргінину (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота, $C_6H_{14}N_4O_2$, ЧДА, Китай) шляхом додавання до питної води (1,5 г/кг/л на день); ЦД1-8-3 і ЦД2-8-3 – щурів із додаванням до питної води N-ацетил-L-цистеїну (N-ацетил-L-цистеїн, $C_5H_9NO_3S$, Китай) у тому самому дозуванні, що й L-аргінін. Розчини амінокислот оновлювали щодня о 08:00. Введення продовжували ще 2 тижні, після цього щурів виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під «Тіопенталом» (тіопентал натрію у дозі 120 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Щурів експериментальних груп зважували (у грамах) і вимірювали назоанальну довжину тіла (у сантиметрах), обчислювали індекс маси тіла (ІМТ, г/см²) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (г)} / \text{довжина тіла}^2 \text{ (см}^2\text{)}$. ІМТ дає змогу оцінити відношення маси тіла та зросту й опосередковано аналізувати масу тіла (недостатня, нормальна, ожиріння

та його ступені). Обчислювали також індекс Лі (г/см – показник ожиріння у щурів – як відношення кореня кубічного маси тіла до довжини тіла).

Концентрацію показників ліпідного обміну оцінювали на біохімічному автоматичному аналізаторі Accent 200 (Cormay, Польща). Загальний холестерин (ХС, мМ/л) встановлено при довжині хвилі – 500 нм згідно з інструкцією до набору Liquick Cor-CHOL 120 (Кат. № 2-205, ПЗ КОРМЕЙ С. А., Польща). Концентрацію тригліцеридів (ТГ, мМ/л) визначено з використанням набору Liquick Cor-TG mono 120 (Кат. № 2-284, ПЗ КОРМЕЙ С. А., Польща) при 550 нм. Концентрацію холестерину ліпопротеїну високої щільності (ЛПВЩ, мМ/л) оцінювали, застосовуючи набір CORMAY HDL DIRECT 120 (Кат. № 2-183, ПЗ КОРМЕЙ С. А., Польща) при довжині 630 нм. Концентрацію холестерину ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ, мМ/л) визначено при 630 нм за інструкцією до набору CORMAY LDL DIRECT 60 (Кат. № 2-192, ПЗ КОРМЕЙ С. А., Польща).

Після отримання кількісних даних у щурів з експериментальних груп обчислили співвідношення ЛПВЩ/ЛПНЩ та індекс атерогенності (ІА, од.) за формулою: $ІА = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПНЩ}$.

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у про-

Таблиця 1. Показники щурів експериментальних груп, (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Контроль, n = 7	ЦД1, n = 21			ЦД2, n = 21		
		ЦД1-1, n = 7	ЦД1-2, n = 7	ЦД1-3, n = 7	ЦД2-1, n = 7	ЦД2-2, n = 7	ЦД2-3, n = 7
ІМТ, г/см ²	0,63 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,61 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,62 ± 0,01
Індекс Лі, г/см	0,295 ± 0,003	0,260 ± 0,004	0,260 ± 0,003	0,261 ± 0,006	0,292 ± 0,003	0,291 ± 0,003	0,294 ± 0,002
Холестерин, мМ/л	2,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1*	2,9 ± 0,1* [§]	3,0 ± 0,1*	3,5 ± 0,1* [#]	3,1 ± 0,1* [§]	3,2 ± 0,1*
Тригліцериди, мМ/л	0,6 ± 0,1	1,9 ± 0,1*	1,6 ± 0,1* [§]	1,5 ± 0,1* [§]	1,5 ± 0,1* [#]	1,3 ± 0,1* ^{§#}	1,5 ± 0,1*
ЛПВЩ, мМ/л	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	1,1 ± 0,1 [§]	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1* [#]	0,9 ± 0,1* ^{§#}	0,8 ± 0,1* [#]
ЛПНЩ, мМ/л	0,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1*	0,9 ± 0,1* [§]	0,9 ± 0,1* [§]	1,6 ± 0,1* [#]	1,2 ± 0,1* ^{§#}	1,3 ± 0,1* ^{§#}
Співвідношення ЛПВЩ / ЛПНЩ	1,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1*	1,3 ± 0,2* [§]	1,1 ± 0,1* [§]	0,5 ± 0,1* [#]	0,8 ± 0,1* ^{§#}	0,6 ± 0,1* ^{§#}
Індекс атерогенності	0,8 ± 0,1	2,6 ± 0,3*	1,7 ± 0,3* [§]	2,3 ± 0,4*	4,1 ± 0,5* [#]	2,6 ± 0,2* ^{§#}	3,2 ± 0,2* [#]

*: статистично значуща різниця показників ЦД щодо показників контролю ($p < 0,05$); §: статистично значуща різниця показників підгруп з введенням амінокислот щодо показників без корекції ($p < 0,05$); #: статистично значуща різниця показників підгруп ЦД2 щодо показників ЦД1 ($p < 0,05$).

грамі Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Безперервні змінні наведено як середнє (M) ± середнє значення стандартної похибки (m). Усі параметри порівнювали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу, а потім, у разі значущості, – двостороннього тесту Тьюкі для численних порівнянь. Двостороннє значення $p < 0,05$ оцінювали як статистично значуще для всіх тестів.

Результати

ЦД1 у щурів групи ЦД1-1 за 8 тижнів призвів до підвищення вмісту загального ХС на 50 % порівняно з контролем, проте це підвищення було незначним порівняно з референтними значеннями, що наведені у фаховій літературі (1,5–3,0) [9]. Порушення ліпідного профілю у цих щурів відбувалося більше внаслідок підвищення рівня ТГ, що статистично значущо перевищувало показники контролю у 3,3 раза. Зміни супроводжувало незначне зменшення ЛПВЩ порівняно з контролем на 22 %, але цей параметр все ще відповідав нормі (0,8–1,5). Порушення ліпідного профілю в цих щурів реалізувалось більшою мірою внаслідок збільшення фракції ЛПНЩ, що перевищували контрольні значення у 1,9 раза. Це спричинило зменшення співвідношення ЛПВЩ / ЛПНЩ на 59 % порівняно з контролем, проте воно залишалось у межах нормативних значень (0,5–1,5). Отже, незважаючи на помірну вираженість змін ліпідограми у щурів ЦД1-1, ІА збільшився порівняно з контрольними значеннями у 3,1 раза. Наведені біохімічні зміни супроводжувались зменшенням ІМТ на 32 % та індексу Лі на 12 % порівняно з контрольними значеннями (табл. 1).

У щурів із змодельованим цукровим діабетом 2 типу підгрупи ЦД2-1 ліпідний профіль мав іншу спрямованість і вираженість змін порівняно з ЦД1-1. Так, рівень ХС достовірно вищий, ніж у підгрупі ЦД1-1 на 11 %, а концентрація ТГ – менша на 18 %. Такі зміни супроводжувались дисліпідемією, яку виявляли за зниженням ЛПВЩ на 38 % на фоні підвищення ЛПНЩ у 2,5 раза порівняно з контролем із порушенням їх співвідношення,

що було вираженішим, ніж у ЦД1-1. Такі порушення ліпідного профілю призвели до підвищення ІА у щурів ЦД2-1, що перевищував показник щурів ЦД1-1 на 58 %. Проте такі виражені зміни ліпідограми не супроводжувались статистично значущими змінами ІМТ та індексу Лі на 8 тижні перебігу ЦД2 порівняно з контрольними показниками.

Введення L-аргініну у щурів з обох підгруп (ЦД1-2 і ЦД2-2) покращило біохімічні показники ліпідного профілю, зокрема зумовило статистично значуще зменшення рівнів ХС, ТГ, ЛПНЩ на фоні збільшення ЛПВЩ відповідно до підгруп без корекції. Ці зміни сприяли відновленню співвідношення ЛПВЩ / ЛПНЩ, які в тварин з обох підгруп (із ЦД1 і ЦД2) повернулися до референтної норми. Зауважимо, що ІА також статистично зменшився порівняно з підгрупами без введення АК (на 33 % у ЦД1-2 та 38 % ЦД2-2), проте він не повернувся до значень контролю. Статистично значущого впливу амінокислот на показники ІМТ та індексу Лі не виявлено.

Додавання N-ацетил-L-цистеїну у щурів підгрупи ЦД1-3 сприяло позитивним змінам, проте вони були менш виражені, ніж при додаванні L-аргініну щурам із ЦД обох типів. Так, зафіксовано статистично значуще зменшення показників ЛПНЩ у щурів із групи ЦД1-3 на 27 %, ЦД2-3 – на 19 % порівняно з відповідними підгрупами без корекції (проте без достовірної різниці за впливом амінокислот). Концентрація ТГ значущо зменшилась на 18 % лише у щурів ЦД1-3, а співвідношення ЛПВЩ / ЛПНЩ відновилося до референтних значень в обох підгрупах. Разом із тим, N-ацетил-L-цистеїн не впливав на ІА, ІМТ та індекс Лі у щурів з обох підгруп.

Обговорення

Результати дослідження дають цінну інформацію щодо динаміки ліпідного профілю, яка має патогенетичні особливості залежно від типу ЦД. При ЦД1 ключовим патогенетичним фактором є абсолютний дефіцит інсуліну, що призводить до браку його анаболічного ефекту щодо

вуглеводного та жирового обміну, а це, у свою чергу, індукує каскад біохімічних порушень. Одним із механізмів, що описані в дослідженні A. W. Khan et al., є посилений ліполіз у жировій тканині через відсутність інгібування інсуліном ферменту ліпази і розщеплення ТГ, що призводить до масивного вивільнення вільних жирних кислот [2]. Не менш важливим чинником гіпертригліцеридемії у хворих на ЦД1, згідно з висновками В. К. Baidwan et al., є збільшення їх синтезу в печінці через надлишок вільних жирних кислот. Оскільки інсулін також впливає на експресію генів, залучених до ліпогенезу, його дефіцит може призвести до дисрегуляції цього процесу опосередковано через підвищену секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що є основною системою транспорту ТГ із печінки [10]. Ще одна причина такого зсуву ліпідогамі – зниження кліренсу тригліцеридів через зниження активності ліпопротеїніліпази – ферменту, що міститься на ендотелії капілярів і відповідає за гідроліз тригліцеридів у складі хіломікронів та ЛПДНЩ [11].

Як наслідок, при неконтрольованому ЦД1 домінує виражена гіпертригліцеридемія, підвищення ЛПДНЩ. Зауважимо, що хоча рівні ЛПНЩ можуть бути підвищені, а ЛПВЩ знижені, ці зміни часто є менш вираженими, ніж гіпертригліцеридемія [3]. У праці W. H. Hadi et al. наведено результати, зіставні з тими, що отримано під час нашого дослідження [12].

У патогенезі ЦД2 вирішальним чинником є інсулінорезистентність, що формує «атерогенну тріаду», сутність якої полягає у високих показниках ТГ, «малих щільних» ЛПНЩ (мщЛПНЩ) і ЛПНЩ та низькому вмісту ЛПВЩ [13]. Вона виникає передусім внаслідок надмірної кількості вільних жирних кислот через неможливість пригнічення ліполізу та посиленого синтезу ЛПДНЩ, що формує гіпертригліцеридемію, як і при ЦД1 [13]. Високі рівні ТГ-збагачених ліпопротеїнів спричиняють активність холестериностер-трансферного білка. Цей протеїн обмінює тригліцериди з ЛПДНЩ на холестеринові ефіри з ЛПВЩ, роблячи ЛПВЩ біднішими на холестерин і більш багатими на ТГ. Такі ТГ-збагачені ЛПВЩ є субстратом для печінкової ліпази, що призводить до їх прискореного катаболізму та зниження рівня ЛПВЩ [13]. Ще один механізм «тріади» – формування мщЛПНЩ через насичення ЛПДНЩ ТГ та активну трансформацію цього субстрату ліпопротеїніліпазою та печінковою ліпазою. мщЛПНЩ легше проникають у судинну стінку, мають більшу спорідненість до протеогліканів у судинній стінці, більш схильні до окиснення та гірше розпізнаються рецепторами ЛПНЩ, що зменшує їх кліренс із кровотоку [14]. Не менш важливе порушення, що робить ліпідні зміни при ЦД2 більш вираженими, – постпрандіальна ліпемія як додатковий атерогенний фактор [14].

Введення L-аргініну щурам з обох підгруп з експериментальним ЦД мало виражений позитивний вплив на ліпідний профіль, а саме зменшення рівнів ХС, ТГ та ЛПНЩ на фоні підвищення рівня ЛПВЩ. Індекс атерогенності також істотно знизився, хоча й не досяг

контрольних значень. Ці результати відповідають висновкам, що здійснені іншими авторами, та підтверджують ліпідознижувальну дію L-аргініну [5,15].

Ефекти N-ацетил-L-цистеїну у підгрупах щурів із корекцією також позитивні, але менш виражені, ніж при застосуванні L-аргініну. Ці дані почасти корелюють із даними фахової літератури, де показано антиоксидантну та протизапальну дію N-ацетил-L-цистеїну, що може опосередковано покращувати ліпідний метаболізм [6,16].

Втім, відносно менша ефективність N-ацетил-L-цистеїну порівняно з L-аргініну у корекції ІА може свідчити про те, що його антиоксидантного ефекту було недостатньо для повного відновлення комплексних ліпідних порушень або інші механізми, задіяні L-аргініном, є більш критичними для комплексної нормалізації ліпідного профілю при цих моделях діабету.

Висновки

1. Дисліпідемія при цукровому діабеті 1 типу характеризується гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією з підвищенням рівнів ліпопротеїнів низької щільності та помірним підвищенням індексу атерогенності, супроводжується зменшенням індексу маси тіла та індексу Лі. При цукровому діабеті 2 типу виявлено більш виражену атерогенну дисліпідемію, зокрема зафіксовано суттєве зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності з порушенням їх співвідношення на фоні вираженої гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та збільшення індексу атерогенності. Показники індексу маси тіла й індексу Лі не змінилися порівняно з контрольними значеннями.

2. Введення L-аргініну значно покращило ліпідний профіль при обох типах діабету: нормалізувало кількість і співвідношення ліпопротеїнів, зменшило показники холестерину, тригліцеридів та індексу атерогенності без впливу на індекс маси тіла та індекс Лі.

3. Ефект N-ацетил-L-цистеїну на ліпідний профіль позитивний, але менш виражений порівняно з L-аргініном. Ця амінокислота спричинила зменшення рівня ліпопротеїнів низької щільності з відновленням фракційного співвідношення при обох типах діабету, а тригліцеридів – лише у щурів з цукровим діабетом 1 типу, проте не мала достовірного впливу на індекс атерогенності, індекс маси тіла та індекс Лі.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Патогенетичні механізми нейродеструкції та гліальної дисфункції при енцефалопатіях: біомаркери та таргетна нейропротекція» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0126U001479 (2026–2027 рр.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ісаченко М. І., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3026-1012](https://orcid.org/0000-0002-3026-1012)

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0002-1556-5085](https://orcid.org/0000-0002-1556-5085)

Information about the authors:

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honored Science and Technology Figure of Ukraine.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)
fedotova@zsmu.pp.ua

References

- Oyewole OO, Ale AO, Ogunlana MO, Gurayah T. Burden of disability in type 2 diabetes mellitus and the moderating effects of physical activity. *World J Clin Cases*. 2023;11(14):3128-39. doi: [10.12998/wjcc.v11.i14.3128](https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i14.3128)
- Khan AW, Jandeleit-Dahm KA. Atherosclerosis in diabetes mellitus: novel mechanisms and mechanism-based therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2025;22(7):482-96. doi: [10.1038/s41569-024-01115-w](https://doi.org/10.1038/s41569-024-01115-w)
- Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, Sahebkar A, Little PJ, Xu S, Weng J, Ge J. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925923. doi: [10.3389/fcvm.2022.925923](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923)
- Bajwa NS, Aslam MW, Amin MR ul, Abida Mateen A, Saifullah Khan, Ain Q ul, et al. Comparative Study of Metformin, N-Acetylcysteine and L-Arginine on Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16(02):508-11. doi: [10.53350/pjmhs22162508](https://doi.org/10.53350/pjmhs22162508)
- Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):89. doi: [10.1186/s12933-023-01827-2](https://doi.org/10.1186/s12933-023-01827-2). Erratum in: *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):117. doi: [10.1186/s12933-023-01852-1](https://doi.org/10.1186/s12933-023-01852-1)
- Xing S, Guo Z, Lang J, Zhou M, Cao J, He H, Yu L, Zhou Y. N-Acetyl-L-cysteine ameliorates gestational diabetes mellitus by inhibiting oxidative stress. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2189969. doi: [10.1080/09513590.2023.2189969](https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2189969)
- Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction]. *Modern medical technology*. 2024;16(4):247-54. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.4.311425](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.4.311425)
- Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Modeling insulin resistance in Wistar rats induced by a combined high-fat diet as a predictor of type 2 diabetes (experimental phase 1 study)]. *Pathologia*. 2025;22(1):5-11. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.1.314277](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.1.314277)
- Suckow MA, Hankenson FC, Wilson RP, Foley PL, editors. *The laboratory rat*. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2019.
- Baidwan BK, Walsh ET, Skelton JA, Constantacos C, Hunter JD, Crudo DF. Severe Hypertriglyceridemia With New-Onset Type 1 Diabetes in Diabetic Ketoacidosis. *J Med Cases*. 2020;11(12):426-8. doi: [10.14740/jmc3596](https://doi.org/10.14740/jmc3596)
- Ern SL, Chwen EL. Severe hypertriglyceridemia in a newly diagnosed type 1 diabetes patient with diabetic ketoacidosis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2023;38(S2):25. doi: [10.15605/jafes.038.S2.31](https://doi.org/10.15605/jafes.038.S2.31)
- Hadi WH, Khudair TT, Al-Fartosi KG. Level of lipid profile and liver enzyme of diabetic male rats induced by streptozotocin treated with forxiga. 3c Empresa: investigación y pensamiento crítico. 2023;12(1):273-88. doi: [10.17993/3cemp.2023.120151.273-288](https://doi.org/10.17993/3cemp.2023.120151.273-288)
- Karakasis P, Theofilis P, Patoulis D, Vlachakis PK, Antoniadis AP, Fragakis N. Diabetes-Driven Atherosclerosis: Updated Mechanistic Insights and Novel Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2196. doi: [10.3390/ijms26052196](https://doi.org/10.3390/ijms26052196)
- He Q, Wang L, Fang Y, Liang M, Chen X, Hu R, et al. Relationship of small dense low-density lipoprotein cholesterol level with pre-diabetes and newly detected type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2025;15(1):19500. doi: [10.1038/s41598-025-03133-1](https://doi.org/10.1038/s41598-025-03133-1)
- Szlas A, Kurek JM, Krejpcio Z. The Potential of L-Arginine in Prevention and Treatment of Disturbed Carbohydrate and Lipid Metabolism-A Review. *Nutrients*. 2022;14(5):961. doi: [10.3390/nu14050961](https://doi.org/10.3390/nu14050961)
- Ding Q, Guo R, Pei L, Lai S, Li J, Yin Y, et al. N-Acetylcysteine alleviates high fat diet-induced hepatic steatosis and liver injury via regulating the intestinal microecology in mice. *Food Funct*. 2022;13(6):3368-80. doi: [10.1039/d1fo03952k](https://doi.org/10.1039/d1fo03952k)



Капілярний електрофорез в ДНК-експертизі

Л. І. Кучеренко^{1,A,D,E,F}, І. В. Павлюк^{2,A,B,C,D}, В. В. Борисенко^{2,A,B,C,D}, Г. Р. Німенко^{1,D,E}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна,

²Запорізький 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

Судова молекулярно-генетична експертиза відіграє важливу роль в ідентифікації особи та встановленні родинних зв'язків, особливо в умовах збройної агресії проти України. Капілярний електрофорез у поєднанні з ПЛР є сучасним стандартом ДНК-аналізу, що забезпечує високу точність і чутливість навіть при дослідженні деградованих і малокількісних біологічних зразків. Необхідність удосконалення методичних підходів до аналізу складних зразків зумовлює актуальність дослідження.

Мета роботи – розкриття проблематики капілярного електрофорезу в діагностиці ДНК у судовій молекулярно-генетичній експертизі.

Матеріали і методи. Під час дослідження у Запорізькому науково-дослідному експертно-криміналістичному центрі МВС України використано ампліфікатори GeneAmp PCR System2720 та Veriti Pro фірми «Applied Biosystems», генетичні аналізатори SeqStudio, Applied Biosystems 3500 та 3500XL Applied Biosystems. Досліджено біологічний матеріал, отриманий із репатріації, із зони бойових дій, а також зразки букального епітелію родичів зниклих безвісти.

Результати. При дослідженні зразків біологічного походження в секторі молекулярних досліджень Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру МВС України отримано понад 95 % якісних ДНК-профілів, придатних для подальшої ідентифікації. Втім, під час аналізу слідів біологічного походження спостерігали зниження інформативності профілів, що пов'язано з малою кількістю біологічного матеріалу, деградацією ДНК і наявністю змішаних ДНК-профілів. Використання генетичних аналізаторів SeqStudio, Applied Biosystems 3500 та 3500XL дає змогу проводити одночасний аналіз від 4 до 24 зразків у межах одного прогону, що забезпечує високу пропускну здатність методу та можливість щоденного дослідження значної кількості об'єктів. Результати підтвердили ефективність капілярного електрофорезу для практичних завдань судової молекулярно-генетичної експертизи.

Висновки. Капілярний електрофорез – сучасний і незамінний метод у судовій молекулярно-генетичній експертизі, що забезпечує ефективну ідентифікацію особи та встановлення родинних зв'язків. Розвиток методів екстракції ДНК і розширення панелей генетичних маркерів сприятимуть підвищенню ефективності експертних досліджень в Україні.

Ключові слова: капілярний електрофорез, судова молекулярно-генетична експертиза, ДНК-аналіз, STR-локуси.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 49-53

Capillary electrophoresis in DNA examination

L. I. Kucherenko, I. V. Pavliuk, V. V. Borysenko, H. R. Nimenko

Forensic molecular genetic examination plays a crucial role in identifying individuals and establishing family ties, especially in the context of armed aggression against Ukraine. Capillary electrophoresis in combination with PCR is a modern standard of DNA analysis, which provides high accuracy and sensitivity even when studying degraded and small-quantity biological samples. The need to improve methodological approaches to the analysis of complex samples determines the relevance of this study.

Aim. Disclosure of the issues of capillary electrophoresis in DNA diagnostics in forensic molecular genetic examination.

Materials and methods. During the analysis in the Zaporizhzhia State Scientific Research Expert and Forensic Center, the GeneAmp PCR System2720 and Veriti Pro amplifiers from the company "Applied Biosystems", genetic analyzers SeqStudio, Applied Biosystems 3500 and 3500XL Applied Biosystems were used. The biological material obtained from repatriations, from the combat zone and samples of buccal epithelium of relatives of missing persons was subject to the study.

Results. When studying samples of biological origin in the molecular research sector of the Zaporizhzhia State Scientific Research Expert and Forensic Center, more than 95 % of high-quality DNA profiles suitable for further identification were obtained. At the same time, when analyzing traces of biological origin, a decrease in the informativeness of the profiles was observed, which is associated with a small amount of biological material, DNA degradation and the presence of mixed DNA profiles. The use of SeqStudio, Applied Biosystems 3500 and 3500XL genetic analyzers allows for simultaneous analysis of 4 to 24 samples within one run, which provides high throughput of

ARTICLE INFO



UDC 543.545.2:[340.64:577.212]

DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.349790](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.349790)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):49-53

Keywords: capillary electrophoresis, forensic genetics, DNA analysis, STR loci.

Received: 21.11.2025 // Revised: 19.01.2026 // Accepted: 25.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

the method and the possibility of daily examination of a significant number of objects. The obtained results confirm the effectiveness of capillary electrophoresis for practical tasks of forensic molecular genetic examination.

Conclusions. Capillary electrophoresis is a modern and indispensable method in forensic molecular genetic examination, which provides effective identification of a person and establishment of family ties. Further development of DNA extraction methods and expansion of genetic marker panels will contribute to increasing the efficiency of expert studies in Ukraine.

Keywords: capillary electrophoresis, forensic genetics, DNA analysis, STR loci.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):49-53

У Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті навчаються майбутні фахівці медичних і фармацевтичних галузей. Здобувачі освіти поглиблено вивчають анатомію, фармакологію, а також дисципліни хімічного спрямування. Це дає змогу випускникам Запорізького державного медико-фармацевтичного університету працювати не тільки в медичній галузі, але й на хімічних підприємствах, у сфері виробництва лікарських засобів і навіть фізико-хімічної або судово-медичної експертизи.

Нині судова молекулярно-генетична експертиза є однією з найсучасніших галузей криміналістики. Її завдання полягає в ідентифікації особи методом ДНК-аналізу, встановленні належності об'єктів біологічного походження (слина, кров, сперма, волосся, м'язова чи кісткова тканини) певній особі, ідентифікації останків невпізнаних трупів, встановленні слідів біологічного походження конкретної особи у змішаних слідах, визначенні спадковості певних генетичних ознак людини (біологічна спорідненість) – встановленні батьків дитини у випадках спірного батьківства тощо [1,2,3,4].

З початком повномасштабного вторгнення росії в Україну основний масив експертиз у секторі молекулярно-генетичних досліджень Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру МВС України (Запорізький НДЕКЦ МВС України) – не кримінальні і цивільні справи, а експертизи, пов'язані зі встановленням ДНК-профілів фрагментів тіл, ідентифікацією загиблих, встановленням профілів зниклих безвісти, визначенням за залишками тіл наявності родинного зв'язку з родичами, які втратили близьких. Сьогодні це є не рутинною роботою, а великою відповідальністю перед сім'ями, які здійснюють пошук своїх рідних під час війни. Сектор молекулярних досліджень Запорізького НДЕКЦ МВС України протягом 2025 року здійснив понад 8500 експертиз, більшість із яких пов'язана саме з війною [5,6,7,8].

Мета роботи

Розкриття проблематики капілярного електрофорезу в діагностиці ДНК у судовій молекулярно-генетичній експертизі.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження у Запорізькому НДЕКЦ МВС України використано ампліфатори GeneAmp PCR System 2720 та Veriti Pro фірми «Applied Biosystems», генетичні аналізатори SeqStudio, Applied Biosystems 3500 та 3500XL Applied Biosystems.

Досліджено біологічний матеріал, отриманий із репатріацій, із зони бойових дій, а також зразки букальної епітелію родичів зниклих безвісти.

Результати

Кожна людина має велику кількість ознак, що є характерними для виду, і водночас відрізняється за певними ознаками навіть від родичів. Ця індивідуальність особи зумовлена генотипом, тобто специфічною послідовністю молекули ДНК.

Значну частину геному людини становлять послідовності, утворені тандемними повторами. Це високополіморфні міні- або мікросателітні локуси – конкретні ділянки молекули ДНК, що знаходяться на певній хромосомі [9,10]. Кожен локус ДНК має свій набір алелів із певною частотою виявлення у різних осіб і є унікальним для кожної людини [11,12,13].

Виявлені в геномі людини гіперваріабельні мінісателітні VNTR-локуси (Variable Number Tandem Repeat) мають змінну кількість тандемних повторів – від семи і більше пар нуклеотидів, а мікросателітні STR-локуси (Short Tandem Repeat) – з короткими тандемними повторами, що складаються з 2–6 пар нуклеотидів. У результаті їх дослідження розроблено метод генотипоскопії, який дає змогу здійснювати ідентифікацію особи.

STR-локуси мають менший поліморфізм порівняно з VNTR-локусами, але дають змогу аналізувати одразу кілька локусів у рамках одного циклу дослідження. Крім того, можна скоротити терміни дослідження і підвищити їхню чутливість, встановити не одну, а одразу кілька генетичних ознак. Завдяки цьому STR-локуси мають ширше використання у криміналістичному ДНК-аналізі, і тому на їх основі створено базу даних ДНК [5,7,8].

Дослідження ядерної ДНК передбачає такі етапи: виділення ДНК, кількісний і якісний аналіз, ампліфікація, електрофоретичне розділення та детекція продуктів ампліфікації.

Основний напрям в ідентифікації біологічних об'єктів у судово-медичній експертизі пов'язаний з аналізом ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Завдяки цій реакції протягом кількох годин можна багаторазово збільшити (ампліфікувати) кількість конкретних фрагментів ДНК або РНК у зразку, створюючи мільйони копій для аналізу [8,10,13]. Процес включає цикли нагрівання й охолодження, використання ферменту ДНК-полімерази, праймерів і нуклеотидів для копіювання цільової послідовності ДНК [6,7,9,10].



Рис. 1. Будова генетичного аналізатора Applied Biosystems 3500XL.

У реакції використовують два олігонуклеотидні праймери, що гібридизують із двома протилежно спрямованими ланцюгами ДНК і фланкують ділянку ДНК. Синтез нового ланцюга ДНК забезпечений термостабільними ДНК-полімеразами, виділеними із термофільних субактерій. Повторюється серія циклів, що включає денатурацію вихідної матричної ДНК, реасоціацію праймерів і ДНК, елонгацію ланцюга ДНК термостабільною ДНК-полімеразою та призводить до експоненційного накопичення специфічних фрагментів ДНК. Продукти синтезу кожного циклу можуть бути матрицею в новому циклі. У такий спосіб кількість цілеспрямовано синтезованих копій ДНК подвоюється в кожному циклі. У результаті цього процесу 20 циклів ПЛР дають близько мільйона копій (2±) фрагмента ДНК, який досліджують. Оптимальна концентрація ДНК для капілярного електрофорезу – майже 0,07 нг/мкл. Реакції ампліфікації здійснювали з використанням ампліфікаторів GeneAmp PCR System2720 та Veriti Pro фірми «Applied Biosystems» [14,15,16].

Під час постановки реакції ампліфікації використано позитивні контролю (реакційні суміші, що містять контрольні ДНК 2800M та 007, надані виробниками реагентів із відомими наборами алелів за кожним локусом) і негативні контролю, що не містили ДНК.

STR і фрагменти амелогенінів відокремлюють відповідно до їхнього розміру за допомогою капілярного електрофорезу.

Капілярний електрофорез – аналітичний метод, за допомогою якого розділяють іони та молекули в тонкому капілярі під дією електричного поля на основі їхнього заряду, розміру і форми, використовуючи потік буфера, що рухається, для швидкого й точного визначення компонентів складних зразків (ДНК, білки чи амінокислоти).

Під час капілярного електрофорезу зразок вводять у буферний розчин, що зберігається в капілярній трубці. При застосуванні електричного поля по капілярній трубці компоненти зразка мігрують у результаті двох типів дій – електрофоретичної рухливості та електроосмотичної рухливості. Електрофоретична рухливість – реакція роз-

чиненої речовини на застосоване електричне поле, у якому катіони рухаються до негативно зарядженого катода, а аніони – до позитивно зарядженого анода. Інший чинник міграції розчиненої речовини – електроосмотичний потік, що виникає, коли буфер рухається через капіляр у відповідь на застосоване електричне поле. За нормальних умов буфер рухається до негативно зарядженого катода, забираючи більшість розчинених речовин, включаючи аніони та нейтральні види [4,7,16].

У Запорізькому НДЕКЦ МВС України для капілярного електрофорезу нині використовують три ДНК-аналізатори: чотириканальний генетичний аналізатор SeqStudio, що має 4 колонки і дає змогу аналізувати одночасно 4 об'єкти; восьмиканальний генетичний аналізатор Applied Biosystems 3500, що має 8 колонок і дає змогу аналізувати одночасно 8 об'єктів; та двадцятичотирикоканальний генетичний аналізатор Applied Biosystems 3500XL, що має 24 колонки і дає змогу аналізувати одночасно 24 об'єкти (рис. 1).

Головним процесом у генетичному аналізаторі є капілярний електрофорез – направлений рух молекул у густому середовищі гелю під дією електричного поля. Молекула ДНК внаслідок наявності фосфатних груп заряджена негативно, а тому рухається до анода (позитивно зарядженого електрода). Полімер, яким заповнений капіляр, густий, і тому створює механічні перешкоди на шляху ДНК і сповільнює її рух. У комірках плашки знаходяться наампліфіковані зразки, що містять фрагменти ДНК з флуоресцентними мітками певного кольору, до яких додають формамід, який утримує ДНК в одноланцюговому вигляді, і розмірний стандарт – набір наампліфікованих фрагментів ДНК чітко визначеного розміру, кожен з яких є міченим. У комірки вставляють капіляри, подають електричний струм, фрагменти засмоктують в капіляри. Завдяки різниці розмірів і довжини фрагментів ДНК вони проходять через капіляр із різною швидкістю і за різний час проходять через вікно детекції, де відбувається зчитування кольору мітки та її інтенсивності. Прилад визначає ці світіння, розділяє їх за кольорами та

подає як графіки, у котрих по вертикальній осі позначено інтенсивність світіння, а по горизонтальній – час детекції. Різні кольори міток використовують тому, що алелі двох різних локусів можуть мати однакову довжину.

Паралельно з пробою проходить алельний леддер, з яким порівнюють пробу. Алельний леддер – набір наампліфікованих усіх алелів, що трапляються в популяції для кожного досліджуваного локусу, кожен із них флуоресцентно мічений відповідною міткою.

Розподіл та детекцію флуоресцентно мічених ампліфікованих фрагментів здійснювали в середовищі полімеру POP4, довжина капілярів становить 36,0 см, час прогону проби – 45 хв за температури навколишнього середовища 20 °С. Довжину ампліфікованих фрагментів і номери алелів визначали відповідно до внутрішніх розмірних стандартів «GeneScan 600 LIZ Size Standard» і «WEN ILS 500» та алельного леддера, що входить до набору реагентів.

Упродовж цього процесу кожен фрагмент ДНК долає по капіляру, заповненому гелем, відстань 36 см до аргонного лазера, який збуджує фарби при 485 нм і 515 нм. Камера CCD фіксує отримані в результаті спектри випромінювання цих фарб, а сигнал виявляють як піки. Флуоресцентна мітка, приєднана до одного з праймерів, визначає колір піка. Висота піка є виміром обсягу визначеної флуоресценції. Електроферограма – графічне виявлення забарвлених піків, вимірних в одиницях відносної флуоресцентності (RFU) та часу [16,17].

Обговорення

Електроферограми аналізували за допомогою програми GeneMapperID v.6 або GeneMapperID v.7, що вимірює ці проби та визначає типи алелів безпосередньо з програми збору даних. Розмір кожного алеля визначають шляхом порівняння із внутрішнім стандартом. Щоб генотипувати проби, програма GeneMapperID визнає загальну структуру алельного леддера та створює навколо кожного алеля в леддері комірки (біни) розміром 1 п. н. Локуси, що є в системах, – тетра nukлеотидні короткі тандемні повтори. Алелі у зразку визначають шляхом накладання бінової сітки на всі здетектовані піки (порівнюючи їхні розміри з розмірами алелів алельної драбини). Леддери складаються з більш поширених алелів у загальній популяції, що очищені, просеквензовані та становлять алельну драбину. У технічній інструкції до ампліфікаційного набору наведено інформацію про локуси, що входять до леддера, та алелі, які містяться у певному локусі. Леддер проганяють із кожною серією зразків (один леддер на чотири прогони). Зразки, що порівнюють з леддером, треба проганяти за однакових із ним умов (температура, стан полімеру). Якщо будуть розбіжності умов форефу, у зразках можуть з'явитися OL-піки (піки, що не потрапляють у біни). Типування амелогенінів відбувається шляхом порівняння фрагментів із леддером.

Надалі експерт аналізує отримані електроферограми. Під час аналізу результатів враховують тільки ті алелі, що розташовані в області леддера та за рівнем розташування

відповідають алелям леддера. Припустиме відхилення від фрагментів леддера – не більше ніж 0,5 п. н. Усі фрагменти, що локалізовані вище або нижче від крайніх алелів леддера, є неспецифічними, надалі їх не аналізують.

Аналіз результатів починається з вивчення коректності позначень відповідного типу проби, методу аналізу, панелі, розмірного стандарту, перевірки алельного леддера, контрольних зразків і холостих реагентів. На основі отриманих результатів експерт формує висновки щодо належності решток тій чи іншій особі, спорідненості, встановлення батьківства тощо.

У секторі молекулярних досліджень Запорізького НДЕКЦ МВС України методом капілярного електрофорефу сьогодні досліджують майже 300 об'єктів – і зразків біологічного походження, і слідів. Якщо під час дослідження зразків отримують більше ніж 95 % якісних профілів, що надалі використовують для ідентифікації, то зі слідами (особисті речі, якими користувалися зниклі безвісти) працювати складніше, що пов'язано і з малою кількістю біологічного матеріалу на предметах-носіях, і з його якістю (деградація ДНК) чи змішаними профілями, у яких є ДНК родичів зниклих людей; усе це ускладнює або навіть унеможливує ідентифікацію профілю з цих слідів.

Доцільно розробляти нові методи для більш якісного отримання ДНК з біологічних зразків і слідів, а також актуальною є розробка нових наборів для ідентифікації ДНК людини методом капілярного електрофорефу, що містили би більше і звичайних STR-локусів, і статевих локусів X- та Y-хромосом.

Висновки

1. Капілярний електрофорез – сучасний і ефективний метод судової молекулярно-генетичної експертизи, що забезпечує отримання якісних та інформативних ДНК-електроферограм людини при використанні невеликої кількості біологічного матеріалу та мінімального ризику контамінації.

2. Використання капілярного електрофорефу дає змогу значно скоротити тривалість дослідження та забезпечує автоматизовану комп'ютерну обробку результатів, що підвищує точність, відтворюваність і ефективність експертних досліджень.

3. Практичне застосування методу в діяльності сектора молекулярних досліджень Запорізького НДЕКЦ МВС України підтвердило його високу значущість для ідентифікації загиблих і встановлення родинних зв'язків. Це має важливе наукове, соціальне й гуманітарне значення.

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні методів виділення ДНК зі складних, деградованих і малокількісних біологічних зразків, що є особливо актуальним в умовах воєнних дій. Перспективним є розроблення нових мультиплексних наборів для капілярного електрофорефу з розширеним спектром STR-локусів, а також маркерів X- та Y-хромосом. Це сприятиме поліпшенню інформативності аналізу змі-

шаних ДНК-профілів та підвищенню ефективності встановлення родинних зв'язків. Окрему увагу слід приділити оптимізації умов капілярного електрофору та вдосконаленню програмного забезпечення для автоматизованої інтерпретації електрофоретичних даних, адже це сприятиме підвищенню надійності та об'єктивності експертних висновків.

Етичне схвалення

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладаючи у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах (протокол від 25.12.2025 року № 6).

Подяка

Автори статті висловлюють вдячність Запорізькому державному медико-фармацевтичному університету, зокрема Навчально-науковому медико-лабораторному центру з віварієм і кафедрі фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології за високий рівень підготовки випускників.

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 молекулярно-генетичних досліджень, відділ біологічних досліджень та обліку, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

ORCID ID: 0000-0002-6423-8777

Борисенко В. В., судовий експерт сектора молекулярно-генетичних досліджень, відділ біологічних досліджень та обліку, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

ORCID ID: 0009-0002-5640-2079

Німенко Г. Р., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6486-5113

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 Forensic Expert of the Molecular Genetic Research Sector, Biological Research and Accounting Department, Zaporizhzhia Scientific Research Expert and Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

Borysenko V. V., Forensic Expert of the Molecular Genetic Research Sector, Biological Research and Accounting Department, Zaporizhzhia Scientific Research Expert and Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

Nimenko H. R., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Kryvda L, Kryvda R. Henezys sudovo-medychnykh znan ta napriamy yikh vykorystannia v rozsliduvanni nasylnytskykh i koryslyvo-nasylnytskykh kryminalnykh pravoporushen [The genesis of forensic medical knowledge and directions of its use in the investigation of violent and selfish-violent criminal offenses]. *Law Herald*. 2021;(2):133-45. Ukrainian. doi: 10.32837/yuv.v0i2.2156
- Kavun S. [DNA Analysis: Place and Role in the System of Modern Criminalistics]. *Pravnychi chasopysy of the Vasyl' Stus Donetsk National University*. 2023;(2):169-80. Ukrainian. doi: 10.31558/2786-5835.2023.2.19
- Kostikov IY, Mariiko VV, Shcherbakova YV, Martynenko SV, Sirivlia AI, Sandalovych BO, et al. [Molecular-genetic identification of persons who died during russian armed aggression against Ukraine: successes and challenges]. *Forensics Herald*. 2023;(1):10-28. Ukrainian. doi: 10.37025/1992-4437/2023-39-1-10
- Kucherenko LI, Zubryk DV, Pavliuk IV, Nimenko HR. [Comparative performance of PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit and NucleoSpin® DNA Forensic in the context of DNA extraction from problematic samples for STR analysis]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(3):320-5. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2025.3.332974
- Alketbi SK. The role of DNA in forensic science: A comprehensive review. *Int J Sci Res Arch*. 2023;9(2):814-29. doi: 10.30574/ij-sra.2023.9.2.0624
- Kucherenko LI, Pavliuk IV, Khromylova OV. [Molecular genetics is on the guard of the law]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(1):57-63. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2025.1.314270
- Stepaniuk R. [Rapid DNA analysis in the investigation of criminal offenses]. *Scientific Bulletin of Dnipro State University of Internal Affairs*. 2024;(2):247-54. Ukrainian. doi: 10.31733/2078-3566-2024-2-247-254
- Chong K, Thong Z, Syn CK. Recent trends and developments in forensic DNA extraction. *WIREs Forensic Sci*. 2021;3(2):e1395. doi: 10.1002/wfs2.1395
- Kofanov AV, Kobylanskiy OL, Kofanova OS, Erhard NM. [Forensic and legal aspects of collecting, accumulating and using biometric data on the example of individualizing information of biological origin]. *Dictum factum*. 2021;(1):84-96. Ukrainian. Available from: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2912>
- Bazyliuk ZH. [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
- Stepaniuk R, Husieva V. [Organizational principles of DNA identification of victims of mass casualty emergencies]. *Kryminalistychnyi visnyk*. 2023;(1):29-38. Ukrainian. doi: 10.37025/1992-4437/2023-39-1-29
- Hamaliuk BM, Khodyrieva IT. Osoblyvosti provedennia sudovoi molekuliarnohenychnoi ekspertyzy [Features of conducting forensic molecular genetic examination]. In: *Realizatsiia prav liudyny u diialnosti pravookhoronnykh orhaniv v umovakh okupatsii ukrainskykh terytorii*. Proceedings of the 5th International scientific and practical conference [Internet]; 2022 Sep 30; Donetsk State University of Internal Affairs; 2022. p. 276-9. Ukrainian.
- Husieva VO. Pryznachennia sudovykh ekspertyz u kryminalnykh provadzhenniakh iz masovymy zherstvamy [Ordering forensic examinations in criminal proceedings involving mass casualties]. In: *Teoria ta praktyka protydyi zlochynnosti u suchasnykh umovakh*. Collection of abstracts of the International scientific and practical conference [Internet]; 2023 Nov 3. Lviv, UA: Lviv State University of Internal Affairs; 2023. p. 80-4. Ukrainian. Available from: <https://dspace.univd.edu.ua/handle/123456789/19159>
- Tanudisastro HA, Deveson IW, Dashnow H, MacArthur DG. Sequencing and characterizing short tandem repeats in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2024;25(7):460-75. doi: 10.1038/s41576-024-00692-3
- Rooney KM. DNA Extraction and Genotyping from Burned Skeletal Remains [dissertation on the Internet]. CUNY Academic Works; 2021. Available from: https://academicworks.cuny.edu/jj_etds/208
- Foley MM. Applied Biosystems™ PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Manual and Semi-automated via AutoMate Express™). In: *Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Humana Press Inc; 2023. p. 53-81. Available from: 10.1007/978-1-0716-3295-6_4
- Hudlow WR. NucleoSpin® XS Columns for DNA Concentration and Clean-Up. In: Goodwin W, editor. *Forensic DNA Typing Protocols Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Humana Press; 2016. p. 125-9. Available from: 10.1007/978-1-4939-3597-0_9



Ганна Німенко (Hanna Nimenko)
nimenko.anna@gmail.com



Мінеральна щільність променевих і гомілкових кісток у дітей залежно від віку, статі та схильності до переломів, за даними ультразвукової денситометрії

О. Г. Іванько^{1A,C,D,F}, В. А. Дейнега^{1B}, М. В. Пацера^{1B,C,D}, О. В. Соляник^{1B,C,E}, В. Я. Підкова^{1B,C,E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – встановити особливості швидкісних показників поширення ультразвуку в променевій і гомілкових кістках у дітей залежно від віку, статі та схильності до травматичних переломів.

Матеріали та методи. Обстежили 142 дітей із групи ризику порушень фосфорно-кальцієвого обміну, зокрема 61 дівчинку і 81 хлопця віком від 1 до 17 років. Батьки обстежених під час відвідування консультативно-діагностичного центру дали позитивні відповіді на запитання щодо незбалансованого харчування, про відмову від прийому вітаміну D і повторні травматичні, насамперед так звані низькоенергетичні переломи, у минулому. Ці дані обґрунтували виконання ультразвукової денситометрії щільності кісток у дітей. Для вимірювання швидкості проходження ультразвукової хвилі у променевій і гомілкових кістках застосовували прилад Міні-Омні (Ізраїль).

Результати. Середня швидкість поширення ультразвуку в променевій і гомілковій кістках у дітей прямо залежали від віку та статі, меншою мірою – від індексу маси тіла. Показники Z-score, які враховували ці зв'язки, дещо нижчі за значення бази даних Міні-Омні (Z-score < -1,0) у дітей майже усіх груп за віком, крім дівчат-підлітків віком 13–17 років, у яких показники відповідали загальнопопуляційним. Порівняно з іншими дітьми хлопці та юнаки з показниками Z-score менше ніж -1,0 у минулому вдвічі частіше мали повторні низькоенергетичні переломи кісток.

Висновки. Вимірювання швидкості поширення ультразвуку шляхом визначення Z-score – зручний, швидкий і безпечний метод скринінгу стану мінеральної щільності кісток у дітей. Порівняння показників дітей, які належали до групи ризику як обмежені у прийомі вітаміну D і вживанні молочних продуктів та з довідковими значеннями, що надає комп'ютер денситометра Міні-Омні, дало змогу діагностувати у 66,2 % дітей остеопенію різних ступенів тяжкості. У хлопців і юнаків віком 8–17 років із показниками Z-score менше ніж -1,0 порівняно з обстеженими з нормальними показниками в анамнезі вдвічі частіше зафіксовано низькоенергетичні переломи. У групі дівчат віком 13–17 років порівняно з іншими статево-віковими групами остеопенічні показники Z-score виявляли значно рідше.

Ключові слова: діти, кістки, ультразвукова денситометрія, остеопенія, переломи травматичні.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 54-59

Mineral density of the radius and tibia in children depending on age, sex, and susceptibility to fractures according to ultrasound densitometry data

O. H. Ivanko, V. A. Deineha, M. V. Patsera, O. V. Solianyuk, V. Ya. Pidkova

The aim of the work is to study the speed of ultrasound propagation in bones to determine the state of osteopenia and osteoporosis in children taking into account age, gender, physical development, and susceptibility to traumatic fractures.

Materials and methods. A total of 142 children aged 1 to 17 years were studied, of which 61 were girls and 81 were boys. Positive answers to questions about unbalanced nutrition, refusal to take vitamin D and repeated traumatic, primarily so-called low-energy fractures in the past were the basis for conducting ultrasound densitometry of bone density in children. To measure the speed of ultrasound waves in the tissues of the radius and tibia, the Mini-Omni device made in Israel was used.

Results. The average ultrasound propagation velocity in the radius and tibia in children depended on age, sex, and body mass index. The Z-scores, which took these relationships into account, were below the reference values (Z-score < -1.0) in almost all age categories except for adolescent girls aged 13–17 years. Boys and young men with Z-scores below -1.0 had twice the frequency of recurrent low-energy bone fractures in the past, compared with other children.

ARTICLE INFO

UDC 616.717/.718:577.118]-053.2-073.432.19
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.345055](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.345055)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):54-59

Keywords: children, bones, ultrasound densitometry, osteopenia, fractures.

Received: 02.12.2025 // Revised: 09.01.2026 // Accepted: 19.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Conclusions. The method of measuring the speed of propagation of ultrasound in the form of the Z-score indicator is a convenient, fast and safe method of screening the state of bone mineral density in children and allows to detect osteopenia of varying degrees in 66.2 % of randomly examined children. In boys and young men aged 8–17 years, a Z-score below -1.0 doubles the risk of low-energy fracture.

Key words: children, bones, ultrasound densitometry, osteopenia, fractures.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):54-59

Під час ультразвукової денситометрії вивчають швидкість поширення звукової хвилі по кістковій тканині. Метод заснований на тому, що чим менше кісткових балок і чим менший ступінь їх насичення солями кальцію (тобто мінералізація кісткової тканини), тим більше часу необхідно для проходження хвилі ультразвуку по корковому шару кістки. Відтак ультразвукова денситометрія визначає щільність кісток, що у широкому сенсі відповідає кістковому здоров'ю дитини [1,2,3,4].

У дітей найчастіше вивчають кістки скелету, що розташовані поверхнево, а саме променеву кістку у нижній її третині на передпліччі та великогомілкову кістку у її середині по передній поверхні. Цей діагностичний метод поєднує інформативність із неінвазивністю та безпечністю для організму дитини.

В Україні значного поширення в дитячій практиці набуває денситометрія із застосуванням апарата Міні-Омні (Sunlight MiniOmni, Ізраїль). Зазвичай ультразвукове обстеження кісток триває лише кілька хвилин, і тому метод можна застосовувати під час скринінгу остеопеній у масових дослідженнях.

Мета роботи

Встановити особливості швидкісних показників поширення ультразвуку в променевій і гомілкових кістках у дітей залежно від віку, статі та схильності до травматичних переломів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснили за участю дітей, які відвідали консультативно-діагностичний центр міста Запоріжжя для вирішення низки лікувально-діагностичних та організаційних питань. Батьки усіх дітей дали добровільну письмову згоду на обстеження та участь у дослідженні.

Візит до консультативно-діагностичного центру здійснений найчастіше через необхідність консультації алерголога, невропатолога чи окуліста. До ортопеда-травматолога батьки дітей зверталися зі скаргами на порушення постави, плоскостопість, деформації кісток, перенесені переломи. Широкий спектр захворювань, з якими звертались діти, дав змогу екстраполювати результати денситометрії на клінічні стани. Дослідження мало на меті оцінити діагностичні можливості денситометрії.

Під час звернення в реєстратуру клініко-діагностичного центру батькам дітей пропонували відповісти на запитання про те, чи харчується дитина різноманітно та збалансовано, чи вживає молочні продукти, чи призначали дитині протягом останнього року вітамін D, чи були в неї травматичні переломи.

До дослідження дітей залучали, враховуючи критерії включення до групи ризику остеопенії. Критерій залучення до групи дослідження – позитивні відповіді на хоча б одне з наведених запитань. У такому випадку медичний працівник реєстратури пропонував батькам дитини швидко та безкоштовно пройти процедуру денситометрії та одержати інформацію щодо стану кісток. Часто батьки, дізнавшись про дослідження з різних джерел, з власної ініціативи звертались з проханням провести денситометрію додатково до вирішення основної мети візиту до консультативно-діагностичного центру. Найчастіше це було обґрунтовано перенесеними переломами, поганим апетитом, відмовою від продуктів тваринного походження, молока та молокопродуктів як основних джерел кальцію та фосфору.

Як критерії виключення з дослідження визначено гострі та хронічні запальні хвороби під час звернення, приймання лікувальних доз вітаміну D, глюкокортикоїдів і стан після пересадки органів (печінки) та хвороба незавершеного остеогенезу IV типу.

Загалом обстежили 142 дітей віком від 1 до 17 років: 61 дівчинку та 81 хлопця. За даними анамнезу, у 40 (28,2 %) дітей протягом життя сталися події, що призвели до так званих низькоенергетичних переломів кісток кінцівок або хребта. Ці переломи характеризувалися очевидною невідповідністю тяжкості травми та її наслідків. Найчастіше причинами травми було падіння з висоти, що не перебільшувала зріст дитини, наприклад, зі стільця. Незвичайність переломів підтверджувала також їх повторюваність більше ніж у половини дітей.

Відвідування кабінету, де здійснювали дослідження, обов'язково передбачало вимірювання маси тіла і зросту, обчислено індекс маси тіла (ІМТ, у кг/м²) та перцентиль зросту (%) відповідно до референтних значень, які надавав архів комп'ютера денситометра.

Для вимірювання швидкості проходження ультразвукової хвилі у кісткових тканинах застосовано прилад Міні-Омні (Ізраїль). За рекомендаціями виробника, швидкість поширення ультразвуку в кістках вимірювали у дітей на лівій руці, якщо домінують у них була права верхня кінцівка та, навпаки, на правій руці у дітей, які були шульгами. Під час дослідження гомілкової кістки нижньої кінцівки функціональну домінують не враховували [5,6].

Параметри денситометрії включали швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (SOS, у м/с) та Z-score як показник кількості стандартних середньоквадратичних відхилень порівняно з референтними значеннями за віком і статтю дітей індоєвропейської популяції, що надає електронний архів приладу Міні-Омні.

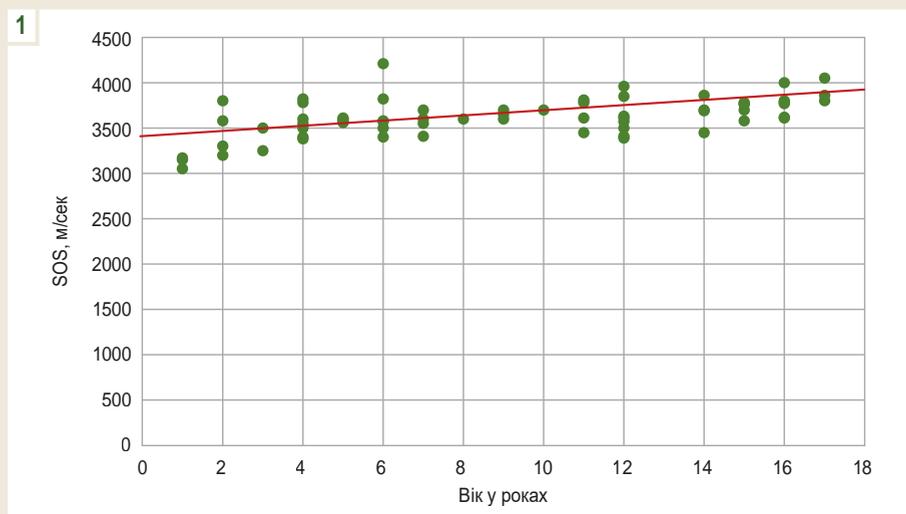


Рис. 1. Залежність швидкості поширення ультразвуку (SOS, м/с) від віку у променевій кістці хлопців. Коефіцієнт парної лінійної кореляції становив 0,58, $p < 0,05$.

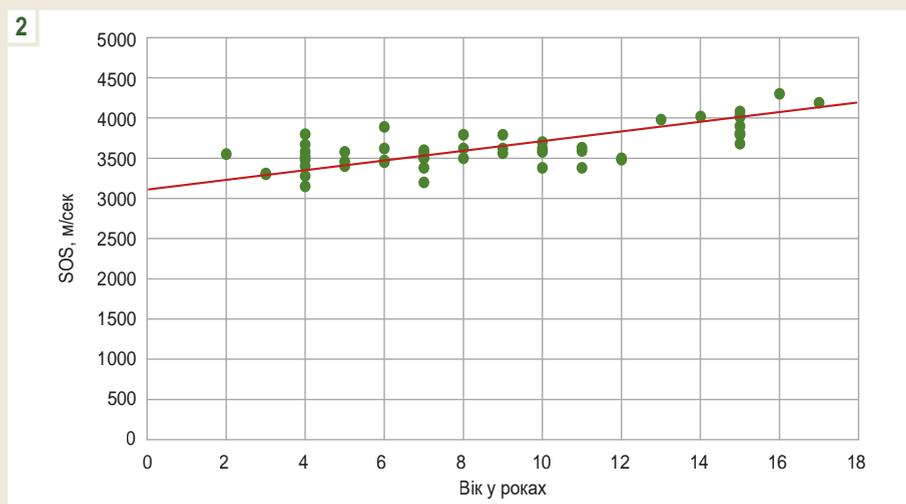


Рис. 2. Залежність швидкості поширення ультразвуку (SOS, м/с) від віку у променевій кістці дівчат. Коефіцієнт парної лінійної кореляції становив 0,73, $p < 0,05$.

Під час дослідження графіки, довірчі інтервали Z-score ($M \pm m$) у кількості сигмальних відхилень SOS від нормативних (од.) і вірогідність (p) розбіжностей частот випадків встановлені за допомогою програми Statistica 13 StatSoft Inc. (ліцензійний № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати

Згідно з результатами вимірювань, показники SOS становили від 3000 м/с до 4200 м/с та істотно залежали від віку дитини та статі (рис. 1, 2).

Показники SOS, виміряні під час дослідження гомілкових кісток, мали аналогічні закономірності, але були більш варіабельними. Науковий інтерес викликали показники Z-score швидкості проходження ультразвукової хвилі в кістках дітей залежно від віку та статі (табл. 1).

За стандартами ВООЗ [7,8], мінеральну щільність кісток визначають за критерієм Z як нормальну при $> -1,0$ од.,

остеопенічну – від $-1,0$ до $-2,5$ од., остеопоротичну – при $< -2,5$ од. Отже, більшість обстежених дітей (66,2 %), за наданими виробником приладу Mini-Ompi даними, відповідали стану остеопенії легкого та середнього ступеня тяжкості. Виняток становили лише дівчата віком від 13 до 17 років, у яких SOS і Z досягали нормальних значень.

На наступному етапі дослідження визначили, як показники мінеральної щільності кіток впливали на стан механічної резистентності. Для цього порівнювали частоту перенесених переломів, частину з яких за анамнестичними ознаками визначено як низькоенергетичні, остеопоротичні, залежно від віку, статі та показників Z-score (табл. 2). Встановлено, що переломи частіше фіксували у хлопців і юнаків віком від 8 до 17 років порівняно з дівчатами, і шанси отримати перелом вдвічі підвищувались у разі розвитку остеопенії, що підтверджена під час ультразвукової денситометрії.

Таблиця 1. Показники Z-score швидкості проходження ультразвукової хвилі в кістках дітей залежно від віку та статі

Стать	Вік, роки	n	Променева кістка, Z-score (M ± m), од.	Гомілка, Z-score (M ± m), од.
Хлопці	1–3	11	-1,54 ± 0,52	-0,93 ± 0,42
	4–7	25	-1,11 ± 0,34	0,00 ± 0,08
	7–12	18	-1,40 ± 0,29	-1,66 ± 0,19
	13–17	27	-1,03 ± 0,24	-0,58 ± 0,45
Дівчата	1–3	4	-1,73 ± 1,15	–
	4–7	26	-1,97 ± 0,26	-1,15 ± 0,54
	7–12	18	-1,59 ± 0,32	-1,26 ± 0,31
	13–17	13	0,82 ± 0,45	-1,08 ± 0,40

Таблиця 2. Кількість перенесених низькоенергетичних переломів та швидкість поширення ультразвуку в променевій кістці (Z-score) дітей

Стать	Вік, роки	n	Кількість і значущість розбіжності частот (p) у дітей, які мали переломи у минулому, залежно від показника Z-score	
			>-1,0 од.	-1,0 од. і менше
Хлопці	1–3	0	0	0
	4–7	5	3	2
	8–12	4	0	4
	13–17	16	5	11
	Загалом	25	8	17
p = 0,01				
Дівчата	1–3	1	0	1
	4–7	3	2	1
	8–12	3	1	2
	13–17	8	5	3
	Загалом	15	8	7
p > 0,1				

Обговорення

У сучасній науковій літературі найчастіше обговорюють стан остеопорозу як поширену проблему у пацієнтів похилого віку у зв'язку з дисгормональними порушеннями та так званими постменопаузальними переломами.

Втім, в останні роки цю проблему почали також широко досліджувати у дітей [9]. Впровадження використання ультразвукового приладу Міні-Омні у клінічну практику зробило дослідження мінеральної щільності кісток доступним і безпечним. Доведено, що мінеральну щільність кісток у дітей, яка значною мірою відповідає стану фосфорно-кальцієвого забезпечення, доцільно визначити як стратегічний параметр гомеостазу.

У нашому дослідженні поставили за мету уточнити особливості швидкості поширення ультразвукової хвилі, яку створює денситометр Міні-Омні, залежно від віку, статі та схильності дітей до переломів кісток. Для цього обстежено 142 дітей – хлопців і дівчат різного віку, 40 із них у минулому мали низькоенергетичні травматичні переломи.

У результаті дослідження встановили, що процедура вимірювання швидкості поширення ультразвуку в кістці (SOS) триває лише 10–15 хвилин, адаптована до психологічних особливостей маленьких дітей, бо здійснюється з елементами гри (на екрані монітора комп'ютера транслюється анімація), швидко дає інформацію щодо відхилення показників SOS та Z-score від стандартних, за якими можна визначити стани остеопенії та остеопорозу.

Швидкість проведення ультразвуку в кістці (SOS, м/с) істотно залежить від віку та статі дитини. Стандартизацію SOS здійснювали методом обчислення показників Z-score, що відповідали кількості стандартних середньоквадратичних відхилень порівняно з референтними значеннями архіву приладу Міні-Омні.

За встановленими статистичними середніми показниками Z-score променевої та гомілкової кісток (M ± m) у дітей, які, на думку батьків, належали до групи ризику порушень фосфорно-кальцієвого обміну, в обстежених виявлено стан зниженої мінеральної щільності кісток (майже в усіх групах за віком, крім дівчат-підлітків віком 13–17 років), за чинною класифікацією [10] – легкої

(Z-score від -1,0 од. до -1,5 од.) або помірної (Z-score від -1,5 од. до -2,0 од.) остеопенії.

Отже, дійсно, відібрані за особливостями анамнезу діти, відвідувачі дитячої консультативної поліклініки, можуть належати до групи пацієнтів, які мають вищі ризики розвитку остеопорозу, що можуть бути зумовлені багатьма чинниками [2]. Винятком були лише дівчата старшої підліткової групи, у яких не зафіксовано суттєвих порушень показників SOS. Пояснюємо це підвищенням рівня естрогенів, які сприяють осифікації скелета, саме у цьому віковому періоді.

У найновіших наукових дослідженнях часто вивчають особливості клінічної реалізації остеопенії, зокрема травматичних переломів, за тривалий, понад 10-річний період спостережень [11].

Під час нашого дослідження для підтвердження впливу виявленої остеопенії на стан здоров'я визначено частоту перенесених низькоенергетичних переломів у групах дітей із низькими та нормальними показниками Z-score. Встановлено, що хлопці віком 8–17 років із показником Z-score менше ніж -1,0 од. мають майже вдвічі вищу частоту (тобто ризик) переломів порівняно з юнаками, які мали нормальні показники, та дівчатами. Пояснюємо це не тільки розбіжностями мінералізації кісток, але й більшою ризиковою поведінкою хлопців.

Отже, у результаті дослідження підтверджено просто-ту, інформативність і клінічну доцільність вимірювання швидкості поширення ультразвуку під час денситометрії кісток у дітей із групи ризику розвитку остеопенії.

Висновки

1. Для оцінювання стану мінеральної щільності кісток у дітей використовують безпечний та інформативний метод вимірювання швидкості поширення ультразвуку (SOS) за показником Z-score.

2. Показники денситометрії залежать від статі та позитивно корелюють із віком дитини.

3. У 66,2% дітей віком від 1 до 17 років з обмеженнями живання коров'ячого молока, відмовою від профілактичного приймання вітаміну D та перенесеними травматичними переломами у минулому показники ультразвукової денситометрії Z-score становили менше ніж -1,0 од., що відповідає остеопенії різних ступенів тяжкості.

4. Порівняно з іншими групами хлопці та юнаки віком від 8 до 17 років із показником Z-score менше за -1,0 од. мають вдвічі вищу частоту виникнення низькоенергетичних переломів.

5. Дівчата-підлітки віком 13–17 років мають найвищі показники SOS (Z-score променевої кістки становив $0,82 \pm 0,45$ од.) порівняно з іншими групами обстежених. Імовірно, це пов'язано з досягненням у пізньому пубертаті рівня естрогенів дорослих, що позитивно впливають на остеогенез.

Перспективи подальших досліджень передбачають оцінювання ефективності програм профілактики, лікування остеопенії та запобігання травматичним переломам кісток шляхом масових обстежень дітей і підлітків.

Етичне схвалення

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах, що підтверджено Витягом з протоколу засідання від 10.12.2025 року № 15).

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7655-5529

Дейнега В. А., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4222-8540

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2649-1533

Соляник О. В., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2397-3898

Підкова В. Я., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6167-7371

Information about the authors:

Ivanko O. H., DSc, MD, Professor, The Head of the Department of Propaedeutic of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Deineha V. A., Assistant of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Patsera M. V., MD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soliyanik O. V., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pidkova V. Ya., MD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олег Іванько (Oleg Ivanko)

iog@ukr.net

References

- Antypkin YH, Volosovets OP, Maidannyk VH, Berezenko VS, Moiseenko RO, Vyhovska OV, et al. [Status of child population health – the future of the country (part 1)]. Child's health. 2018;13(1):1-11. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
- Osman NS. [Optimization of diagnosis and forecasting of structural and functional disorders of bone tissue in children during period of growth spurt] [dissertation on the Internet]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2022 [cited 2025 Dec 14]. Ukrainian. Available from: https://knmu.edu.ua/wp-content/uploads/2022/12/osman_dys.pdf

3. Marushko YV, Volokha TI, Asonov AA. [Ultrasound densitometry (axial dimension) in the diagnosis of osteopenia syndrome in children with various somatic pathology]. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;(1):54-8. Ukrainian. Available from: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/12-8.pdf>
4. Plaksa V. [Modern markers of osteodysmetabolic syndrome]. *Actual Problems of the Modern Medicine*. 2023;23(2.1):67-3. Ukrainian. doi: [10.31718/2077-1096.23.2.1.67](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.67)
5. MiniOmni™ Bone Densitometer. MedMax.com.ua. [cited 2025 Dec 14]. Available from: <https://medmax.com.ua/equipment/densitometer/miniomni.html>
6. Osteoporosis Management HEDIS OMW. BeamMed Ltd.; 2019. Available from: <https://www.beamed.com/wp-content/uploads/2021/12/HEDIS-brochure.pdf>
7. Koski A-M. [Guideline 00419. Osteoporosis]. Duodecim Medical Publications, Ltd. Ukrainian. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3278>
8. Ferjani HL, Cherif I, Nessib DB, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Pediatric and adult osteoporosis: a contrasting mirror. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2024;29(1):12-8. doi: [10.6065/apem.2346114.057](https://doi.org/10.6065/apem.2346114.057)
9. Tsybal A, Kotlova J. [Condition of bone mineral density in newborns and their mothers of different age groups]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2021;11(2):17-20. Ukrainian. doi: [10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.3](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.3)
10. Grischenko OV, Jarkikh AV, Amro IG, Kirilyuk AD, Avramenko NV, Malishev VE. [Diagnosis of osteopenia syndrome in pregnancy and parturition]. *Reproductive Health of Woman*. 2007;(5):90-4. Ukrainian.
11. Povoroznyuk VV, Musiyenko AS, Dzerovich NI. [Mineral density and quality of bone tissue, 10-year risk of osteoporotic fractures among ukrainian men of various ages]. *Pain, joints, spine*. 2013;(3):52-5. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-1507.3.11.2013.82345](https://doi.org/10.22141/2224-1507.3.11.2013.82345)



Клініко-маркетинговий аналіз споживчої поведінки на ринку топічних антимікотичних препаратів для лікування вульвовагінального кандидозу в Україні

Т. В. Мельник¹A,C,D, В. В. Гладішев²B,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

Високий рівень поширеності вагінального кандидозу серед жінок репродуктивного віку (75–90 %), тенденція до самолікування й активне використання безрецептурних антимікотичних препаратів зумовлюють зростання медико-соціальної та фармацевтичної значущості цієї проблеми. В умовах трансформації фармацевтичного ринку, зміни споживчої поведінки та розвитку онлайн-каналів збуту особливої актуальності набуває комплексний аналіз ринку топічних антимікотичних засобів. Це дослідження спрямоване на обґрунтування сучасних тенденцій, факторів вибору та перспектив розвитку асортименту, враховуючи потреби споживачів із різних груп.

Мета роботи – клініко-маркетинговий аналіз і дослідження споживчої сегментації ринку топічних антимікотичних препаратів для терапії вагінальних інфекцій з акцентом на поведінковій моделі, фактори вибору лікарських форм і особливості самолікування серед жінок репродуктивного віку.

Матеріали і методи. Матеріали дослідження – відкриті джерела інформації щодо ринку топічних антимікотичних препаратів для терапії вагінальних інфекцій, зокрема державні реєстри лікарських засобів України, аналітичні звіти фармацевтичних компаній, наукові публікації та дані про споживчі переваги, отримані на підставі анкетування респонденток.

Результати. Здійснено маркетинговий і сегментаційний аналіз фармацевтичного ринку топічних антимікотичних препаратів, що застосовують під час лікування пацієнтів із вагінальними інфекціями. Досліджено сучасну структуру ринку, визначено основних виробників, встановлено частки вітчизняних і зарубіжних препаратів, а також виявлено ключові тенденції розвитку сегмента. Особливу увагу приділено аналізу споживчого попиту, що дає змогу визначити перспективи розширення асортименту, підвищення конкурентоспроможності та ефективності маркетингових стратегій.

Висновки. Ринок топічних антимікотичних препаратів характеризується стабільним попитом, що зумовлений високою поширеністю вагінального кандидозу та переважанням самолікування безрецептурними засобами, це обґрунтовує доцільність розширення асортименту лікарських форм. Поведінка споживачів залежить від соціально-демографічних чинників: молоді жінки частіше обирають комбіновані препарати, споживачі з нижчим доходом орієнтуються на доступність і ціну; це дає змогу диференціювати лікувальні стратегії. Зростання онлайн-дистрибуції поряд із домінуванням традиційних аптек, а також висока частота рецидивів обґрунтовують необхідність розробки освітніх програм, інноваційних комбінованих засобів та адаптації логістичних, регуляторних підходів.

Ключові слова: лікарські засоби, антимікотичні препарати, вагінальні інфекції, маркетингові дослідження, клініко-маркетинговий аналіз, анкетування, споживчий попит, вагінальний кандидоз, фармацевтичний ринок.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 60-68

Clinical and marketing analysis of consumer behavior in the market of topical antifungal agents for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Ukraine

T. V. Mielnyk, V. V. Gladyshev

The high prevalence of vaginal candidiasis among women of reproductive age (75–90 %), the tendency to self-medication and the active use of over-the-counter antimycotic drugs lead to an increase in the medical, social and pharmaceutical significance of this problem. In the context of the transformation of the pharmaceutical market, changes in consumer behavior and the development of online sales channels, a comprehensive analysis of the topical antimycotic drugs market is becoming especially relevant. This study is aimed at substantiating current trends, selection factors and prospects for the development of the range, considering the needs of different groups of consumers.

ARTICLE INFO

UDC 615.282.84:618.15/.16]:339.13.021(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.1.349541

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):60-68

Keywords: medicinal products, antifungal drugs, vaginal infections, marketing research, clinical marketing analysis, survey, consumer demand, vaginal candidiasis, pharmaceutical market.

Received: 17.11.2025 // Revised: 22.01.2026 // Accepted: 11.02.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

The aim of the study is to conduct a clinical marketing analysis and investigate consumer segmentation of the topical antifungal drug market for the treatment of vaginal infections, with a focus on behavioral patterns, factors influencing the choice of dosage forms, and self-medication practices among women of reproductive age.

Materials and methods. The materials of the study were open sources of information on the market of topical antimycotic drugs for the treatment of vaginal infections, in particular, state registers of medicines of Ukraine, analytical reports of pharmaceutical companies, scientific publications and data on consumer preferences obtained based on questionnaires of respondents.

Results. The work carried out a marketing and segmentation analysis of the pharmaceutical market of topical antimycotic drugs intended for the therapy of vaginal infections. The modern structure of the market was studied, the main manufacturers were identified, the share of domestic and foreign drugs was estimated, and key trends in the development of the segment were identified. Particular attention is paid to the analysis of consumer demand, which allows us to outline the prospects for expanding the range, increasing the competitiveness and effectiveness of marketing strategies.

Conclusions. The market for topical antimycotic drugs is characterized by stable demand due to the high prevalence of vaginal candidiasis and the predominance of self-treatment with OTC (over-the-counter) drugs, which actualizes the expansion of the range of dosage forms. Consumer behavior depends on socio-demographic factors: young women are more likely to choose combination drugs, while lower-income consumers focus on availability and price, which creates opportunities for differentiated strategies. The growth of online distribution along with the dominance of traditional pharmacies and a significant share of relapses determines the need for educational programs, innovative combined tools and adaptation of logistics and regulatory approaches.

Keywords: medicinal products, antifungal drugs, vaginal infections, marketing research, clinical marketing analysis, survey, consumer demand, vaginal candidiasis, pharmaceutical market.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):60-68

За даними епідеміологічних досліджень, вагінальний кандидоз (vulvovaginal candidiasis) – одна з найпоширеніших інфекційних патологій жіночої репродуктивної системи, що посідає провідне місце серед грибкових інфекцій у жінок репродуктивного віку. Принаймні один епізод захворювання протягом життя переносять 75–90 % жінок, при цьому рецидивний перебіг (з різною частотою епізодів) діагностують у значної частки пацієнток [1,2,3]. Так, за сучасними зарубіжними даними, у 8–10 % жінок виявляють рецидивну форму захворювання, зокрема ≥ 4 епізоди на рік. Висока поширеність і схильність до рецидивування істотно впливають на якість життя пацієнток та зумовлюють потребу в тривалій і раціональній фармакотерапії, а також формують стабільний попит на протигрибкові лікарські засоби [4,5].

У зв'язку з доступністю безрецептурних топічних антимікотичних препаратів, поширенням практики самолікування та розширенням фармацевтичного асортименту актуальним є комплексне дослідження ринку місцевих антимікотичних засобів для лікування вагінального кандидозу для обґрунтування сучасних тенденцій споживання та перспектив його розвитку.

Мета роботи

Клініко-маркетинговий аналіз і дослідження споживчої сегментації ринку топічних антимікотичних препаратів для терапії вагінальних інфекцій з акцентом на поведінкові моделі, фактори вибору лікарських форм і особливості самолікування серед жінок репродуктивного віку.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – відкриті джерела інформації щодо ринку топічних антимікотичних препаратів для терапії вагінальних інфекцій, зокрема державні реєстри лікарських засобів України, аналітичні звіти

фармацевтичних компаній, наукові публікації та дані про споживчі переваги, отримані на підставі анкетування респонденток.

Під час дослідження застосовано комплекс методів: аналіз відомостей наукової літератури та даних зі статистичних джерел для систематизації даних про структуру ринку; сегментаційний і порівняльний аналіз для оцінювання асортименту, виробників, цінової політики та каналів збуту; анкетування споживачів для збору первинних даних щодо соціально-демографічних характеристик, моделей споживання, факторів вибору препаратів і переваг щодо лікарських форм.

Основна цільова група дослідження – жінки репродуктивного віку (віком 18–45 років), які застосовують або можуть застосовувати топічні антимікотичні препарати (Клотримазол, Міконазол). Генеральну сукупність формували на основі статистичних даних про кількість споживачів відповідного сегмента, вона становила 158 осіб, яких залучили до дослідження, враховуючи соціально-демографічні та географічні характеристики. Для забезпечення репрезентативності вибірки визначено такі статистичні параметри: рівень достовірності 95 % ($Z = 1,96$), допустима похибка ± 5 % ($E = 0,05$) та очікувана частка респондентів $p = 0,5$. Розрахунок показав, що для репрезентативності дослідження необхідно опитати 112 респондентів із генеральної сукупності 158 осіб.

Дані зібрано за допомогою структурованої анкети, що включала соціально-демографічні характеристики (вік, регіон проживання); поведінкові моделі споживання (самолікування, звернення до лікаря, використання безрецептурних (OTC, over-the-counter) препаратів і комбінованих форм); фактори вибору лікарських засобів (ефективність, ціна, доступність, рекомендації лікарів); частоту рецидивів та переваги щодо лікарських форм.

Дані опрацьовано з використанням методів описової статистики, а саме з оцінювання частоти, обчисленням

середніх значень і стандартного відхилення, аналізом асоціативних зв'язків між окремими показниками.

Дослідження здійснили, дотримуючись етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах. Протокол анкетування та матеріали, викладені у статті, розглянуто та схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 06.02.2026 року № 2). Для забезпечення дотримання усіх вимог щодо біоетики під час дослідження за участі людини як об'єкта враховували принципи добровільної участі, анонімності та конфіденційності респондентів.

Результати

Ринок антимікотичних вагінальних препаратів – важливий спеціалізований сегмент фармацевтичного ринку України, орієнтований на лікування гінекологічних інфекцій і захворювань. До цього сегмента належать лікарські форми для місцевого застосування (креми, супозиторії, таблетки, гелі тощо), призначені для терапії грибкових інфекцій піхви. Основним показанням є кандидоз (вульвовагініт, зумовлений грибами роду *Candida* spp.) та інші грибкові ураження, як-от трихофітія та змішані мікози.

Для оптимізації вибору терапевтичних засобів при вагінальних грибкових інфекціях доцільно використовувати систематизовані алгоритми призначення препаратів. Вони враховують клінічний стан пацієнтки, тип збудника, частоту рецидивів, наявність супутніх захворювань, форму випуску препаратів і рекомендації щодо дозування. Використання таких алгоритмів сприяє підвищенню ефективності лікування, зниженню ризику розвитку резистентності та забезпеченню безпеки терапії, особливо у вагітних і жінок із супутніми патологіями (табл. 1) [6,7,8,9].

Після узагальнення даних, наведених у таблиці 1, доцільно візуалізувати терапевтичні підходи, враховуючи етіологічні чинники вагініту. Систематизація критеріїв вибору лікарських засобів і режимів їх застосування у графічній формі дає змогу наочно відтворити клінічну логіку лікувального процесу та послідовність ухвалення терапевтичних рішень. Це сприяє підвищенню інформативності та практичного значення викладеного матеріалу.

Тому на наступному етапі розроблено схеми лікування пацієнток із найпоширенішими чинниками вагініту. Ці схеми ілюструють диференційований підхід до терапії залежно від типу інфекційного агента (кандидозний, бактеріальний, трихомонадний, змішаний вагініт), клінічного

Таблиця 1. Алгоритми вибору препаратів для лікування вагінальних кандидозів [10]

Етап	Критерії вибору	Рекомендовані препарати	Форма випуску	Добова доза	Тривалість	OTC / Rx	Примітки
Діагностика	Клінічні симптоми (свербіж, сирністі виділення); мікроскопія, посів, ПЛР (<i>C. albicans</i> / <i>non-albicans</i>); класифікація: гострий, рецидивний, ускладнений	–	–	–	–	–	Посів у разі виникнення рецидиву або коли припускають розвиток резистентності
Гострий неускладнений кандидоз	Легкий перебіг, перший епізод; <i>C. albicans</i> підтверджений або ймовірний	Клотримазол, Міконазол, Натаміцин, Флуконазол	Крем 1 % / 2 %, супозиторії 100 мг, таблетки 150 мг	5 г 1–2 рази на добу; 1 супозиторій на добу; 1 таблетка. одноразово	7–14 днів	OTC / Rx	Натаміцин – препарат вибору для вагітних
Рецидивний кандидоз	≥4 епізоди на рік; можлива резистентність до азолів	Клотримазол, Міконазол, Ністатин, Флуконазол (підтримка)	Таблетки 500 мг, супозиторії 200 мг / 500 000 ОД, таблетки 150 мг	1 таблетка разово, повтор через 3 дні; 1–2 супозиторії на добу; 1 таблетка на тиждень	3–14 днів / 6 місяців	OTC / Rx	Додати пробіотики (Лактожиналь 1–2 супозиторії на добу, 7–14 днів)
Ускладнений кандидоз	Вагітність, імунодефіцит, діабет; змішані інфекції	Натаміцин, Клотримазол, Поліжинакс, Тержинакс	Супозиторії 100 мг, таблетки 100 мг, супозиторії	1 супозиторій на добу; 1 таблетка на добу	6–12 днів	OTC / Rx	Категорія В (FDA) для вагітних; уникати Флуконазолу в I триместрі
Некандидозні форми (<i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>)	Резистентність до азолів; посів для визначення чутливості	Ністатин, Натаміцин, Борна кислота, Повідон-йод (Бетадин)	Супозиторії 500 000 ОД, 100 мг, капсули 600 мг, супозиторії 200 мг	1–2 супозиторії на добу; 1 капсула на добу	6–14 днів	Rx / OTC	Борна кислота – лише за призначенням; антисептики для змішаних інфекцій
Мониторинг і профілактика	Оцінювання через 3–7 днів; усунення факторів ризику; профілактика рецидивів	Лактожиналь, Флуконазол	Супозиторії, таблетки 150 мг	1–2 супозиторії на добу; 1 таблетка на тиждень	7–14 днів / 6 місяців	OTC / Rx	Контроль глікемії при діабеті, уникати синтетичної білизни

Таблиця 2. Схеми лікування найпоширеніших причин вагініту [11,12,13]

Початкові схеми лікування	Альтернативні схеми	Вагітність	Рецидиви	Лікування статевих партнерів
Бактеріальний вагіноз				
Метронідазол 500 мг перорально 2 р/добу 7 днів або Метронідазол 0,75 % гель 5 г інтравагінально 1 р/добу 5 днів або Кліндаміцин 2 % крем 5 г інтравагінально 7 днів	Тинідазол 2 г перорально 1 р/добу 2 дні або Тинідазол 1 г перорально 5 днів або Кліндаміцин 300 мг перорально 2 р/добу 7 днів або Кліндаміцин 100 мг інтравагінально 3 дні	Метронідазол 500 мг перорально 2 р./добу 7 днів	Перший рецидив: повторення початкової або альтернативної схеми; множинні рецидиви: Метронідазол 0,75 % гель 2 р./тиждень 4–6 місяців	Рутинне лікування не рекомендоване
Вульвовагінальний кандидоз				
Топічні азолі (Клотримазол, Міконазол, Натаміцин) або Флуконазол 150 мг перорально одноразово	Для <i>non-albicans</i> : Ністатин, Натаміцин, борна кислота (за призначенням)	Лише топічні азолі 7 днів (Флуконазол протипоказаний)	Індукція: топічні азолі 7–14 днів або Флуконазол 150 мг на 1, 4, 7 день; підтримка: Флуконазол 100–200 мг 1 р./тиждень 6 місяців	Не рекомендоване, якщо партнер безсимптомний
Трихомоніаз				
Метронідазол 2 г перорально одноразово або Тинідазол 2 г перорально одноразово	Метронідазол 500 мг перорально 2 р./добу 7 днів	Метронідазол 2 г перорально одноразово (дозволений на будь-якому терміні)	Якщо одноразова доза неефективна, 500 мг 2 р./добу 7 днів; якщо неефективно, 2 г 2 р/добу 7 днів. Якщо ефекту немає, доцільна консультація спеціалізованого центру	Обов'язкове одночасне лікування; утримання від статевих контактів до завершення терапії

Таблиця 3. Результати анкетування: таблиця відповідей споживачів

Запитання	Варіант відповіді	Відсоток респондентів	Вибірка (рекомендовано)
Вік	18–25	25 %	112
	26–35	40 %	
	36–45	30 %	
	46+	5 %	
Стать	Жіноча	100 %	
Рівень доходу	Низький	20 %	
	Середній	60 %	
	Високий	20 %	
Місце проживання	Місто	70 %	
	Селище, село	30 %	
Лікування	Самолікування ОТС-препаратами	65 %	
	Звернення до лікаря	30 %	
	Інше	5 %	
Фактори вибору	Ефективність	50 %	
	Ціна	30 %	
	Доступність	20 %	
Частота рецидивів	Ніколи	40 %	
	1–2 рази на рік	40 %	
	3–4 рази на рік	15 %	
	>4 разів на рік	5 %	
Форма препарату	Моноформи	60 %	
	Комбіновані форми	40 %	

перебігу захворювання та індивідуальних особливостей пацієнтки, сприяють уніфікації лікувальної тактики, підвищенню раціональності фармакотерапії та практичній зручності використання в клінічній практиці. Наведені дані ґрунтуються на принципах доказової медицини та відповідають актуальним клінічним рекомендаціям міжнародних і національних профільних організацій. У таблиці 2 наведено основні нозологічні форми вагініту (бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз і трихомоніаз) та рекомендовані стартові й альтернативні схеми фармакотерапії.

Окрему увагу приділено корекції лікувальної тактики у спеціальних клінічних ситуаціях, як-от під час вагітності, при рецидивному перебігу захворювання та у разі неефективності стандартної терапії. Зауважимо, що в таблиці 2 наведено підходи до лікування статевих партнерів, що має принципове значення для профілактики реінфекції, особливо при трихомоніазі. Отже, узагальнені й практично орієнтовані дані забезпечують логічний зв'язок між діагностичними критеріями, вибором лікарських засобів і клінічними результатами лікування та можуть бути використані як алгоритмічна основа для раціональної фармакотерапії вагінітів у клінічній практиці [14,15].

Після систематизації схем лікування найпоширеніших форм вагініту на наступному етапі дослідження здійснили сегментаційний аналіз ринку топічних антимікотичних препаратів. Мета цього методу – виділення окремих груп споживачів, оцінювання їхніх демографічних, клінічних і поведінкових характеристик, а також виявлення факторів, що впливають на вибір лікарських форм і брендів [16,17]. Такий підхід дає змогу не лише визначити основні характеристики споживача, але й оцінити попит на різні форми препаратів (креми, супозиторії та вагінальні таблетки) залежно від типу інфекції, частоти рецидивів та особливостей стану здоров'я пацієнтки.

Анкету розроблено з акцентом на максимальній точності та надійності даних для мінімізації упередження та забезпечення репрезентативності результатів (табл. 3).

Обговорення

У результаті аналізу отриманих даних встановили, що основну частку вибірки становили жінки віком 26–35 років (40 %) та 36–45 років (30 %), а отже до дослідження залучено переважно респонденток молодого та середнього віку (рис. 1).

Жінки з цих груп за віком здебільшого самостійно лікувалися ОТС-препаратами. Молодші респондентки (віком 18–25 років) частіше обирали звертатися до лікаря або комбіновані форми для профілактики рецидивів. Отже, віковий фактор корелює з частотою самолікування: молодші жінки обережніші, старші покладаються на ОТС-препарати швидкої дії.

Щодо рівня доходу та вибору ліків встановлено: 60 % респонденток мали середній дохід, 20 % – високий, 20 % – низький (рис. 2).

Ефективність препарату є пріоритетом для всіх груп опитаних, проте респондентки з вищим доходом більш

схильні обирати комбіновані форми, навіть якщо вони дорожчі. Пацієнтки, які мали низький дохід, частіше орієнтувалися на ціну та доступність, що впливало на вибір ОТС-препаратів. Отже, рівень доходу відповідає пріоритетам під час вибору лікарських засобів: чим вищий дохід, тим більший акцент на ефективність і комбіновані форми.

Під час аналізу відповідей щодо місця проживання та доступу до препаратів встановили, що 70 % респонденток – з міст, а 30 % проживали у сільській місцевості (рис. 3).

Жінки з міських районів мали легший доступ до аптеки й інформації про препарати, і тому частіше обирали комбіновані, ефективні форми. У сільській місцевості частіше використовували моноформи та ОТС-препарати через обмежену доступність консультацій лікарів. Отже, урбанізованість корелює з рівнем доступу до препаратів і вибором форм лікування.

Аналіз даних анкетування дав змогу встановити, що основна частка респонденток (65 %) віддає перевагу самолікуванню за допомогою ОТС-препаратів (Клотримазол, Міконазол). Це свідчить про високий рівень самостійної активності споживачок у вирішенні проблем зі здоров'ям і про легкий доступ до аптечних засобів без рецепта. Звернення до лікаря обирали майже 30 % респонденток, а отже є тенденція до отримання професійної медичної консультації, особливо коли в пацієнтки виникали часті рецидиви або складні клінічні прояви інфекцій. Невелика частка опитаних (5 %) зазначила інші способи лікування, які включають нетрадиційні методи або комбіновані підходи (рис. 4).

На підставі одержаних даних дійшли таких висновків: самолікування ОТС-препаратами є ключовим сегментом споживчої поведінки, що визначає попит на доступні ліки швидкої дії; перевага консультацій лікаря зростає у групах респонденток з частими рецидивами (3–4 рази на рік і більше), що свідчить про важливість професійної підтримки у складних випадках; асоціації між способом лікування та соціально-демографічними характеристиками показали, що молодші жінки, жительки міст, частіше застосовують ОТС-препарати, жінки середнього віку та з вищим доходом схильні до звернення до медичних фахівців. Отже, фактор лікування є одним із ключових показників споживчої поведінки та визначає маркетингові пріоритети, зокрема спрямування освітніх кампаній, розширення каналів продажу та розробку комбінованих форм препаратів для цільової аудиторії.

Аналіз результатів анкетування показав, що під час вибору препаратів респондентки керувалися трьома ключовими факторами: ефективністю, ціною та доступністю. Найважливіший критерій для більшості респонденток (50 %) – швидке та надійне полегшення симптомів. Це свідчить про прагнення до отримання результату за мінімальний час, що особливо актуально для жінок з активним способом життя. Високий пріоритет ефективності також корелює з частотою рецидивів: жінки, в яких виникають повторні епізоди загострень хвороби, частіше обирають комбіновані або сильніші форми препаратів,

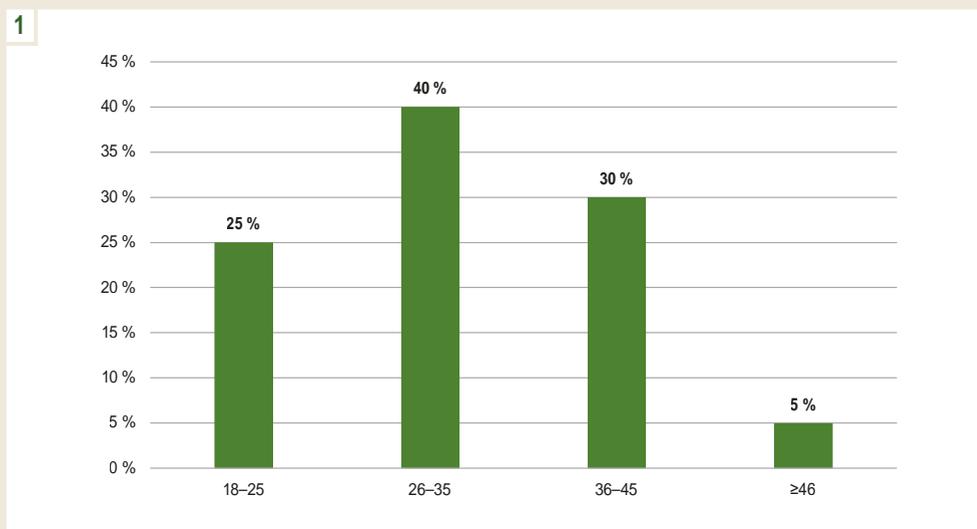


Рис. 1. Розподіл респонденток за віковими групами.

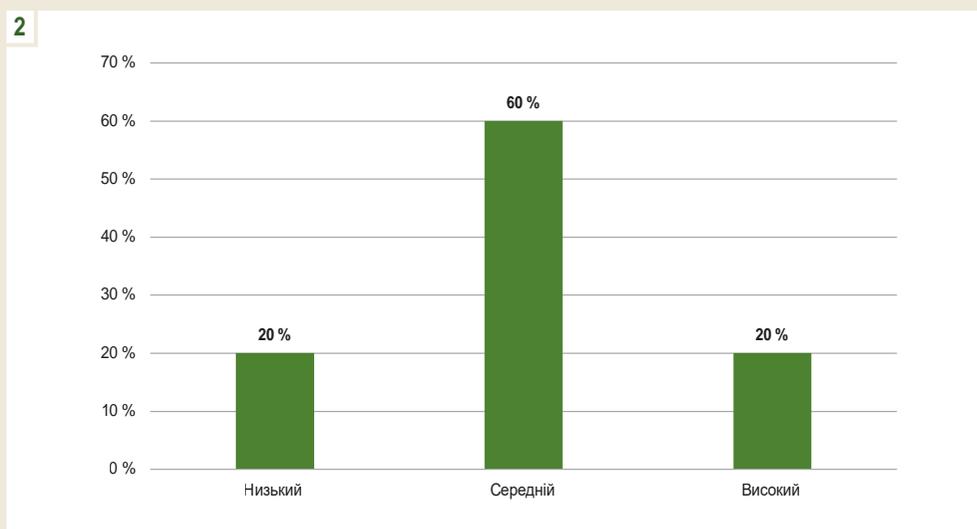


Рис. 2. Розподіл респонденток за рівнем доходу.

навіть якщо вони дорожчі. Для 30 % респонденток вартість препарату є визначальним фактором. Цей показник особливо важливий для споживачок із низьким або середнім доходом, які обирають доступні моноформи та ОТС-препарати. При цьому ціна не є абсолютним пріоритетом для групи опитаних із високим доходом, де пацієнтки більше орієнтувалися на ефективність і якість препарату. Легкість придбання препарату (наявність у найближчій аптеці, можливість замовлення онлайн), як зазначили 20 % респонденток, також впливає на їхній вибір. Доступність корелює з місцем проживання: жительки міст мають більше можливостей обирати з широкого асортименту, а в сільській місцевості респондентки частіше купують ті препарати, які легко знайти (рис. 5).

Отже, ефективність залишається головним фактором, що визначає пріоритети споживчого вибору. Ціна та доступність модулюють поведінку, особливо у групі з нижчим доходом або обмеженим доступом до аптек.

Поєднання цих факторів дає змогу прогнозувати маркетингову поведінку споживачок, коригувати пропозицію ОТС-препаратів і комбінованих форм, а також формувати ефективні освітні та рекламні кампанії.

У результаті аналізу відповідей респонденток встановили, що у 40 % жінок рецидиви не зафіксовано, ще 40 % хворих мали 1–2 повторні епізоди на рік, 15 % опитаних мали 3–4 рецидиви на рік, а 5 % – більше ніж 4 випадки (рис. 6).

На підставі цих даних встановили, що хоча значна частина жінок ефективно контролює інфекції за допомогою стандартних ОТС-препаратів, група хворих із рецидивами потребує додаткової уваги. Частота рецидивів прямо впливає на вибір форми препарату: респондентки з повторними епізодами частіше обирали комбіновані або спеціалізовані лікарські форми, що мають триваліший або комплексний ефект. Отже, частота рецидивів – один із ключових факторів мотивації до звернення до лікаря та переходу на комбіновані форми препаратів.

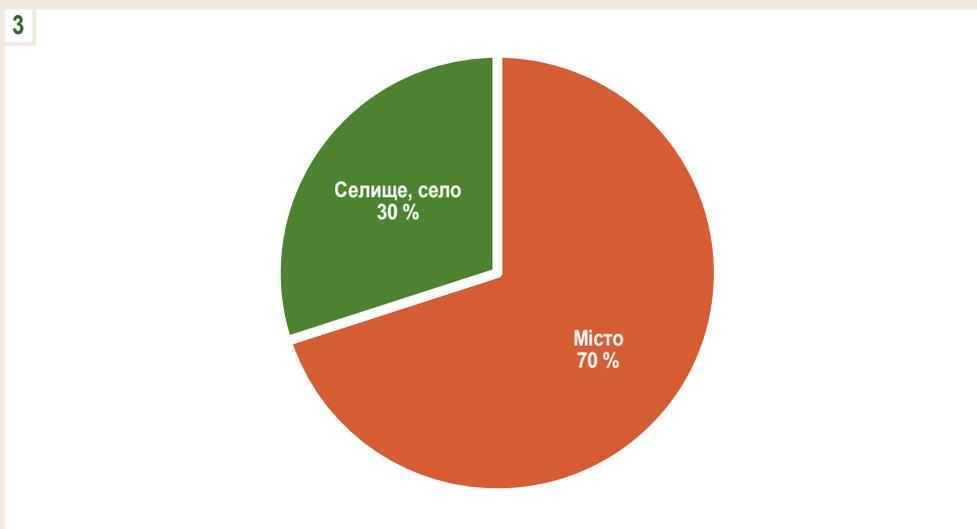


Рис. 3. Розподіл респонденток за місцем проживання.

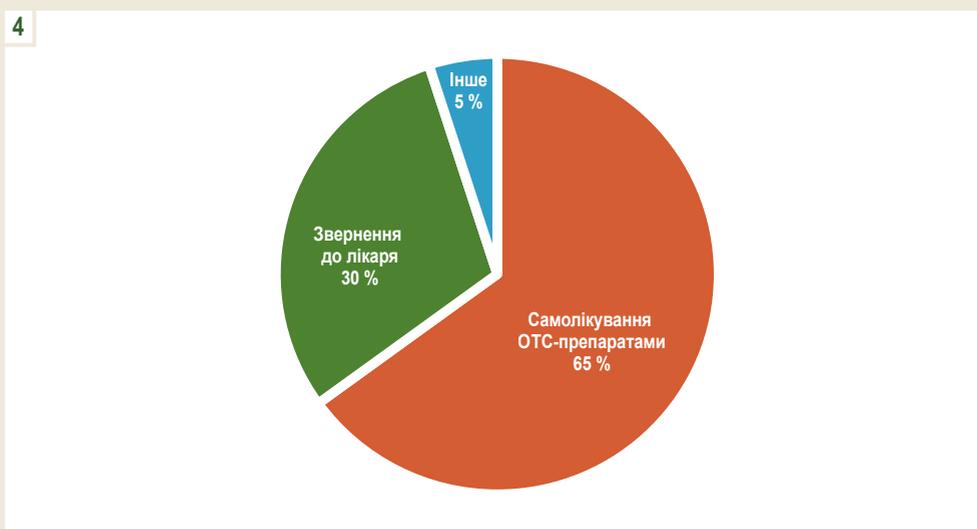


Рис. 4. Споживча поведінка респонденток під час обрання фактора лікування.

Згідно з результатами анкетування, що 60 % респонденток обирали моноформи, 40 % жінок – комбіновані форми. Моноформи залишаються популярними завдяки доступності, простоті використання та наявності в аптеках, особливо серед споживачок із середнім або низьким доходом (рис. 7).

Комбіновані форми переважно обирали респондентки, у яких часто виникали рецидиви захворювання або які потребують комплексного лікування, а також жінки з вищим доходом, жительки міст, котрі мали легший доступ до аптечної мережі та інформації про різні види препаратів. Отже, форма препарату – важливий індикатор рівня складності проблеми та соціально-демографічних характеристик споживачок, що визначає стратегічні напрями маркетингу і розробки нових продуктів.

Загальні результати анкетування свідчать, що вибір способу лікування, форми препарату та ключових факторів ухвалення рішення (ефективність, ціна, доступ-

ність) безпосередньо впливають не лише на споживчу поведінку, але й на канали придбання лікарських засобів. Переважання самолікування та орієнтація на швидкий доступ до препаратів зумовлюють посилення ролі аптечної мережі як основного джерела фармацевтичної допомоги для споживачок.

Отже, у результаті клініко-маркетингового аналізу ринку топічних антимікотичних препаратів для терапії вагінальних інфекцій та анкетування респонденток визначено ключові тенденції та перспективи розвитку цього сегмента фармацевтичного ринку. Встановлено, що традиційні аптечні заклади є провідним каналом реалізації лікарських засобів, який забезпечує майже 80 % загального обсягу продажів. Їхня провідна роль зумовлена високим рівнем довіри споживачів, можливістю отримання професійних консультацій фармацевтів, а також негайною доступністю препаратів у точках продажу.

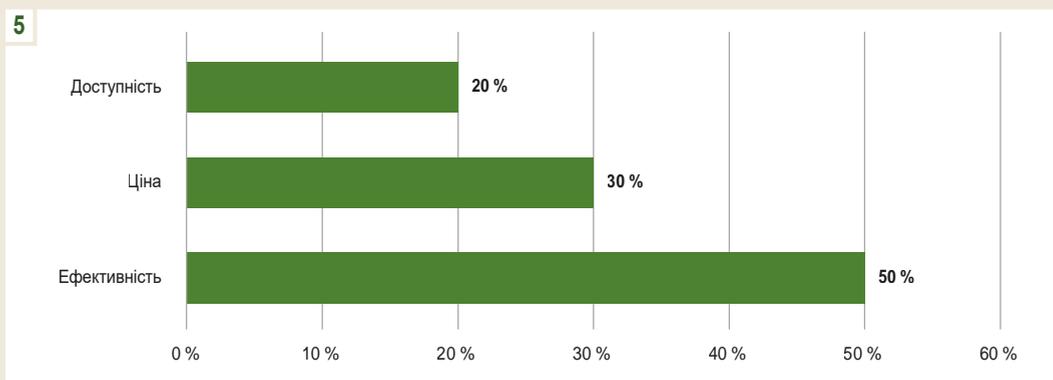


Рис. 5. Пріоритетні фактори під час вибору лікарського засобу.

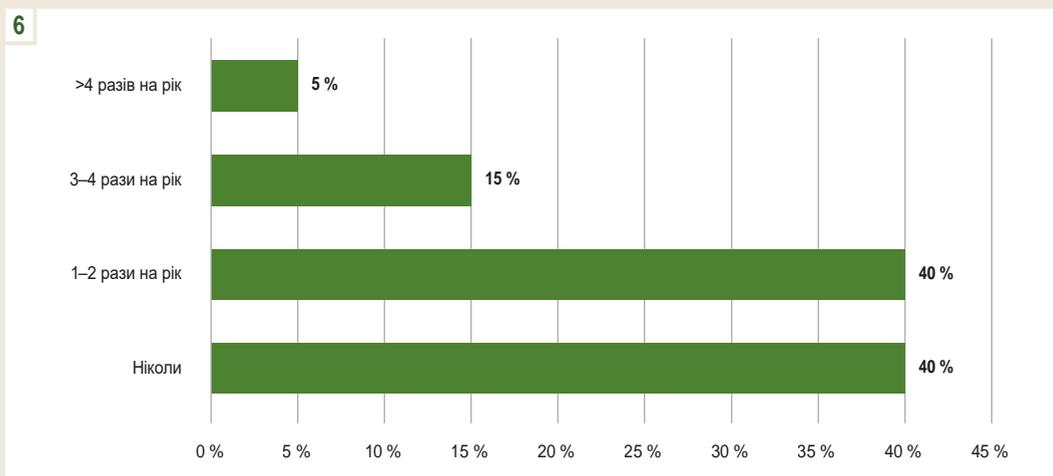


Рис. 6. Частота рецидивів інфекцій серед респонденток.

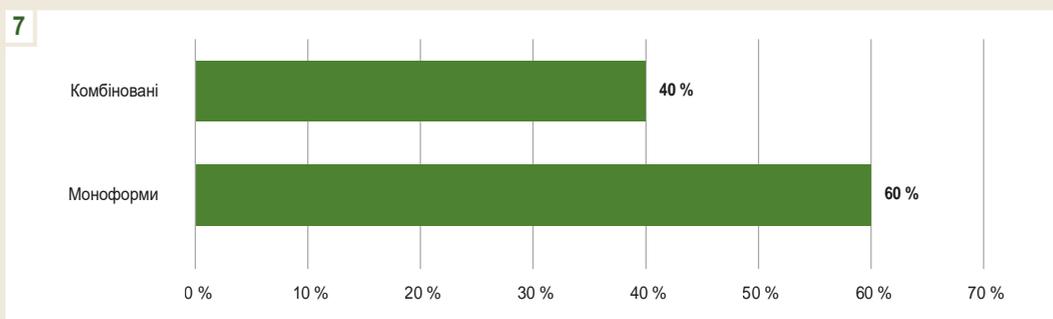


Рис. 7. Вибір форми лікарського засобу (моно- або комбіновані форми).

Висновки

1. Ринок характеризується стабільним попитом, що зумовлений значною поширеністю вагінального кандидозу (75–90 % жінок репродуктивного віку), з переважанням самолікування ОТС-препаратами (65 % респонденток). Це обґрунтовує доцільність розширення асортименту доступних форм (креми, супозиторії, комбіновані препарати тощо).

2. Встановлено асоціативні зв'язки між соціально-демографічними факторами (вік, дохід, місце проживання) та поведінкою споживачів: молоді жінки (віком 18–35

років) частіше звертаються до лікарів та обирають комбіновані форми, а жінки з низьким доходом, жительки селищ і сіл, орієнтуються на ціну та частіше обирають моноформи. На підставі цих даних зробили висновок про високий потенціал для диференційованих маркетингових стратегій.

3. Фактори вибору (ефективність – 50 %, ціна – 30 %, доступність – 20 %) і частота рецидивів (40 % випадків – без рецидивів, 40 % – 1–2 на рік) визначають пріоритети розвитку: акцент на онлайн-дистрибуцію (20 % продажів) та інноваційні комбіновані препарати для груп з рецидивами.

4. Серед каналів збуту домінують традиційні аптеки (80 %), але зростання онлайн-каналів (20 %) свідчить про трансформацію ринку, що потребує адаптації логістики та регуляторних норм для підвищення конкурентоспроможності вітчизняних виробників.

Перспективи подальших досліджень передбачають поглиблений аналіз часток ринку за брендами та виробниками з використанням комерційних даних, оцінювання впливу резистентності *Candida* spp. на споживчу поведінку, а також вивчення ефективності цифрових каналів дистрибуції та регіональних відмінностей у доступності препаратів. Це дасть змогу розробити прогностичні моделі попиту та оптимізувати маркетингові стратегії для підвищення конкурентоспроможності вітчизняних антимікотичних засобів. Реалізація цих напрямів сприятиме раціональній фармакотерапії, зменшенню частоти рецидивів вагінальних інфекцій та створенню вітчизняних ефективних, конкурентоспроможних і доступних лікарських засобів цієї групи.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0009-0003-5999-8303

Гладишев В.В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технологій ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5935-4856

Information about the authors:

Mielnyk T. V., Postgraduate Student of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Gladyshev V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State medical and pharmaceutical University, Ukraine.



Гладишев Віталій (Vitaliy Gladyshev)
gladishevvv@gmail.com

References

- Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144. doi: [10.3390/microorganisms8020144](https://doi.org/10.3390/microorganisms8020144)
- 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)
- Schaller M, Schackert C, Korting HC, Januschke E, Hube B. Invasion of *Candida albicans* correlates with expression of secreted aspartic proteinases during experimental infection of human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2000;114(4):712-7. doi: [10.1046/j.1523-1747.2000.00935.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00935.x)
- Willems HM, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: [10.3390/jof6010027](https://doi.org/10.3390/jof6010027)
- Valentine M, Wilson D, Gresnigt MS, Hube B. Vaginal *Candida albicans* infections: host-pathogen-microbiome interactions. *FEMS Microbiol Rev*. 2025;49:fuaf013. doi: [10.1093/femsre/uaaf013](https://doi.org/10.1093/femsre/uaaf013)
- Akinosoglou K, Livieratos A, Asimos K, Donders F, Donders G. Fluconazole-Resistant Vulvovaginal Candidosis: An Update on Current Management. *Pharmaceutics*. 2024;16(12):1555. doi: [10.3390/pharmaceutics16121555](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121555)
- Anh DN, Hung DN, Tien TV, Dinh VN, Son VT, Luong NV, et al. Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among symptomatic non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):523. doi: [10.1186/s12879-021-06192-7](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06192-7)
- Ratner JC, Wilson J, Roberts K, Armitage C, Barton RC. Increasing rate of non-*Candida albicans* yeasts and fluconazole resistance in yeast isolates from women with recurrent vulvovaginal candidiasis in Leeds, United Kingdom. *Sex Transm Infect*. 2025;101(1):21-6. doi: [10.1136/sextrans-2024-056186](https://doi.org/10.1136/sextrans-2024-056186)
- Nyirjesy P, Schwebke JR, Angulo DA, Harriott IA, Azie NE, Sobel JD. Phase 2 Randomized Study of Oral Ibrexafungerp Versus Fluconazole in Vulvovaginal Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2129-35. doi: [10.1093/cid/ciab841](https://doi.org/10.1093/cid/ciab841)
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi: [10.15585/mmwr.rr7004a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1)
- Recommendations for the treatment of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida albicans*, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts) [Internet]. *Who.int*. World Health Organization; 2024 [cited 2025 Dec 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096370>
- Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial vaginosis [Internet]. *Cdc.gov*. 2022 [cited 2025 Dec 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/bv.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Vulvovaginal candidiasis – STI Treatment Guidelines [Internet]. *Cdc.gov*. 2021 [cited 2025 Dec 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>
- Davydova IV, Limanskaya AY, Kravets OM, Tarnavska AA. [Role of dual therapy on the repeated episode of vulvovaginal candidiasis]. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020;(1):27-33. Ukrainian. doi: [10.15574/PP.2020.81.27](https://doi.org/10.15574/PP.2020.81.27)
- Kalugina L, Tatarchuk T, Shmulian I. [Bacterial vaginosis: modern view of the problem and its status in Ukraine]. *Reproductive Endocrinology*. 2021;(3):72-7. Ukrainian. doi: [10.18370/2309-4117.2021.59.72-77](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.72-77)
- Bushuieva IV, Prytula RL, Shmatenko OP, Parchenko VV. [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»]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(1):69-74. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2025.1.307838](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.307838)
- Okseniuk OY, Gudzenko OP, Shpychak OS. The analysis of the pharmaceutical market of antifungal drugs in Ukraine. *Social marketing and pharmacoeconomic research*. 2020;6(1):69-80. Ukrainian. doi: [10.24959/sphhjcj.20.169](https://doi.org/10.24959/sphhjcj.20.169)



Оцінювання доступності місцевих антибактеріальних лікарських засобів, які використовують у дерматології

I. М. Скупий^{A,C,D}, С. А. Гладішева^{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

Захворювання шкіри, зумовлені функціонуванням патогенних і сапрофітних бактерій, характеризуються нозологічним різноманіттям. Однією з найпоширеніших патологій цієї групи, які лікарі-дерматологи майже щодня виявляють у пацієнтів з усіх вікових груп, є гнійничкові захворювання шкіри або піодермії. Розширення арсеналу фармакотерапевтичних засобів, що забезпечують ефективне етіотропне лікування поверхневих форм піодермії і запобігають їхній подальшій дисемінації, є одним з актуальних питань сучасної дерматології. Зважаючи на складні умови воєнного стану в Україні, що безпосередньо впливають на якість фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами населення міст і сіл, актуальним залишається аналіз доступності (фізичної та економічної) для українських пацієнтів.

Мета роботи – оцінювання доступності місцевих антибактеріальних лікарських засобів, які використовують у дерматології.

Матеріали і методи. Інформаційна база дослідження – Національний перелік основних лікарських засобів; відкриті статистичні ресурси МОЗ України; сайт tabletki.ua та онлайн-дані аптечних мереж; інструкції для медичного застосування препаратів. Під час дослідження використано такі методи, як інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, маркетингового аналізу.

Результати. Із переліку місцевих антибактеріальних лікарських засобів для подальшого аналізу визначено 35 торгових найменувань лікарських засобів, що користуються найбільшим попитом. Значущої різниці за фізичною доступністю між прифронтовими, центральними та західними областями не виявлено. Це вказує на відновлення логістичних процесів фармацевтичного забезпечення порівняно з початком 2022 року, незважаючи на тривалий характер воєнного конфлікту. Для вдосконалення менеджменту асортиментом лікарських засобів і покращення фармацевтичної допомоги запропоновано низку структурованих заходів.

Висновки. Фізична доступність місцевих антибактеріальних лікарських засобів становить 82 % із незначними регіональними відмінностями між прифронтовими, центральними та західними містами України. Це свідчить про відновлення логістичних процесів і фармацевтичного забезпечення роздрібного сегмента українського фармацевтичного ринку. Економічна доступність місцевих антибактеріальних лікарських засобів висока (всі лікарські засоби визначено до категорії високодоступних, коефіцієнт адекватності платоспроможності становить менше ніж 5 %). Втім, розрахунки ґрунтуються на середній зарплаті, що не враховує регіональні диспропорції, і це може завищувати реальну доступність.

Ключові слова: піодермія, дерматологія, лікарські засоби, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 69-78

Assessment of the availability of topical antibacterial drugs used in dermatology

I. M. Skupyi, S. A. Gladysheva

Skin diseases caused by the functioning of pathogenic and saprophytic bacteria are characterized by nosological diversity. One of the most common pathologies in this group, which dermatologists encounter almost daily and in all age groups, is pustular skin diseases or pyoderma. Expanding the arsenal of pharmacotherapeutic agents that provide effective etiotropic treatment of superficial forms of pyoderma while preventing their further dissemination is one of the pressing issues of modern dermatology. Given the difficult circumstances that arose in connection with military operations and which directly affect the quality of pharmaceutical provision of medicines to the population of cities and villages, the analysis of accessibility (physical and economic) for Ukrainian patients remains relevant.

The aim of the work is to assess the availability of local antibacterial drugs used in dermatology.

Materials and methods. The information base of the study was the National List of Essential Medicines; open statistical resources of the Ministry of Health of Ukraine; tabletki.ua and online data of pharmacy chains; instructions for medical use of drugs. The study used methods such as information search, analysis, generalization, and marketing research.

ARTICLE INFO



UDC 615.281.9:616.5;339.13.021
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.341749](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.341749)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):69-78

Keywords: pyoderma, dermatology, medicines, market research, pharmaceutical market.

Received: 21.10.2025 // Revised: 03.12.2025 // Accepted: 09.12.2025

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Results. From the list of local antibacterial drugs, 35 trade names of the most in-demand medicines were identified for further analysis. No significant differences in physical availability were found between frontline, central, and western regions. This indicates the restoration of pharmaceutical logistics processes compared to the beginning of 2022, despite the protracted nature of the military conflict. Based on the conducted research, several structured measures are proposed to improve the management of the range of medicines and improve pharmaceutical care.

Conclusions. It was found that the physical availability of local antibacterial drugs is 82 %, with minor regional differences between frontline, central and western cities of Ukraine, which indicates the restoration of logistical processes and pharmaceutical supply of the retail segment of the Ukrainian pharmaceutical market. It was found that the economic accessibility of local antibacterial drugs is high (all drugs are classified as highly accessible, the solvency adequacy ratio is less than 5 %), but the calculations are based on the average salary, which does not consider regional disparities, which may overestimate real accessibility.

Keywords: pyoderma, dermatology, medicines, market research, pharmaceutical market.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):69-78

Захворювання шкіри, зумовлені функціонуванням патогенних і сапрофітних бактерій, характеризуються нозологічним різноманіттям. Однією з найпоширеніших патологій цієї групи, які лікарі-дерматологи майже щодня виявляють у пацієнтів з усіх вікових груп, є гнійничкові захворювання шкіри або піодермії [1,2]. Крім значної дисемінації у навколишньому середовищі основних збудників цієї інвазії – стафілококів і стрептококів, на це також впливає безконтрольне топічне використання лікарських і косметичних засобів, поширення сучасних імуносупресивних фармакотерапевтичних препаратів, поглиблення екологічних проблем [3,4]. Усе це спричиняє посилення вразливості шкірних покривів людини до інфекційних і запальних процесів.

Відносна клінічна легкість перебігу таких патологій призводить до того, що хворі доволі часто вдаються до самостійного вибору лікарських засобів для зовнішнього застосування [5,6]. У таких випадках в амбулаторних умовах виділення і типування збудника захворювання не проводять, і самостійне використання місцевих антибактеріальних лікарських засобів (МАЛЗ) емпіричне та безконтрольне, часто не дає бажаних терапевтичних результатів. Крім того, нераціональне застосування цих препаратів зумовлює підвищення резистентності основних збудників піодермії, що є додатковим фактором, який ускладнює ефективність лікування [7,8].

Отже, розширення арсеналу фармакотерапевтичних засобів, що забезпечують ефективне етіотропне лікування поверхневих форм піодермії і запобігають їхній подальшій дисемінації, є одним з актуальних питань сучасної дерматології.

Зважаючи на складні умови воєнного стану в Україні, що безпосередньо впливають на якість фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами населення міст і сіл, актуальним залишається аналіз доступності (фізичної та економічної) для українських пацієнтів.

Мета роботи

Оцінювання доступності місцевих антибактеріальних лікарських засобів, які використовують у дерматології.

Матеріали і методи дослідження

Інформаційною базою дослідження стали Національний перелік основних лікарських засобів; відкриті статистич-

ні ресурси МОЗ України; сайт tabletki.ua та онлайн-дані аптечних мереж («Аптека АНЦ», «Подорожник», «911»); інструкції для медичного застосування препаратів. Під час дослідження використано такі методи, як інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, маркетингового аналізу.

Для оцінювання економічної доступності МАЛЗ, для постійних ринкових позицій обчислили коефіцієнт адекватності платоспроможності [9]: $Ca.s. = (P / Wa.w.) \times 100 \%$, де $Ca.s.$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності; $Wa.w.$ – середньомісячна заробітна плата середньостатистичного українця впродовж 2024 року (17 442 грн); P – середня роздрібна ціна місячного курсу застосування препарату (середня тривалість лікування).

Аналіз фізичної доступності ЛЗ здійснили для окремих прифронтових міст, а також міст Центральної та Західної України за допомогою онлайн-ресурсу пошуку лікарських засобів (ЛЗ) tabletki.ua. Для встановлення категорії доступності ЛЗ проаналізовано мінімальні, максимальні роздрібні ціни та обраховано середньозважену роздрібну ціну місячного курсу застосування.

Результати

Із переліку МАЛЗ для подальшого аналізу визначено 35 торгових найменувань ЛЗ, що користуються найбільшим попитом. Для встановлення фізичної доступності обрано шість міст України: два прифронтові – Запоріжжя та Харків; два міста центральної України – Київ та Черкаси; два західних міста – Львів та Ужгород.

Як джерело інформації обрано онлайн-ресурс пошуку ЛЗ tabletki.ua через його доступний і зрозумілий інтерфейс і можливість використання фільтрів. Узагальнені результати аналізу наведено в *таблиці 1*.

У результаті аналізу встановлено, що фізична доступність МАЛЗ (за торговими найменуваннями) становить 82 %, і це доволі високий показник. В аптеках недоступними для онлайн-замовлення були крем Бактафуз, Фузідерм, гель Хітозан-Гента, мазь Бактопик, аерозоль Оксикорт (окрім м. Львів), крем Бактафуз-Б та розчин Браунодин (немає тільки в прифронтовому м. Запоріжжя).

Зауважимо, що значущої різниці за фізичною доступністю між прифронтовими, центральними та західними областями не виявлено. Це свідчить про відновлення

Таблиця 1. Асортиментна структура українського фармацевтичного ринку місцевих антибактеріальних лікарських засобів

Торгове найменування	Місто					
	Запоріжжя	Харків	Київ	Черкаси	Львів	Ужгород
Неоміцин плюс	+	+	+	+	+	+
Банеоцин	+	+	+	+	+	+
Фузікутан	+	+	+	+	+	+
Бактафуз	-	-	-	-	-	-
Фузідерм	-	-	-	-	-	-
Синтомицин	+	+	+	+	+	+
Левоміцетину розчин спиртовий	+	+	+	+	+	+
Хітозан-Гента	-	-	-	-	-	-
Тирозур	+	+	+	+	+	+
Бактолік	-	-	-	-	-	-
Бактробан	+	+	+	+	+	+
Сульфаргин	+	+	+	+	+	+
Аргосульфан	+	+	+	+	+	+
Стрептоцидова мазь	+	+	+	+	+	+
Стрептоцид	+	+	+	+	+	+
Гіоксизон	+	+	+	+	+	+
Пімафукорт	+	+	+	+	+	+
Оксикорт	-	-	-	-	+	-
Белогент	+	+	+	+	+	+
Бетазон ультра	+	+	+	+	+	+
Бактафуз-Б	-	-	-	-	-	-
Тридерм	+	+	+	+	+	+
Целестодерм-В	+	+	+	+	+	+
Бетадерм	+	+	+	+	+	+
Триакутан	+	+	+	+	+	+
Флуцинар	+	+	+	+	+	+
Кремген	+	+	+	+	+	+
Декасан	+	+	+	+	+	+
Пантенол плюс	+	+	+	+	+	+
Бепантен плюс	+	+	+	+	+	+
Рятівник	+	+	+	+	+	+
Фурацилін	+	+	+	+	+	+
Браунодин	-	+	+	+	+	+
Йодадін	+	+	+	+	+	+
Повідон-йод	+	+	+	+	+	+

логістичних процесів фармацевтичного забезпечення порівняно з початком 2022 року, незважаючи на тривалий характер воєнного конфлікту.

Усі фізично доступні МАЛЗ поділили на три категорії: високодоступні (Ка.с менше ніж 5 %), середньодоступні

(Ка.с більше ніж 5 %, але менше ніж 15 %) і малодоступні (Ка.с більше ніж 15 %) (табл. 2).

Для візуалізації динаміки змін коефіцієнтів для різних МАЛЗ у шістьох обраних містах побудовано багатокомпонентний графік, наведений на рис. 1.

Таблиця 2. Показники цінової доступності МАЛЗ

Торгове найменування	Мінімальна роздрібна ціна, грн	Середньозважена роздрібна ціна, грн	Максимальна роздрібна ціна, грн	Ka.s, %
Запоріжжя				
Неоміцин плюс	90,50	95,55	102,60	0,54
Банеоцин	176,38	225,24	274,10	1,29
Фузікутан	188,18	214,54	240,90	1,23
Синтоміцин	116,38	122,89	129,40	0,70
Левоміцетину розчин спиртовий	19,83	25,96	32,10	0,14
Тирозур	143,20	151,35	159,51	0,86
Бактробан	187,11	209,55	232,00	1,20
Сульфаргин	398,00	411,05	424,10	2,35
Аргосульфан	298,39	344,14	389,90	1,97
Стрептоцидова мазь	39,43	49,71	60,00	0,28
Стрептоцид	16,30	21,65	27,00	0,12
Гіоксизон	113,25	134,47	155,70	0,77
Пімафукорт	289,60	347,05	404,50	1,98
Белогент	103,82	130,81	157,80	0,74
Бетазон ультра	133,56	150,29	167,02	0,86
Тридерм	195,63	228,28	260,94	1,30
Целестодерм-В	298,90	336,4	373,90	1,92
Бетадерм	124,14	159,47	194,80	0,91
Триакутан	183,80	216,55	249,30	1,24
Флуцинар	147,80	177,7	207,60	1,01
Кремген	170,70	198,80	226,90	1,13
Декасан	129,48	176,79	224,10	1,01
Пантенол плюс	96,90	118,45	140,00	0,67
Бепантен плюс	238,40	277,2	316,00	1,58
Рятівник	156,80	201,2	245,60	1,15
Фурацилін	79,47	100,73	122,00	0,57
Йодадін	97,00	123,2	149,40	0,70
Повідон-йод	140,29	155,99	171,70	0,89
Харків				
Неоміцин плюс	89,66	95,73	101,80	0,54
Банеоцин	205,52	245,41	285,30	1,40
Фізікутан	190,80	204,3	217,80	1,17
Синтоміцин	98,48	113,84	129,20	0,65
Левоміцетину розчин спиртовий	15,90	22,6	29,30	0,12
Тирозур	137,90	161,95	186,00	0,92
Бактробан	189,68	210,94	232,30	1,20
Сульфаргин	412,68	418,39	424,10	2,39
Аргосульфан	290,00	327,15	364,30	1,87
Стрептоцидова мазь	28,62	43,36	58,10	0,24

Продовження таблиці 2.

Торгове найменування	Мінімальна роздрібна ціна, грн	Середньозважена роздрібна ціна, грн	Максимальна роздрібна ціна, грн	Ka.s, %
Стрептоцид	17,30	20,25	23,20	0,11
Гіоксизон	109,80	125,10	140,40	0,71
Пімафукорт	288,50	333	377,50	1,90
Белогент	104,95	159,27	213,60	0,91
Бетазон ультра	135,00	147,50	160,00	0,84
Тридерм	207,80	229,50	251,20	1,31
Целестодерм-В	278,76	307,18	335,61	1,76
Бетадерм	124,14	156	187,90	0,89
Триакутан	179,50	202,7	225,90	1,16
Флуцинар	156,10	164,54	172,98	0,94
Кремген	179,90	181,66	183,42	1,04
Декасан	119,60	139,95	160,30	0,80
Пантенол плюс	96,80	105,15	113,50	0,60
Бепантен плюс	235,80	264,45	293,10	1,51
Рятівник	133,20	165,25	197,30	0,94
Фурацилін	79,46	88,41	97,36	0,50
Браунодин	71,20	71,20	71,20	0,40
Йодадін	81,50	115,45	149,40	0,66
Київ				
Неоміцин плюс	89,66	101,73	113,80	0,58
Банеоцин	119,52	210,66	301,80	1,20
Фузікутан	185,00	217,7	250,40	1,24
Синтоміцин	97,90	115,78	133,67	0,66
Левоміцетину розчин спиртовий	16,00	21,50	27,00	0,12
Тирозур	135,73	126,65	177,50	0,72
Бактробан	190,71	215,10	239,50	1,23
Сульфаргин	410,55	417,32	424,10	2,39
Аргосульфан	268,80	327,12	385,44	1,87
Стрептоцидова мазь	30,63	45,91	61,20	0,26
Стрептоцид	12,00	17,75	23,50	0,10
Гіоксизон	108,14	123,37	138,60	0,70
Пімафукорт	280,30	326,65	373,00	1,87
Белогент	100,78	125,44	150,10	0,71
Бетазон ультра	129,20	143,29	157,38	0,82
Тридерм	205,31	236,15	267,00	1,35
Целестодерм-В	201,20	211,00	220,80	1,20
Бетадерм	113,10	148,75	184,40	0,85
Триакутан	171,40	208,7	246,00	1,19
Флуцинар	138,92	179,41	219,90	1,02
Кремген	166,13	189,56	213,00	1,08

Продовження таблиці 2.

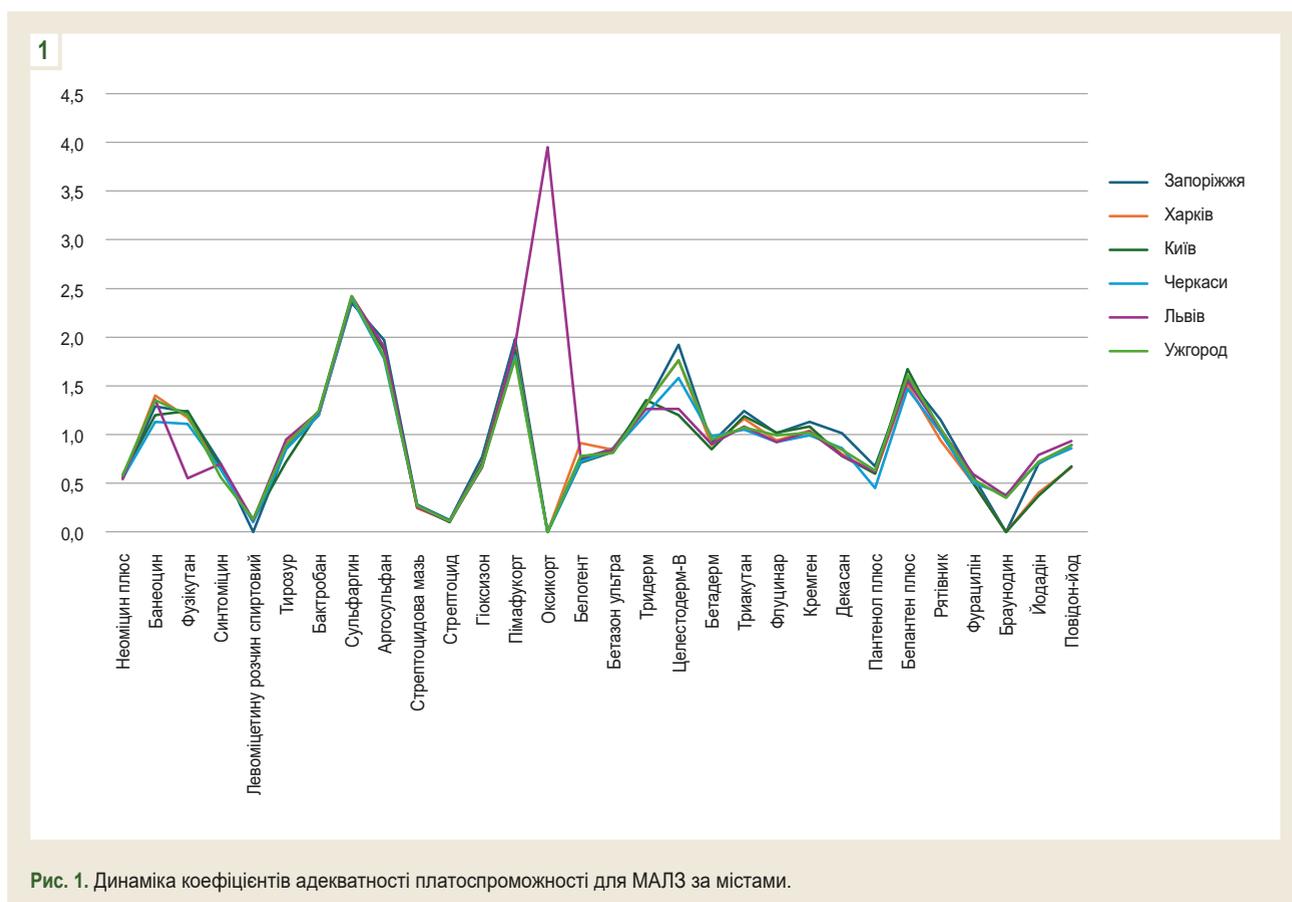
Торгове найменування	Мінімальна роздрібна ціна, грн	Середньозважена роздрібна ціна, грн	Максимальна роздрібна ціна, грн	Ka.s, %
Декасан	107,00	137,65	168,30	0,78
Пантенол плюс	98,10	105,8	113,50	0,60
Бепантен плюс	240,97	292,53	344,10	1,67
Рятівник	149,70	180,55	211,40	1,03
Фурацилін	77,84	87,60	97,36	0,50
Браудонин	60,32	65,76	71,20	0,37
Йодадін	88,05	118,17	148,30	0,67
Черкаси				
Неоміцин плюс	89,66	96,18	102,70	0,55
Банеоцин	160,96	198,59	236,22	1,13
Фузікутан	188,18	194,74	201,30	1,11
Синтоміцин	99,38	113,14	126,90	0,64
Левоміцетину розчин спиртовий	11,90	19,02	26,14	0,10
Тирозур	139,50	148,31	157,13	0,85
Бактробан	190,71грн	210,26	229,81	1,20
Сульфаргин	415,71	419,90	424,10	2,40
Аргосульфан	296,93	312,21	327,50	1,78
Стрептоцидова мазь	35,31	48,55	61,80	0,27
Стрептоцид	14,20	19,45	24,70	0,11
Гіоксизон	108,22	119,11	130,00	0,68
Пімафукорт	280,44	317,32	354,20	1,81
Белогент	101,62	125,86	150,10	0,72
Бетазон ультра	129,20	145,83	162,46	0,83
Тридерм	203,73	212,17	220,62	1,21
Целестодерм-В	252,58	276,37	300,16	1,58
Бетадерм	143,42	171,76	200,10	0,98
Триакутан	179,80	183,44	187,09	1,05
Флуцинар	150,90	161,94	172,98	0,92
Кремген	168,05	174,22	180,40	0,99
Декасан	130,68	150,44	170,20	0,86
Пантенол плюс	73,82	80,21	86,60	0,45
Бепантен плюс	229,01	257,47	285,94	1,47
Рятівник	151,13	179,56	190,00	1,02
Фурацилін	70,91	88,10	105,30	0,50
Браунодин	61,59	66,39	71,20	0,38
Йодадін	99,04	124,22	149,40	0,71
Повідон-йод	139,39	150,69	162,00	0,86
Львів				
Неоміцин плюс	89,66	96,78	103,90	0,55
Банеоцин	198,45	237,22	276,00	1,36

Продовження таблиці 2.

Торгове найменування	Мінімальна роздрібна ціна, грн	Середньозважена роздрібна ціна, грн	Максимальна роздрібна ціна, грн	Ka.s, %
Фузікутан	189,45	197,42	205,40	0,55
Синтоміцин	105,55	122,82	140,10	0,70
Левоміцетину розчин спиртовий	14,93	20,96	27,00	0,12
Тирозур	140,00	167,00	194,00	0,95
Бактробан	187,10	215,77	244,44	1,23
Сульфаргин	411,79	422,19	432,60	2,42
Аргосульфан	297,00	332,65	368,30	1,90
Стрептоцидова мазь	32,40	43,95	55,50	0,25
Стрептоцид	16,30	19,4	22,50	0,11
Гіоксизон	105,13	115,73	126,23	0,66
Пімафукурт	288,00	335,99	383,99	1,92
Оксикорт	689,99	689,99	690,00	3,95
Белогент	114,83	134,01	153,20	0,76
Бетазон ультра	129,20	146,70	164,20	0,84
Тридерм	207,31	220,80	234,30	1,26
Целестодерм-В	193,57	220,93	248,30	1,26
Бетадерм	124,15	157,92	191,70	0,90
Триакутан	174,69	189,2	203,71	1,08
Флуцинар	147,80	161,85	175,91	0,92
Кремген	165,00	179,7	194,40	1,03
Декасан	111,95	136,12	160,30	0,78
Пантенол плюс	102,00	108,9	115,80	0,62
Бепантен плюс	234,00	271,9	309,80	1,55
Рятівник	159,31	183,80	208,30	1,05
Фурацилін	79,47	104,48	129,50	0,59
Браунодин	60,33	65,76	71,20	0,37
Йодадін	114,52	138,79	163,06	0,79
Повідон-йод	137,81	162,43	187,05	0,93
Ужгород				
Неоміцин плюс	100,18	102,04	103,90	0,58
Банеоцин	200,00	236,7	273,40	1,35
Фузікутан	196,50	209,89	223,28	1,20
Синтоміцин	77,48	99,16	120,85	0,56
Левоміцетину розчин спиртовий	21,94	24,04	26,14	0,13
Тирозур	140,07	156,58	173,10	0,89
Бактробан	199,56	217,88	236,20	1,24
Сульфаргин	411,79	422,19	432,60	2,42
Аргосульфан	294,25	314,17	334,10	1,80
Стрептоцидова мазь	35,20	48,50	61,80	0,27
Стрептоцид	15,30	19,60	23,90	0,11

Продовження таблиці 2.

Торгове найменування	Мінімальна роздрібна ціна, грн	Середньозважена роздрібна ціна, грн	Максимальна роздрібна ціна, грн	Ka.s, %
Гіоксизон	109,69	117,34	125,00	0,67
Пімафукорт	284,38	311,19	338,00	1,78
Белогент	120,62	136,91	153,20	0,78
Бетазон ультра	133,62	141,81	150,00	0,81
Тридерм	213,67	228,68	243,70	1,31
Целестодерм-В	268,95	308,36	347,78	1,76
Бетадерм	124,50	166,31	208,12	0,95
Триакутан	179,30	187,6	195,90	1,07
Флуцинар	149,28	173,74	198,20	0,99
Кремген	167,05	179,51	192,00	1,02
Декасан	121,42	147,56	173,70	0,84
Пантенол плюс	103,62	110,81	118,00	0,63
Бепантен плюс	236,00	282,33	328,66	1,61
Рятівник	156,02	185,81	215,60	1,06
Фурацилін	79,47	95,78	112,10	0,54
Браунодин	62,51	62,51	62,51	0,35
Йодадін	101,26	152,40	152,40	0,72
Повідон-йод	141,30	171,63	171,63	0,89



Обговорення

Обчислення Ка.с виконали, враховуючи дані щодо середньої заробітної плати в Україні, що не є медіаною, а отже не характеризує реальну ситуацію на ринку праці в Україні. Останні дані розкиду середніх заробітних плат по регіонах (від 11 тис. грн до 21 тис. грн) свідчать, що для різних регіонів і міст МАЛЗ можна класифікувати як середньодоступні ЛЗ.

За результатами дослідження, для вдосконалення менеджменту асортиментом МАЛЗ і покращення фармацевтичної допомоги запропоновано низку заходів, що укладено як структуровану схему (рис. 2).

Ці заходи спрямовані на залучення всіх зацікавлених сторін фармацевтичного сектора охорони здоров'я до комплексного вдосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам із піодерміями. Кожен учасник процесу відіграє ключову роль у реалізації стратегії, що передбачає нормативне регулювання, інноваційний розвиток, освітні ініціативи та логістичне забезпечення:

– державні інституції: перегляд та оновлення нормативно-правової бази в галузі дерматології, зокрема клінічних протоколів, настанов та урядових програм медичних гарантій, для забезпечення доступності МАЛЗ та їхньої відповідності сучасним стандартам лікування; розробка та впровадження державних програм субсидування цін на ключові МАЛЗ для підвищення економічної доступності;

– виробники лікарських засобів: розробка інноваційних місцевих лікарських засобів, включаючи нові лікарські форми (гелі, креми, аерозолі) та модифікацію складу препаратів із додаванням ранозагоювальних і проти-запальних компонентів для підвищення терапевтичної ефективності; модернізація виробничих процесів для забезпечення якості та конкурентоспроможності МАЛЗ; співпраця з Міністерством охорони здоров'я України для впровадження механізмів цінового регулювання та субсидування;

– аптечні заклади: впровадження фармацевтичних послуг, як-от консультації щодо раціонального застосування МАЛЗ і профілактики дерматозів; організація просвітницьких заходів для споживачів, спрямованих на підвищення обізнаності про профілактику, діагностику та лікування піодермій, включаючи роз'яснення лікувального маршруту;

– заклади освіти фармацевтичного спрямування: розробка спеціалізованих освітніх програм для фармацевтів, присвячених особливостям фармацевтичної допомоги при піодерміях, раціональному застосуванню МАЛЗ та управлінню резистентністю до антибактеріальних засобів.

Крім того, усі фармацевтичні підприємства можуть долучатися до волонтерського руху, зокрема участю у створенні регіональних логістичних хабів для забезпечення безперервного постачання МАЛЗ до прифронтових зон і деокупованих територій, що сприятиме підвищенню

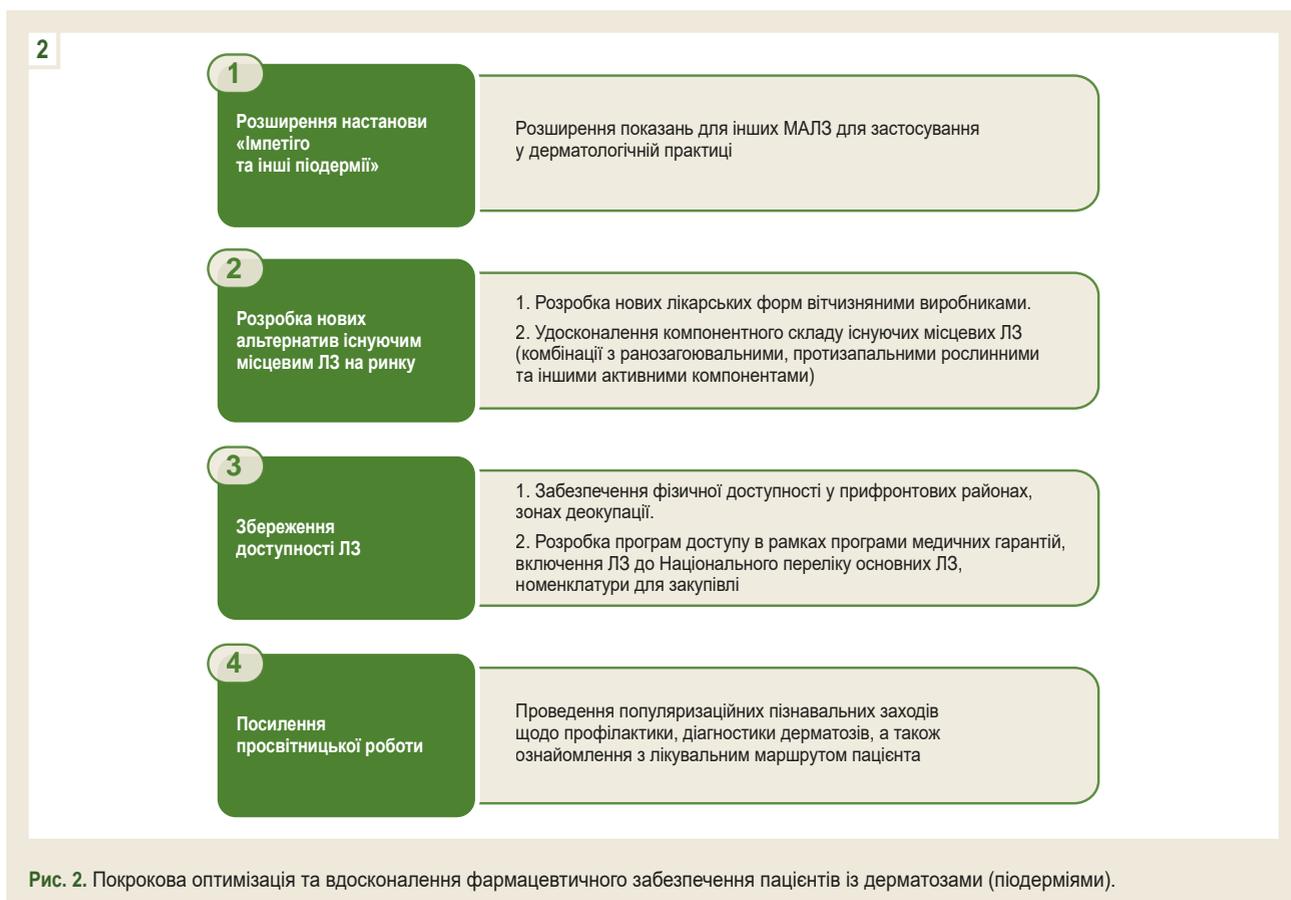


Рис. 2. Покрокова оптимізація та вдосконалення фармацевтичного забезпечення пацієнтів із дерматозами (піодерміями).

фізичної доступності ліків у регіонах, що постраждали від воєнних дій.

Ці заходи передбачають скоординовану взаємодію всіх стейкхолдерів для створення ефективної системи фармацевтичного забезпечення, що враховує сучасні виклики, зокрема воєнний контекст, і спрямована на підвищення якості медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із піддерміями.

Висновки

1. Фізична доступність МАЛЗ становить 82 % із незначними регіональними відмінностями між прифронтовими, центральними та західними містами України. Це свідчить про відновлення логістичних процесів і фармацевтичного забезпечення роздрібного сегмента українського фармацевтичного ринку.

2. Економічна доступність місцевих антибактеріальних лікарських засобів висока (всі лікарські засоби визначено до категорії високодоступних, коефіцієнт адекватності платоспроможності становить менше ніж 5 %). Втім, розрахунки ґрунтуються на середній зарплаті, що не враховує регіональні диспропорції, і це може завищувати реальну доступність.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Скупий І. М., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0009-0000-2072-7387](https://orcid.org/0009-0000-2072-7387)

Гладишева С. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4595-9445](https://orcid.org/0000-0003-4595-9445)

Information about the authors:

Skupyi I. M., Postgraduate of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Gladysheva S. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Світлана Гладишева (Svitlana Gladysheva)
gladisheva.s.a@zsmu.edu.ua

References

1. Reese AM, Haag CK, Jung E, Nauta AC, Swerlick RA, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum underrepresentation in non-dermatological literature. *Diagnosis (Berl)*. 2020;8(1):85-90. doi: [10.1515/dx-2019-0079](https://doi.org/10.1515/dx-2019-0079)
2. Hou YL, Lee CH. Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol*. 2022;158(2):202. doi: [10.1001/jamadermatol.2021.5001](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.5001)
3. Wang H, Bai Z, Shen C, Kou J, Zhu Y, Xie H, et al. The global, regional, and national patterns of change in the burden of bacterial pyoderma

from 1990 to 2019 and the forecast for the next decade. *Sci Rep*. 2025;15(1):1810. doi: [10.1038/s41598-025-85995-z](https://doi.org/10.1038/s41598-025-85995-z)

4. Narla S, Silverberg JI. The inpatient burden and comorbidities of pyoderma gangrenosum in adults in the United States. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(4):245-53. doi: [10.1007/s00403-020-02098-7](https://doi.org/10.1007/s00403-020-02098-7)
5. Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – Part II. *An Bras Dermatol*. 2021;96(6):672-87. doi: [10.1016/j.abd.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.06.003)
6. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniuc I, et al. Dermatological Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):425. doi: [10.3390/medicina56090425](https://doi.org/10.3390/medicina56090425)
7. Mate Y, Sarkar PK, Lodh C, Isore DP, Biswas U, Sarkar S. Point prevalence of canine pyoderma of *Staphylococcus aureus* origin and its management by antibiotics and Gandhaka Druti. *J Drug Res Ayurvedic Sci*. 2022;7(3):168-74. doi: [10.4103/jdras.jdras_63_22](https://doi.org/10.4103/jdras.jdras_63_22)
8. Caldarola G, Traini DO, Falco GM, Chiricozzi A, De Luca E, Mannino M, et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic hallmarks of pyoderma gangrenosum: a case series of 35 patients. *Int J Dermatol*. 2024;63(9):1185-92. doi: [10.1111/ijd.17093](https://doi.org/10.1111/ijd.17093)
9. Demchenko VO, Tkachenko NO, Demchenko VO. [Research of the current state of the market of vitamin and mineral complexes for pregnant women and information support for women during pregnancy]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* 2022;15(3):330-6. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2022.3.259188](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.259188)



Інформаційно-безпекове фармацевтичне середовище України: аналіз та класифікація об'єктів інформації на основі узгодженості думок фахівців

Н. О. Ткаченко¹A,C,E,F, С. С. Мисюра²B,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

Мета роботи – розробка та обґрунтування класифікації об'єктів інформаційно-безпекового фармацевтичного середовища (ІБФС) України за критеріями належності до зовнішнього або внутрішнього середовища та рівнем доступності (обмежений чи відкритий) на основі узгодженості думок фахівців, використовуючи коефіцієнт Жаккарда, для вдосконалення контенту Концепції фармацевтичної безпеки.

Матеріали і методи. В основі дослідження – анкетне опитування 228 фармацевтичних працівників, включаючи науково-педагогічних працівників вищих навчальних закладів фармацевтичного спрямування. Опитування здійснили онлайн у період з лютого до жовтня 2024 року з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації. Респонденти класифікували 16 типів інформації (I1–I16) за середовищем і рівнем доступу до неї. Для оцінювання узгодженості думок застосовано коефіцієнт Жаккарда, обчислення здійснено в середовищі R із пакетом Vegan. Використано методи анкетування, статистичного аналізу, кластеризації та порівняння.

Результати. Нормативно-правові документи, інформацію про освітні заклади, виконавчі органи влади, міжнародні та громадські організації переважно визначено до зовнішнього середовища з відкритим доступом (43–53 % відповідей). Інформацію про фармацевтичні компанії та персональні дані фахівців і пацієнтів класифіковано як внутрішнє середовище з обмеженим доступом, а дані про лікарські засоби належать до обох середовищ. Узгодженість думок респондентів не перевищує 50 % для більшості типів інформації, що свідчить про варіативність інтерпретацій.

Висновки. Низька узгодженість у класифікації об'єктів ІБФС, особливо персональних даних, свідчить про потребу чітких методичних орієнтирів для забезпечення інформаційної безпеки. Узгодженість у визначенні нормативних документів до зовнішнього середовища підтверджує їхній публічний характер. Винятки, як-от персональні дані пацієнтів та інформація про освітні заклади, визначають дуальну роль цих об'єктів, що потребує посилення протоколів захисту даних для підвищення довіри в системі охорони здоров'я та ефективності фармацевтичної діяльності.

Ключові слова: інформаційна безпека, інформаційні системи у фармації, фармацевтична інформація, експертний консенсус, фармацевтична безпека, цифрове здоров'я, цифрове фармацевтичне середовище, організаційне середовище.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 79-90

Information safety in Ukraine's pharmaceutical environment: analysis and classification of information objects based on expert consensus

N. O. Tkachenko, S. S. Mysiura

Aim. This study aims to develop and substantiate a classification of information objects within Ukraine's information safety pharmaceutical environment (ISPE) based on their attribution to external or internal environments and level of accessibility (restricted or open). The classification leverages expert consensus, assessed using the Jaccard similarity coefficient, to enhance the content of the Pharmaceutical Safety Concept.

Materials and methods. The study involved a survey of 228 pharmaceutical professionals, including academic staff from higher education institutions specializing in pharmacy. Conducted online from February to October 2024, the survey adhered to the ethical principles of the Helsinki Declaration. Respondents classified 16 information types (I1–I16) by environment and accessibility. The Jaccard similarity coefficient was employed to evaluate consensus, with calculations performed in R using the Vegan package. Methods included survey administration, statistical analysis, clustering, and comparative analysis.

ARTICLE INFO



UDC 615.1-028.63:004.056.5:316.952.2-057.54(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.1.340454

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):79-90

Keywords: information security, pharmacy information systems, pharmaceutical information, expert consensus, pharmaceutical safety, digital health, digital pharmaceutical environment, organizational environment.

Received: 01.10.2025 // Revised: 26.11.2025 // Accepted: 05.12.2025

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Results. Regulatory documents, information on educational institutions, executive authorities, international organizations, and professional associations were predominantly classified as external environment with open access (43–53 % of responses). Information concerning pharmaceutical companies, as well as personal data of professionals and patients, was categorized as internal environment with restricted access, while data on medicinal products spanned both environments. Consensus among respondents did not exceed 50 % for most information types, indicating significant variability in interpretations.

Conclusions. The low consensus in classifying ISPE objects, particularly personal data, underscores the need for clear methodological guidelines to ensure information security. The consistent attribution of regulatory documents to the external environment confirms their public nature. Exceptions, such as personal data of patients and information on educational institutions, highlight their dual role, necessitating strengthened data protection protocols to enhance trust in the healthcare system and improve the efficiency of pharmaceutical practice.

Keywords: information security, pharmacy information systems, pharmaceutical information, expert consensus, pharmaceutical safety, digital health, digital pharmaceutical environment, organizational environment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):79-90

У сучасних умовах цифровізації системи охорони здоров'я (ОЗ) України та її фармацевтичного сектора інформаційна безпека набуває критичного значення, оскільки фармацевтична діяльність пов'язана з обробкою чутливих даних, включаючи персональну інформацію пацієнтів, фахівців і компаній, а також нормативно-правові документи щодо господарської діяльності та інформацію про лікарські засоби (ЛЗ) [1,2]. Інформаційно-безпечове фармацевтичне середовище (ІБФС) охоплює як внутрішні процеси (наприклад, внутрішньокорпоративні дані), так і процеси зовнішньої взаємодії (наприклад, публічні реєстри, міжнародні та національні стандарти, ліцензійні вимоги тощо).

Актуальність дослідження зумовлена відсутністю чітких методичних орієнтирів для класифікації об'єктів інформації за середовищем (зовнішнє чи внутрішнє) та рівнем доступності (обмежений чи відкритий). Це призводить до варіативності інтерпретацій у фахівців, що може загрожувати якості, достовірності та доказовості інформаційних джерел, вплинути на ефективність професійної діяльності, а саме діяльності з надання фармацевтичної допомоги, а також на формування відповідального самолікування пацієнтів.

Крім того, величезний прогрес в обсязі інформації про ЛЗ, доступної для всіх медичних працівників і громадськості, створює значний виклик для фармацевтів і покладає на них більше відповідальності як спеціалістів з інформації про ЛЗ. Сьогодні фармацевти як постачальники інформації та інформаційні експерти мають надавати конкретну, об'єктивну, актуальну та неупереджену інформацію, а також бути дуже ефективними, компетентними та вмільми під час пошуку та надання цієї інформації [3].

Аналогічні виклики наведено і в зарубіжних дослідженнях, де обґрунтовано важливість якості та доступності фармацевтичної інформації. Так, польські дослідники акцентують, що evidence-based pharmacy покращує якість обслуговування, забезпечуючи надійність досліджень і практичних рекомендацій для фармацевтів і лікарів [4]. У дослідженні, що здійснене в країнах, які розвиваються, та опубліковане в РМС, показано проблеми з джерелами, доступом і якістю інформації для фармацевтів; це впливає на ухвалення рішень про ліки та доказовість терапії [3]. У контексті доступності міжнародний огляд ІМІА підкреслює необхідність балансу: повна доступ-

ність для професіоналів ОЗ (для обміну даними про ліки та рецепти) та частково обмежена для пацієнтів, щоб уникнути самолікування та зберегти довіру [5]. У дослідженні в Healthcare оцінено онлайн-джерела інформації про ліки, показано, що їхня якість впливає на доказовість для фахівців і часткову доступність для пацієнтів, рекомендовано стандарти для надійності [6]. Для управлінської ланки фармацевтичних організацій актуалізація професійної інформації також є ключовою, адже інтегровані платформи даних покращують клінічні втручання, впливаючи на господарську діяльність, якість послуг і обмін інформації між фахівцями ОЗ. В огляді, що опублікований у ВМС, акцентовано на пріоритетах для покращення якості в громадських аптеках, включаючи дані для послуг, що впливає на професійну діяльність і довіру пацієнтів [7].

Згідно з результатами наших попередніх досліджень, встановлено неоднозначність у сприйнятті суб'єктів ІБФС [8]. Тому доцільним є аналіз об'єктів інформаційного середовища для забезпечення узгодженості в системі фармацевтичної безпеки. Крім того, дослідження ІБФС фармацевтичної організації актуалізуються у контексті завдань з підвищення якості фармацевтичної допомоги, якості фармацевтичної інформації в ОЗ, збереження довіри пацієнтів та захисту професійної діяльності фармацевтів у нових цифрових реаліях.

Мета роботи

Розробка та обґрунтування класифікації об'єктів інформації в ІБФС України за критеріями належності до зовнішнього або внутрішнього середовища та рівнем доступності на основі аналізу узгодженості відповідей респондентів, використовуючи коефіцієнт подібності Жаккарда, для вдосконалення контенту Концепції фармацевтичної безпеки.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – результати анкетного опитування фармацевтичних працівників, зокрема науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування, які викладають дисципліни управлінсько-організаційного характеру та мають фармацевтичну освіту.

Дослідження передбачало кілька етапів: етап 1 – формування репрезентативної вибірки; етап 2 – збір первинних даних через опитування; етап 3 – первинний аналіз розподілу даних; етап 4 – обчислення коефіцієнта подібності Жаккарда; етап 5 – розробка класифікації об'єктів ІБФС; етап 6 – порівняльний аналіз із даними про суб'єкти ІБФС; етап 7 – обговорення результатів та формування висновків.

Під час роботи використано такі методи: анкетування представників фармацевтичної спільноти; нарративний науковий огляд для формування інформаційної бази анкети; статистичний аналіз даних (використання пакета *Vegan* у середовищі R для бінарних матриць) для оцінювання узгодженості класифікаційних суджень; порівняння, інтерпретації, візуалізації, кластеризації, узагальнення. Для оцінювання стійкості отриманих результатів у всіх підгрупах респондентів і для обчислення довірчих інтервалів застосовано бутстреп-аналіз із використанням пакета *Boot* у середовищі R. Статистичну значущість визначили за таким принципом: результати вважали достовірними, якщо 95 % довірчий інтервал не включав нульове значення.

Для характеристики генеральної сукупності фахівців у фармацевтичному секторі України сформовано ймовірнісну репрезентативну вибірку шляхом простого звичайного відбору, обсяг вибірки – 228 осіб (табл. 1).

Опитування здійснили онлайн за допомогою анкет, де респонденти класифікували 16 типів інформації (П1–П16) за середовищем (зовнішнє чи внутрішнє) та доступом (обмежений чи відкритий) з можливістю вибору кількох варіантів. Дані подано у формі бінарної матриці (1 – обрано категорію, 0 – не обрано).

Анкета включала роз'яснювальний матеріал щодо понять «інформаційна безпека», «фармацевтичний сектор ОЗ», «зовнішнє середовище», «внутрішнє середовище», «конфіденційна інформація», «інформація про фізичну особу». До процесу валідації анкети залучено науково-педагогічних працівників (НПП) кафедри організації та економіки фармації ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Дослідження здійснили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкту дослідження» з дотриманням основних її положень [9]. Анкету погоджено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 18.10.2023 р. № 8). Опитування відбулося у період з лютого до жовтня 2024 року. Матеріали, що викладені у статті, додатково розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 18.09.2025 р. № 10), порушень не виявлено.

Для оцінювання узгодженості думок застосовано коефіцієнт подібності Жаккарда [10]: $J(A,B) = |A \cap B| / |A \cup B|$, де $|A \cap B|$ – кількість спільно обраних категорій; $|A \cup B|$ – загальна кількість обраних хоча б одним респондентом.

Таблиця 1. Соціально-демографічна характеристика респондентів

Ознака	Кількість	
Вік	До 25 років	136
	Від 25 до 34 років	42
	Від 35 до 44 років	19
	Від 45 до 54 років	16
	55 років і старше	15
Посада	Науково-педагогічний працівник	39
	Менеджер фармацевтичної компанії	6
	Завідувач аптеки	29
	Фармацевт	72
	Асистент фармацевта	48
	Інше	34
Стаж роботи за фахом	До 5 років	147
	5–10 років	24
	11–15 років	17
	16–20 років	8
	Понад 20 років	32
Стать	Жіноча	207
	Чоловіча	21

том. Обчислення здійснили для кожного типу інформації окремо.

Порівняння виконали всередині кожної професійної підгрупи окремо (НПП, фармацевти, менеджери та ін.) для оцінювання внутрішньогрупової узгодженості:

– обчислення коефіцієнтів: у кожній групі обраховували індивідуальні коефіцієнти Жаккарда (J) для кожної унікальної пари респондентів;

– агрегація даних: для кожної групи отримано одне усереднене значення (J) шляхом усереднення всіх індивідуальних попарних коефіцієнтів.

Так, наприклад у групі НПП ($n = 39$) обраховували: $(39 \times 38) / 2 = 741$ – індивідуальний коефіцієнт Жаккарда.

Категорію «жодне з них» включено як окремий бінарний варіант відповіді (1 = обрано, 0 = не обрано). Оскільки лише невелика частка респондентів із вибірки ($\approx 3\text{--}4\%$) обрала цей варіант, його вплив на усереднений показник J мінімальний і суттєво не впливав на загальну оцінку внутрішньогрупової узгодженості.

Надалі класифікацію та кластеризацію об'єктів інформації здійснили за принципом максимального J , враховуючи частку виборів у разі низької узгодженості.

Результати

На початковому етапі дослідження обраховували відповіді респондентів: кількість виборів кожного варіанта класифікації (середовища) підсумували, після цього отримані дані переведено у відсоткове співвідношення (табл. 2).

Таблиця 2. Загальновибіркові результати розподілу об'єктів ІБФС, %

Тип інформації		Зовнішнє середовище		Внутрішнє середовище		Жодне з них
		обмежений доступ	відкритий доступ	обмежений доступ	відкритий доступ	
I-1	Інформація про ЛЗ та іншу фармацевтичну продукцію	25	39	17	26	3
I-2	Інформація про фармацевтичну компанію та її діяльність	21	28	33	19	5
I-3	Інформація про фізичну особу – фармацевтичного фахівця (конфіденційна інформація) професійного характеру, що характеризує належність особи до фармацевтичної спільноти і формує поле професійної відповідальності (ПІБ, диплом, сертифікат спеціалізації, місце роботи)	21	19	38	20	4
I-4	Інформація про фізичну особу – фармацевтичного фахівця (конфіденційна інформація щодо ПІБ, національності, сімейного стану, адреси проживання, місця і дати народження)	21	12	49	10	6
I-5	Інформація про фізичну особу – пацієнта / споживача ліків (конфіденційна інформація щодо стану здоров'я та його ідентифікації (ПІБ, дата і місце народження))	30	14	39	14	5
I-6	Інформація про фізичну особу – пацієнта / споживача ліків (конфіденційна інформація щодо ПІБ, національності, сімейного стану, адреси проживання, місця і дати народження, релігійних переконань)	28	11	40	12	9
I-7	Інформація про фізичну особу – лікаря (конфіденційна інформація) професійного характеру, що характеризує належність особи до медичної спільноти і формує поле професійної відповідальності (ПІБ, диплом, сертифікат спеціалізації, місце роботи)	23	28	23	23	5
I-8	Інформація про фізичну особу – лікаря (конфіденційна інформація щодо ПІБ, національності, сімейного стану, адреси проживання, місця і дати народження)	31	20	28	12	7
I-9	Інформація про фізичну особу – фахівця охорони здоров'я (конфіденційна інформація) професійного характеру, що характеризує належність особи до професійної спільноти і формує поле професійної відповідальності (ПІБ, диплом, сертифікат спеціалізації, місце роботи)	25	29	25	20	4
I-10	Нормативно-правові документи, що регулюють фармацевтичну діяльність та надання фармацевтичної допомоги	21	43	11	27	4
I-11	Нормативно-правові документи, що регулюють медичну діяльність та надання медичної допомоги	21	48	12	17	4
I-12	Інформація про освітні заклади фармацевтичного спрямування та їхню діяльність	12	53	12	19	4
I-13	Інформація про виконавчі органи влади та їх діяльність	17	50	11	14	4
I-14	Інформація про розробників цифрових технологій у фармацевтичній сфері та їхню діяльність	28	30	19	18	4
I-15	Інформація про міжнародні організації (ВООЗ, ООН, FIP) та їхню діяльність	21	48	10	14	5
I-16	Інформація про громадські організації фармацевтичного спрямування та їхню діяльність	18	48	11	16	5

Узагальнений розподіл відповідей респондентів показав, що для більшості типів інформації рівень узгодженості не перевищував 50 %. Майже односторонньо класифіковано лише нормативно-правові, освітні й інституційні відомості, які більшість учасників визначили до зовнішнього середовища з відкритим доступом (43–53 %). При зарахуванні персональних конфіденційних даних пацієнтів, лікарів і фармацевтів визначено істотну варіативність оцінок, без чіткого домінування якоїсь із позицій. Це свідчить про неоднозначність інтерпретації та необхідність чіткіших методичних орієнтирів для класифікації інформації у фармацевтичній і медичній сферах.

Тому надалі для кожного із 16 об'єктів обчислено значення коефіцієнта Жаккарда, усереднюючи результати для всіх можливих пар респондентів у межах одного об'єкта (табл. 3).

Відповідно до обчислених значень проведено процедуру класифікації інформації за середовищем. Кожен об'єкт інформації визначено до певного типу середовища за принципом максимального коефіцієнта Жаккарда (J): максимальний J визначає домінуючу групу респондентів, думка якої є найбільш узгодженою щодо конкретного об'єкта; якщо два або більше типів респондентів мають близькі значення J, то інформація може належати до кількох середовищ (це свідчить про консенсусну

Таблиця 3. Обчислення коефіцієнта Жаккарда для об'єктів ІБФС

Тип інформації	Коефіцієнт Жаккарда (J)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI _{lower})	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI _{upper})	Коефіцієнти Жаккарда (J) та 95 % довірчі інтервали (CI), обчислені з використання методу бутстреп-аналізу
Науково-педагогічні працівники				
I-1	0,437	0,345	0,502	
I-2	0,265	0,184	0,308	
I-3	0,392	0,286	0,465	
I-4	0,679	0,542	0,796	
I-5	0,479	0,409	0,519	
I-6	0,420	0,327	0,484	
I-7	0,290	0,228	0,316	
I-8	0,397	0,283	0,477	
I-9	0,315	0,236	0,361	
I-10	0,507	0,418	0,571	
I-11	0,572	0,437	0,690	
I-12	0,522	0,421	0,601	
I-13	0,642	0,505	0,770	
I-14	0,344	0,279	0,379	
I-15	0,486	0,356	0,591	
I-16	0,422	0,315	0,500	
Менеджери				
I-1	0,6	0,043	1,000	
I-2	0,2	0,000	0,377	
I-3	0,1	0,000	0,271	
I-4	0,45	0,000	0,760	
I-5	0,1	0,000	0,268	
I-6	0,1	0,000	0,250	
I-7	0,1	0,000	0,267	
I-8	0,1	0,000	0,261	
I-9	0,4	0,000	0,563	
I-10	0,2	0,000	0,380	
I-11	0,6	0,042	1,000	
I-12	0,3	0,000	0,598	
I-13	0,4	0,000	0,656	
I-14	0,2	0,000	0,390	
I-15	0,4	0,000	0,650	
I-16	0,6	0,041	1,000	

Продовження таблиці 3.

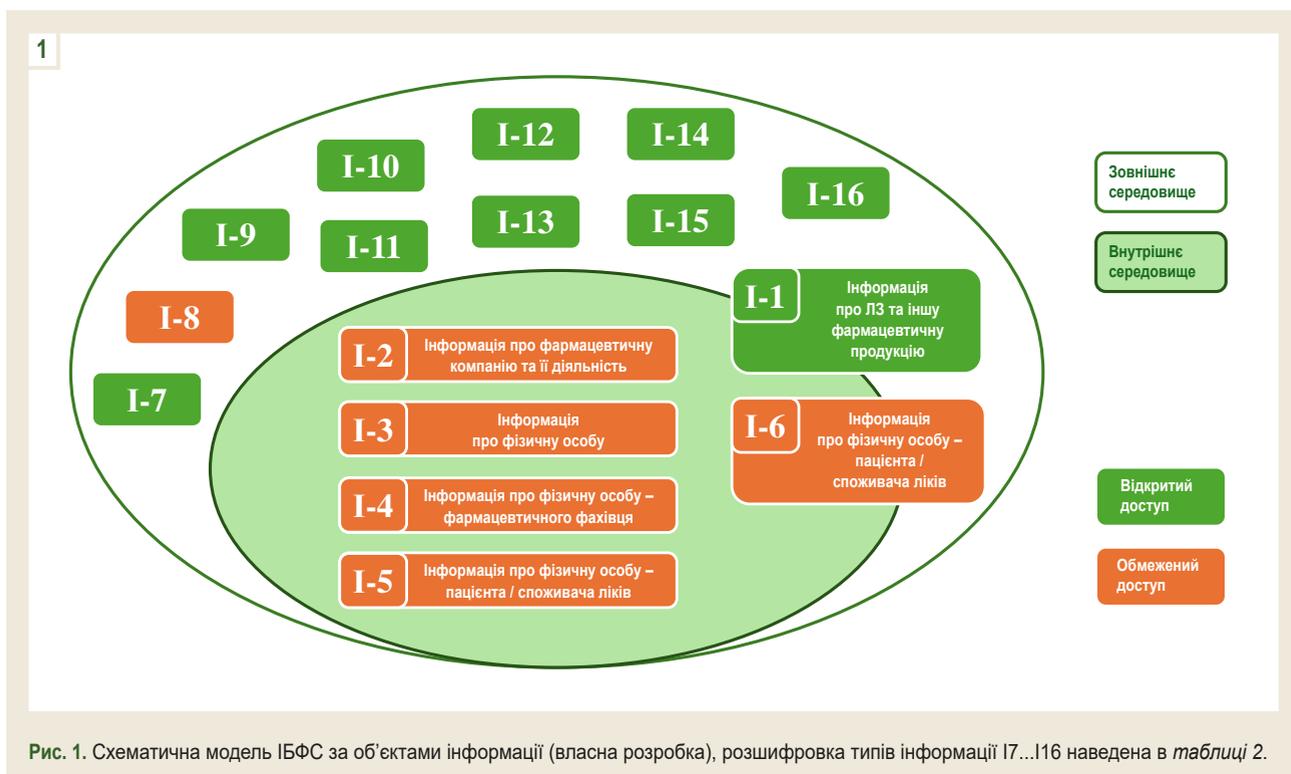
Тип інформації	Коефіцієнт Жаккарда (J)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI _{lower})	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI _{upper})	Коефіцієнти Жаккарда (J) та 95 % довірчі інтервали (CI), обчислені з використання методу бутстреп-аналізу
Завідувач аптечного закладу				
I-1	0,242	0,142	0,287	
I-2	0,306	0,137	0,416	
I-3	0,239	0,130	0,290	
I-4	0,256	0,118	0,335	
I-5	0,181	0,099	0,201	
I-6	0,254	0,137	0,316	
I-7	0,218	0,111	0,263	
I-8	0,279	0,139	0,363	
I-9	0,285	0,141	0,374	
I-10	0,225	0,138	0,257	
I-11	0,296	0,166	0,372	
I-12	0,384	0,203	0,517	
I-13	0,387	0,192	0,539	
I-14	0,270	0,146	0,332	
I-15	0,350	0,174	0,479	
I-16	0,434	0,240	0,588	
Фармацевти				
I-1	0,253	0,203	0,282	
I-2	0,240	0,188	0,270	
I-3	0,280	0,201	0,334	
I-4	0,292	0,206	0,357	
I-5	0,276	0,202	0,330	
I-6	0,276	0,196	0,335	
I-7	0,225	0,181	0,246	
I-8	0,237	0,189	0,264	
I-9	0,225	0,182	0,246	
I-10	0,282	0,208	0,336	
I-11	0,287	0,207	0,345	
I-12	0,377	0,267	0,471	
I-13	0,274	0,193	0,334	
I-14	0,234	0,182	0,263	
I-15	0,326	0,224	0,407	
I-16	0,275	0,195	0,333	

Продовження таблиці 3.

Тип інформації	Коефіцієнт Жаккарда (J)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI _{lower})	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI _{upper})	Коефіцієнти Жаккарда (J) та 95 % довірчі інтервали (CI), обчислені з використання методу бутстреп-аналізу
Асистент фармацевта				
I-1	0,301	0,220	0,353	
I-2	0,273	0,203	0,312	
I-3	0,241	0,179	0,269	
I-4	0,308	0,205	0,383	
I-5	0,264	0,187	0,307	
I-6	0,270	0,185	0,327	
I-7	0,222	0,168	0,244	
I-8	0,231	0,169	0,261	
I-9	0,240	0,186	0,262	
I-10	0,297	0,205	0,354	
I-11	0,307	0,216	0,366	
I-12	0,344	0,228	0,430	
I-13	0,340	0,239	0,415	
I-14	0,244	0,181	0,278	
I-15	0,294	0,199	0,358	
I-16	0,355	0,235	0,447	
Інші				
I-1	0,345	0,204	0,448	
I-2	0,258	0,184	0,286	
I-3	0,241	0,141	0,291	
I-4	0,411	0,236	0,551	
I-5	0,333	0,196	0,428	
I-6	0,437	0,266	0,582	
I-7	0,245	0,149	0,294	
I-8	0,362	0,186	0,496	
I-9	0,223	0,156	0,247	
I-10	0,287	0,168	0,365	
I-11	0,281	0,157	0,363	
I-12	0,323	0,170	0,433	
I-13	0,299	0,186	0,378	
I-14	0,233	0,140	0,283	
I-15	0,400	0,235	0,537	
I-16	0,321	0,172	0,429	

Таблиця 4. Класифікація інформації на основі узгодженості думок респондентів із різних груп

Вид інформації	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	I-7	I-8	I-9	I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16
Науково-педагогічні працівники																
Зовнішнє середовище / обмежений доступ	5	11	9	10	23	22	15	24	21	2	2	2	2	14	7	6
Зовнішнє середовище / відкритий доступ	23	13	4	0	0	0	18	0	13	27	33	29	35	20	30	25
Внутрішнє середовище / обмежений доступ	3	8	23	36	24	21	9	17	10	0	0	0	0	1	0	0
Внутрішнє середовище / відкритий доступ	24	19	15	0	3	0	11	1	6	23	15	20	11	14	13	20
Жодне з них	0	1	0	3	0	4	0	5	0	0	1	0	1	0	0	0
Коефіцієнт Жаккарда, J	0,437	0,265	0,392	0,679	0,479	0,420	0,290	0,397	0,315	0,507	0,572	0,522	0,642	0,344	0,486	0,422
Менеджери																
Зовнішнє середовище / обмежений доступ	0	1	2	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	2	0	0
Зовнішнє середовище / відкритий доступ	4	2	1	0	1	1	2	0	0	2	4	3	3	2	3	4
Внутрішнє середовище / обмежений доступ	0	2	1	4	2	2	1	2	3	1	0	1	2	1	2	0
Внутрішнє середовище / відкритий доступ	1	0	1	1	1	1	1	1	3	2	0	1	0	0	0	1
Жодне з них	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Коефіцієнт Жаккарда, J	0,60	0,20	0,10	0,45	0,10	0,10	0,10	0,10	0,40	0,20	0,60	0,30	0,40	0,20	0,40	0,60
Завідувачі аптечного закладу																
Зовнішнє середовище / обмежений доступ	10	5	9	8	6	9	7	7	7	9	11	4	5	10	7	5
Зовнішнє середовище / відкритий доступ	9	7	4	4	6	3	3	13	13	7	12	16	16	9	14	17
Внутрішнє середовище / обмежений доступ	11	15	10	12	7	11	6	3	3	6	2	1	3	5	2	3
Внутрішнє середовище / відкритий доступ	5	3	6	3	6	3	9	5	6	7	4	6	3	2	3	1
Жодне з них	1	2	1	2	3	4	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1
Коефіцієнт Жаккарда, J	0,242	0,306	0,239	0,256	0,181	0,254	0,218	0,279	0,285	0,225	0,296	0,384	0,387	0,270	0,350	0,434
Фармацевти																
Зовнішнє середовище / обмежений доступ	25	19	15	16	20	18	15	24	17	22	20	10	17	18	17	18
Зовнішнє середовище / відкритий доступ	29	21	19	15	15	13	25	18	23	37	35	44	32	26	37	33
Внутрішнє середовище / обмежений доступ	16	29	34	35	35	34	19	24	24	11	13	14	13	20	9	13
Внутрішнє середовище / відкритий доступ	16	15	13	8	10	12	19	12	17	15	12	10	8	11	8	8
Жодне з них	4	5	5	7	7	7	6	6	6	7	6	5	7	7	7	9
Коефіцієнт Жаккарда, J	0,253	0,24	0,28	0,292	0,276	0,276	0,225	0,237	0,225	0,282	0,287	0,377	0,274	0,234	0,326	0,275
Асистенти фармацевта																
Зовнішнє середовище / обмежений доступ	18	13	14	14	19	13	14	14	12	14	15	11	14	20	18	11
Зовнішнє середовище / відкритий доступ	24	20	15	9	9	8	16	15	17	24	25	28	28	11	25	30
Внутрішнє середовище / обмежений доступ	9	21	18	25	22	24	17	17	17	7	13	11	8	16	9	9
Внутрішнє середовище / відкритий доступ	13	6	11	10	11	11	12	9	13	14	7	7	10	13	8	7
Жодне з них	2	4	2	2	2	6	4	3	1	1	1	2	1	2	3	2
Коефіцієнт Жаккарда, J	0,301	0,273	0,241	0,308	0,264	0,270	0,222	0,231	0,240	0,297	0,307	0,344	0,340	0,244	0,294	0,355
Інші фахівці																
Зовнішнє середовище / обмежений доступ	5	7	9	7	6	8	7	6	11	9	6	4	9	14	7	7
Зовнішнє середовище / відкритий доступ	21	13	8	5	8	4	8	3	10	18	17	20	19	9	22	18
Внутрішнє середовище / обмежений доступ	6	14	15	22	18	23	14	20	9	3	4	5	6	7	5	2
Внутрішнє середовище / відкритий доступ	10	10	8	4	9	5	9	3	8	8	9	7	4	5	4	7
Жодне з них	1	0	2	3	0	1	1	5	1	2	2	3	3	3	1	2
Коефіцієнт Жаккарда, J	0,345	0,258	0,241	0,411	0,333	0,437	0,245	0,362	0,223	0,287	0,281	0,323	0,299	0,233	0,400	0,321



думку у кількох групах); якщо всі значення J низькі (немає узгодженості), то належність об'єкта визначено за принципом максимальної частки виборів серед усіх респондентів, тобто визначено до середовища, за яке проголосувала найбільша кількість респондентів.

Для оцінювання стійкості отриманих результатів застосовано бутстреп-аналіз. Цей метод показав, що отримані показники J у більшості підгруп статистично значущі, крім підгрупи менеджерів, де до уваги брали лише 3 відповіді J за 3 типами інформації (I-1; I-11; I-16).

Такий підхід дав змогу кількісно поєднати узгодженість думок респондентів і розподіл відповідей у вибірці, забезпечуючи прозору й відтворювану класифікацію інформації (табл. 4). Сформували та схематично відтворили модель ІБФС за типом фармацевтичної інформації як її об'єктом (рис. 1).

Встановлено, що інформація про ЛЗ визначена і до зовнішнього, і до внутрішнього середовища. Такий розподіл пояснюємо тим, що частина даних є відкритою і доступною для широкого кола користувачів (наприклад, офіційні реєстри ЛЗ, інструкції для медичного застосування, загальнодоступні матеріали з фармако-нагляду), а інші відомості мають обмежений характер, їх використовують лише в професійному середовищі фармацевтичних і медичних працівників (наприклад, внутрішні протоколи фармацевтичного супроводу, комерційні дані дистриб'юторів чи інформація для службового користування).

Інформація про фармацевтичну компанію та її діяльність однозначно визначена до внутрішнього середовища з обмеженим доступом. Це зумовлено тим, що такі відомості часто містять комерційну таємницю, стратегічні

плани, фінансові та інші конфіденційні дані, що не призначені для публічного розголосу.

Всю інформацію про фармацевтичного фахівця класифіковано у внутрішнє середовище з обмеженим доступом, а інформацію про пацієнта – і до внутрішнього, і до зовнішнього середовища з обмеженим доступом.

Нормативно-правові документи, а також інформацію про освітні заклади, виконавчі органи влади, розробників технологій, міжнародні та громадські організації визначено як такі, що належать до зовнішнього середовища з відкритим доступом. Це зумовлено їхнім публічним характером і необхідністю забезпечення прозорості й інформованості суспільства про правове регулювання, діяльність ключових інституцій і партнерів у галузі.

Необхідність розробки моделі ІБФС (рис. 1) обґрунтована фрагментацією інформаційних потоків у фармацевтичній сфері, що історично характерно для цього сектора ОЗ. У дослідженні вперше запропоновано систематизовану архітектуру, що класифікує інформацію за типами даних (правові, етичні, професійні, клінічні, регуляторні) та рівнем доступу (внутрішній, зовнішній обмежений, відкритий), перетворюючи розрізнені джерела на єдиний інтегрований інструмент управління фармацевтичними ризиками.

Пропонована модель ІБФС забезпечує систематизацію та класифікацію даних за типами і рівнем доступу; прозоре відображення узгодженості думок фахівців під час оцінювання інформації; підтримку ухвалення рішень щодо управління ризиками у фармацевтичній діяльності; контроль над конфіденційністю та доступом до чутливої інформації.

Загалом вона формує методологічну основу для ін-

Таблиця 5. Послідовність класифікації суб'єктів і об'єктів ІБФС за оцінками респондентів

Зовнішнє середовище	Інформація	Внутрішнє середовище	Інформація
Лікарі та інший медичний персонал	Зовнішнє середовище обмежений / відкритий доступ	Фармацевтичні фахівці	Внутрішнє середовище обмежений доступ
Пацієнти	Зовнішнє та внутрішнє середовище обмежений доступ	Заклади освіти фармацевтичного спрямування	Зовнішнє середовище відкритий доступ
Розробники цифрових технологій (фіз. особи)	Зовнішнє середовище відкритий доступ	Фармацевтичні підприємства – виробники	Внутрішнє середовище обмежений доступ
Організації – розробники цифрових технологій	Зовнішнє середовище відкритий доступ	Фармацевтичні підприємства – дистрибутори	Внутрішнє середовище обмежений доступ
Законотворчі органи влади	Зовнішнє середовище відкритий доступ	Аптечні заклади	Внутрішнє середовище обмежений доступ
Виконавчі органи влади	Зовнішнє середовище відкритий доступ	Громадські організації фармацевтичного спрямування	Зовнішнє середовище відкритий доступ
Міжнародні організації (ВООЗ, ООН, FIP)	Зовнішнє середовище відкритий доступ	–	–

теграції різнорідних даних у єдину систему, а отже дає змогу забезпечити стійкість, прозорість і проактивність системи фармацевтичної безпеки. Актуальність моделі особливо зростає в умовах тотальної цифровізації системи ОЗ, включно з фармацевтичною сферою, де пріоритетом є створення захищених, стандартизованих та інтегрованих електронних реєстрів даних. Наприклад, сучасні ініціативи щодо формування Єдиного реєстру фармацевтичних фахівців та інтеграції електронних рецептів потребують чіткої архітектури даних і уніфікованої класифікації інформації, що обґрунтовує релевантність, практичну цінність моделі ІБФС і водночас забезпечує реалізацію принципів Концепції фармацевтичної безпеки.

Обговорення

Крім визначення належності інформації до середовища та рівня доступу, зіставили класифікацію об'єктів і суб'єктів ІБФС, щоб показати логічну послідовність оцінок респондентів без використання статистичних методів (табл. 5) [8,11]. Це дало змогу встановити, чи існує логічна узгодженість у сприйнятті респондентами структури фармацевтичного середовища.

Встановлено, що респонденти послідовно розподілили суб'єкти та відповідну інформацію про них за належністю до зовнішнього або внутрішнього ІБФС за кількома важливими винятками. Ця узгодженість у сприйнятті свідчить про наявність чіткої логічної моделі в їхніх оцінках.

Найбільш помітні розбіжності та винятки у послідовній класифікації стосуються:

– персональних даних. Незважаючи на визначення пацієнтів до зовнішнього середовища, персональна інформація про них класифікована як така, що належить у тому числі й до внутрішнього середовища з обмеженим доступом. Цей виняток є критично важливим і свідчить про те, що респонденти сприймають конфіденційні дані не просто як «зовнішні», а як такі, що потребують захисту всередині системи, незалежно від джерела. Це

підтверджує усвідомлення респондентами потреби в посиленому захисті чутливої інформації;

– закладів освіти фармацевтичного спрямування. Незважаючи на те, що ці заклади визначено до внутрішнього середовища, інформація про них класифікована як така, що належить до зовнішнього середовища з відкритим доступом. Отже, респонденти сприймають цих суб'єктів ІБФС як частину «внутрішнього середовища» галузі, але водночас усвідомлюють публічний характер їхньої освітньої діяльності та необхідність її прозорості;

– громадських організацій фармацевтичного спрямування. На відміну від очікуваної послідовності, ці суб'єкти ІБФС також визначені до внутрішнього середовища, а інформація про них – до зовнішнього з відкритим доступом. Цей виняток є особливо важливим. Він може вказувати на те, що респонденти сприймають ці організації як активних учасників внутрішньогалузевих процесів (тому «внутрішнє середовище»), але при цьому їхня інформація має бути публічною, що характеризує їхній представницький характер і роль у комунікації з суспільством.

Зауважимо, що варіативність інтерпретацій, виявлена серед фахівців (коефіцієнт Жаккарда для більшості типів інформації не перевищує 50 %), є не просто статистичним фактом, а прямим індикатором ризику в практичній фармації. Ця неузгодженість у сприйнятті середовища та доступу до інформації (особливо для персональних даних пацієнтів і фахівців) може призводити до недотримання стандартів інформаційної безпеки, непередбачуваних витоків даних і, як наслідок, зниження довіри до системи ОЗ.

Крім того, визначена узгодженість у класифікації нормативно-правових та інституційних документів як зовнішнього середовища з відкритим доступом (43–53 % відповідей) підтверджує, що базове розуміння публічного характеру регуляторної функції у фармації (як сектора ОЗ) сформовано. Водночас суперечності у класифікації суб'єктів та об'єктів ІБФС (табл. 5) потребують детальнішого аналізу щодо таких аспектів:

– «Пацієнти / Персональні дані», адже класифікація пацієнтів як «зовнішнього середовища», а їхніх персо-

нальних даних як внутрішнього та зовнішнього середовища з обмеженим доступом характеризує правильне усвідомлення критичної потреби у внутрішньому захисті чутливої інформації, незалежно від того, що її джерело є зовнішнім. Отже, акцентовано на необхідності створення внутрішньокорпоративних протоколів захисту даних у фармацевтичних закладах.

– «Зклади освіти та громадські організації», адже визначення самих суб'єктів до внутрішнього середовища, а інформації про них – до зовнішнього з відкритим доступом свідчить про розуміння їхньої дуальної ролі. Вони є внутрішніми учасниками фармацевтичного сектора, але їхня діяльність має бути публічною та прозорою. Це є важливим орієнтиром під час розроблення вимог до публічної звітності таких структур.

Сформована модель ІБФС (рис. 1) з класифікацією її об'єктів є важливим елементом для реалізації та вдосконалення Концепції фармацевтичної безпеки [1], оскільки закладає методологічну основу для управління інформаційними ризиками у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я.

Так, згідно з Концепцією фармацевтичної безпеки, усі рішення, пов'язані з обігом ЛЗ (від виробництва до відпуску), мають ґрунтуватися на достовірній та актуальній інформації. Якщо ця інформація не буде чітко класифікована та захищена відповідно до її середовища, виникає ризик використання недостовірних джерел або витоку службових даних, що прямо підриває доказову базу для фармацевтичної практики та створює загрозу для здоров'я пацієнтів.

Те, що інформація про пацієнта визначена до внутрішнього та зовнішнього середовища з обмеженим доступом, є критично важливим. Це показує усвідомлення фахівцями необхідності посиленого внутрішнього захисту чутливої медичної інформації, незважаючи на те, що вона походить від «зовнішнього» суб'єкта (пацієнта). Втрата конфіденційності призводить до втрати довіри пацієнтів і професійної спільноти, унеможлиблюючи ефективну реалізацію будь-яких заходів безпеки та нагляду.

Фармацевтична безпека ґрунтується на чіткому дотриманні законів і прозорості дій регуляторних органів. Класифікація нормативно-правових документів, інформації про державні та освітні установи як зовнішньої / відкритої прямо підтверджує цей принцип, а публічний характер цих даних є гарантом того, що всі учасники ринку (від виробників до пацієнтів) мають доступ до єдиних, обов'язкових правил, що регламентують безпеку. Чітка та відкрита класифікація цих об'єктів забезпечує правову передбачуваність і прозорість усієї системи фармацевтичної безпеки, що є основою для ефективного державного контролю та саморегулювання галузі.

Отже, класифікація об'єктів інформації – необхідний перший крок до визначення інформаційних меж і розроблення захисних механізмів, що є невід'ємною складовою сучасної Концепції фармацевтичної безпеки.

Разом із тим, у роботі існують певні обмеження. Незважаючи на достатній загальний обсяг вибірки

($n = 228$), її структура потребує обережного аналізу під час інтерпретації результатів. Так, чимала частка жінок (91 %) і молодих фахівців віком до 25 років (60 %) може характеризувати реальну демографічну структуру первинної ланки фармацевтичної допомоги в Україні, де переважають саме ці групи осіб. Тому отримані результати слід інтерпретувати з обережністю щодо інших груп, визначених за віком і статтю. Можливо, така ситуація зумовлена і війною в Україні та певною мірою пояснює кадрові проблеми у роздрібному сегменті фармацевтичного ринку. Зауважимо, що у вибірці було лише шість менеджерів, і це зумовлює низьку статистичну потужність для цієї підгрупи. Для оцінювання стійкості результатів проведено бутстреп-аналіз коефіцієнтів Жаккарда. Встановлено, що лише окремі індикатори (I-1, I-11, I-16) мали статистично значущі результати ($J \approx 0,6$, 95 % CI: 0.04–1.00), а більшість мали широкі довірчі інтервали (95 % CI: 0.000–1.000) без вірогідних відмінностей. Це підтверджує високу варіабельність оцінок і необхідність подальшої валідації результатів на більшій кількості управлінських респондентів.

Оскільки категорія «жодне з них» могла потенційно впливати на оцінку узгодженості у невеликих підгрупах, під час наступних аналізів можна перевірити результати без цієї категорії, щоб оцінити її вплив на загальний рівень J.

Висновки

1. Аналіз думок фахівців за допомогою коефіцієнта Жаккарда показав: для більшості типів інформації (особливо персональних даних пацієнтів, фармацевтів і лікарів) рівень узгодженості не перевищує 50 %. Це свідчить про варіативність інтерпретацій і необхідність чітких методичних орієнтирів для забезпечення інформаційної безпеки у фармацевтичному секторі. Тому визначено істотні ризики для практичної фармації: потенційні витoki конфіденційної інформації, порушення стандартів безпеки даних і зменшення довіри пацієнтів через непослідовне поводження з чутливими даними, що може призвести до юридичних проблем і неефективної професійної діяльності. Водночас визнання цієї проблеми сприяє розробленню уніфікованих протоколів, що підвищать ефективність фармацевтичної допомоги та забезпечать доказовість рішень.

2. Нормативно-правові документи, інформацію про освітні заклади, виконавчі органи влади, міжнародні та громадські організації переважно визначено до зовнішнього середовища з відкритим доступом (43–53 % відповідей), що підкреслює їхній публічний характер і роль у забезпеченні прозорості та інформованості суспільства. Для фармацевтичних організацій це сприяє полегшенню доступу до актуальних регуляторних матеріалів для швидкого впровадження стандартів, покращенню професійної компетентності фармацевтів і посиленню відповідального самолікування пацієнтів через об'єктивну інформацію. При цьому є мінімальні ризики, які включають потенційну переважаність інформацією,

якщо не буде ефективних інструментів фільтрації, що може ускладнити оперативне ухвалення рішень.

3. Інформація про фармацевтичні компанії, персональні дані фахівців ОЗ і пацієнтів класифіковано до внутрішнього середовища з обмеженим доступом, а дані про ЛЗ і пацієнтів можуть належати і до внутрішнього, і до зовнішнього середовища; це характеризує баланс між професійним використанням і захистом конфіденційності. Для фармацевтичних організацій це може сприяти посиленню захисту чутливих даних, а отже збереженню довіри пацієнтів, зменшенню ризиків несанкціонованого використання інформації та покращенню якості фармацевтичної допомоги через контрольований обмін даними. Однак ризики включають ускладнення доступу для фахівців, що може сповільнити процеси ухвалення рішень у критичних ситуаціях, а також потенційну ізоляцію інформації, що перешкоджає інтеграції з зовнішніми системами ОЗ.

4. Порівняння класифікації суб'єктів та об'єктів ІБФС показало загальну логічну послідовність, але з винятками, як-от персональні дані пацієнтів (зовнішні суб'єкти, але внутрішній захист) та освітні / громадські організації (внутрішні суб'єкти, але зовнішня інформація). Це підтверджує дуальну роль цих елементів, потребу в посиленні протоколів захисту для підвищення довіри в системі охорони здоров'я та може сприяти створенню фармацевтичними організаціями гібридних моделей управління даними, що оптимізують баланс між прозорістю та конфіденційністю. Це, своєю чергою, буде сприяти ефективнішому обміну знаннями між фахівцями та підвищенню якості фармацевтичних послуг. Суперечності в інтерпретації можуть призвести до помилок у класифікації даних і зниження ефективності фармацевтичної діяльності через неузгодженість у командній роботі.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяка

Автори статті висловлюють вдячність Збройним Силам України за можливість працювати, здійснювати дослідження та публікувати їхні результати.

Для перевірки граматики, стилістичної корекції та забезпечення чіткості тексту статті використано інструмент ШІ Grok, розроблений xAI.

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](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Мисиюра С. С., аспірант каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0009-0002-2127-4994](https://orcid.org/0009-0002-2127-4994)

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.

Mysiura S. S., Postgraduate Student of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Наталія Ткаченко (Natalia Tkachenko)
tkachenkonat2@gmail.com

References

- Hromovyyk BP, Pankevych OB. [The role and place of pharmaceutical security in the national security system]. *The 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, Mysiura SS. [Expert assessment of the quality of pharmaceutical information in the area of patient safety and pharmaceutical safety]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2024;(5):3-25. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.5.24.01](https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.01)
- Fathelrahman AI. Issues on source, access, extent, and quality of information available among pharmacists and pharmacy personnel to practice effectively. In: *Social and Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries*. Elsevier; 2018. p. 363-83. Available from: [10.1016/B978-0-12-811228-1.00022-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811228-1.00022-4)
- Ratajczak P, Jacieczko B, Kędzióra B, Kopciuch D, Paczkowska A, Zaprutko T, et al. The impact of Evidence-Based Pharmacy on the quality of pharmaceutical care: A survey study. *PLoS One*. 2025;20(8):e0329016. doi: [10.1371/journal.pone.0329016](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329016)
- Hjermitslev C, Monkman H, Adler-Milstein J, Schmidt T, Nøhr C, Eriksen J. Citizens' Options When Accessing and Sharing Health Information – An International Survey of IMIA Member Countries. *Yearb Med Inform*. 2024;33(1):292-8. doi: [10.1055/s-0044-1800760](https://doi.org/10.1055/s-0044-1800760)
- Jia X, Pang Y, Liu LS. Online Health Information Seeking Behavior: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1740. doi: [10.3390/healthcare9121740](https://doi.org/10.3390/healthcare9121740)
- Hindi A, Schafheutle EI, Campbell SM. What are the priorities for improving quality for community pharmacy professional services? Nominal group technique discussions with multiple stakeholders. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):1594. doi: [10.1186/s12913-024-11869-1](https://doi.org/10.1186/s12913-024-11869-1)
- Tkachenko NO, Mysiura SS. [Research of the information security environment of pharmaceutical organizations in the context of the transformation of pharmaceutical practice]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(2):174-85. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2025.2.328340](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.328340)
- International ethical guidelines for health-related research involving humans. 4th ed. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2017. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Jaccard similarity [Internet]. Ultipa.com. [cited 2025 Sep 19]. Available from: <https://www.ultipa.com/docs/graph-analytics-algorithms/jaccard-similarity>
- Lupan IV. Intelektualnyi analiz danykh Data Mining. Kropyvnytskyi, Ukraine: FOP Piskova MA; 2022. Available from: <https://dspace.cusu.edu.ua/handle/123456789/4278>



Комплексні маркетингові дослідження світового фармацевтичного ринку лікарських засобів для менеджменту онкопатологій передміхурової залози та оцінювання прогнозу ринкового потенціалу для вітчизняних виробників

I. В. Бушуєва¹, М. В. Парченко²

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

Зважаючи на високу захворюваність на рак передміхурової залози (РПЗ) в Україні, критично важливим є дослідження стану фармацевтичної допомоги для забезпечення належного та ефективного менеджменту захворювання. Аналіз розподілу 47 препаратів (за МНН) за країнами походження, включаючи таких лідерів, як Індія (29,8 %), Німеччина (19,1 %) та Україна (12,8 %), свідчить про нерівномірність географічного впливу та різноманітність типів препаратів – від оригінальних до генеричних. Динаміка цін, що зросли на 2–6 % у 2025 році порівняно з попередніми роками, обґрунтована впливом інфляції та інших факторів. Такий контекст підкреслює доцільність комплексного вивчення фармацевтичного ринку для підтримки вітчизняних виробників і забезпечення доступності терапії.

Мета роботи – маркетинговий аналіз препаратів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України станом на квітень – серпень 2025 року, які застосовують під час лікування РПЗ, з оцінюванням номенклатури, походження, форм випуску, аналізом кореляції ціни та фармакоеконімічних аспектів.

Матеріали і методи. Дослідження базується на даних Державного реєстру лікарських засобів України, інформації з вебресурсів Compendium, apteka911.ua, Tabletki.ua та інших сайтів-агрегаторів, а також уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України, міжнародних настанов Європейської асоціації урологів та Національної комплексної онкологічної мережі. Застосовано методи інформаційного пошуку, порівняльного, аналітичного та маркетингового аналізу, кореляційний, здійснили фармакоеконімічне оцінювання. Для фармакоеконімічного аналізу (метод «ефективність – вартість» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) та під час застосування методу мінімізації вартості (Cost-Minimization Analysis, CMA) враховували ціни в аптечних мережах на квітень – серпень 2025 року і дані програми реімбурсації.

Результати. Аналіз 47 онкологічних препаратів для лікування РПЗ станом на серпень 2025 року виявив лідерство Індії (29,8 %, 14 генериків), Німеччини (19,1 %, 9 оригінальних і генериків) та України (12,8 %, 6 генериків). Загалом 68,0 % препаратів – генерики, 32,0 % – оригінальні, переважно з Великої Британії та США (по 6,4 % відповідно, по 3 препарати). Встановлено, що у досліджуваній період ціни зросли на 2–6 % у 2025 році порівняно з 2024 роком.

Висновки. Дослідження підтвердило домінування генериків (68,0 %) на ринку РПЗ у 2025 році; лідер – Індія (29,8 %), але Україні також належить чимала частка (12,8 %), що підвищує доступність. Німеччина (19,1 %), Велика Британія та США (по 6,4 %) постають оригінальні препарати, але їхня висока вартість потребує субсидування. Зростання цін на 2–6 % підтверджує важливість локального виробництва в Україні, де зареєстровано майже 1,19 млн онкохворих.

Ключові слова: рак передміхурової залози, протипухлинні препарати, фармацевтичний ринок, маркетингові дослідження, асортиментний аналіз, структурний аналіз, фармакоеконімічне оцінювання, ринковий потенціал, фармацевтична допомога.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 91-102

Comprehensive marketing research of the global pharmaceutical market of drugs for the management of prostate cancer pathologies and assessment of the market potential forecast for domestic manufacturers

I. V. Bushuieva, M. V. Parchenko

Given the significant incidence of prostate cancer (PC) among Ukrainian men, it is critical to study the state of pharmaceutical support to ensure proper and effective disease management. The analysis of the distribution of 47 drugs by countries of origin, including leaders such

ARTICLE INFO



UDC 615.277.3:616.65-006.6]:339.13.021(15):339.13-047.72(477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.337874](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.337874)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):91-102

Keywords: prostate cancer, antitumor drugs, pharmaceutical market, marketing studies, assortment analysis, structural analysis, pharmacoeconomic evaluation, market potential, pharmaceutical assistance.

Received: 22.08.2025 // Revised: 17.10.2025 // Accepted: 28.10.2025

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

as India (29.8 %), Germany (19.1 %) and Ukraine (12.8 %), indicates the uneven geographical impact and variety of types of drugs – from original to generic. The dynamics of prices, which increased by 2–6 % in 2025 compared to previous years, reflect the impact of inflation and imported factors. This context emphasizes the need for a comprehensive study of the pharmaceutical market to support domestic producers and to ensure the availability of therapy.

The aim of the study was to carry out a marketing analysis of drugs registered in the pharmaceutical market of Ukraine as of April – August 2025, which are used for the management of PC, with the subsequent assessment of nomenclature, origin, forms of release, price correlation and pharmacoeconomic aspects.

Materials and methods. The study is based on the State Register of Medicines of Ukraine, the National Cancer Register, information from the web resources [Compendium](#), [apteka911.ua](#), [Tabletki.ua](#) and other sites-aggregators, as well as the unified clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine and the International Instruction of the European Association of Urology and National Comprehensive Cancer Network. Methods of information search, comparative, analytical and marketing analysis, correlation, pharmacoeconomic analysis have been applied. To conduct pharmacoeconomic analysis (Cost-Effectiveness Analysis method, Cost-Minimization Analysis method), prices in pharmacy chains for the period April – August 2025 and reimbursement program data were taken into account.

Results. Analysis of 47 oncological drugs for the treatment of PC as of August 2025 revealed India's leadership (29.8 %, 14 generics), Germany (19.1 %, 9 original and generics) and Ukraine (12.8 %, 6 generics). In total, 68.0 % of drugs are generics, 32.0 % are original, mainly from the United Kingdom and the United States (6.4 %, 3 drugs). Prices increased by 2–6 % in 2025 compared to 2024.

Conclusions. The study confirmed the dominance of generics (68 %) in the PC market in 2025, with India leadership (29.8 %) and a significant contribution of Ukraine (12.8 %), which increases availability. Germany (19.1 %), the United Kingdom and the United States (6.4 %) provide original drugs, but their high cost requires subsidizing. The rise in prices by 2–6 % emphasizes the importance of local production in Ukraine, where 1.19 million cancer patients are registered. EAU and NCCN support the use of analyzed drugs, which indicates their clinical relevance.

Keywords: prostate cancer, antitumor drugs, pharmaceutical market, marketing studies, assortment analysis, structural analysis, pharmacoeconomic evaluation, market potential, pharmaceutical assistance.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):91-102

Через високу захворюваність на рак передміхурової залози (РПЗ) в Україні необхідно досліджувати стан фармацевтичної допомоги для ефективного менеджменту цього захворювання.

Статистика захворюваності на рак в Україні свідчить про високу поширеність онкопатологій [1,2,3]. На початок 2022 року в нашій державі на обліку перебували 1 млн 187,6 тис. пацієнтів із онкологічними захворюваннями. У 2021 році зафіксовано 138 509 нових випадків раку, із них 12,4 % у чоловіків припадало на РПЗ [4,5,6]. Статистика Національного канцер-реєстру свідчить, що кількість зафіксованих діагнозів раку простати у період 2019–2023 рр. становить 28 230 випадків (2022 рік – 6806 випадків, 2023 рік – 7544 випадки). При цьому кількість смертей становила 2553 і 2501 випадок відповідно, тобто третина хворих [7,8]. Зауважимо, що точних даних за 2025 рік поки що немає.

Ці цифри свідчать про збільшення захворюваності та потребу в профілактиці, ранній діагностиці та лікуванні. Станом на серпень 2025 року ринок онкологічних препаратів для лікування РПЗ зазнав значних змін, що зумовлені глобальною конкуренцією, розвитком генеричних ліків і регіональними особливостями виробництва.

Мета роботи

Маркетинговий аналіз препаратів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України станом на квітень – серпень 2025 року, які застосовують під час лікування РПЗ, з оцінюванням номенклатури, походження, форм випуску, аналізом кореляції ціни та фармакоекономічних аспектів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження базується на даних Державного реєстру лікарських засобів (ЛЗ) України, інформації з вебресурсів [Compendium](#), [apteka911.ua](#), [Tabletki.ua](#) та інших сайтів-агрегаторів, а також уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України, міжнародних настанов Європейської асоціації урології (European Association of Urology, EAU) та Національної комплексної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Зауважимо, що EAU та NCCN – провідні організації, що розробляють клінічні настанови для діагностики, лікування та управління РПЗ.

Застосовано методи інформаційного пошуку, порівняльного, аналітичного та маркетингового аналізу, кореляційний, виконано фармакоекономічне оцінювання. Для фармакоекономічного аналізу (метод «ефективність – вартість» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) та під час застосування методу мінімізації вартості (Cost-Minimization Analysis, CMA) враховували ціни в аптечних мережах на квітень – серпень 2025 року і дані програми реімбурсації [9,10,11]. Фармакоекономічне оцінювання за методом «ефективність – вартість» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) [12] передбачає порівняння витрат на лікування різними препаратами з їхньою клінічною ефективністю, вираженою через певний показник результату (наприклад, роки збереженого життя (LYG) або якісно скориговані роки життя (QALY)). Фармакоекономічний аналіз за методом мінімізації вартості (Cost-Minimization Analysis, CMA) виконують для порівняння витрат на різні методи лікування або препарати за умови їхньої еквівалентної клінічної ефективності та безпеки. Для РПЗ цей

1А

Локалізація ЗН	Особи кількість	Чоловіки кількість	Жінки кількість
всі	398440	167299	231141
всі за винятком немеланомних ЗН шкіри	344889	145009	199880
грудна залоза	59153	402	58751
немеланомні ЗН шкіри	53551	22290	31261
передміхурова залоза	28230	28230	-
тіло матки	26572	-	26572
ободова кишка	25563	12366	13197
пряма кишка	22546	12042	10504
трахея, бронх, легеня	19304	14352	4952
нирка	14993	8418	6575
сечовий міхур	13867	11212	2655
щитоподібна залоза	13161	2499	10662
шийка матки	13093	-	13093
шлунок	12560	7470	5090
меланома шкіри	11263	4680	6583
яєчник	10819	-	10819
лейкемії	8705	4566	4139
неходжкінські лімфоми	6837	3423	3414
підшлункова залоза	5888	2940	2948

Рис. 1А. Кількість зареєстрованих випадків злоякісних новоутворень за локалізацією та статтю в Україні (2019–2023 рр.).

1Б

Нозологічна структура 5-річних контингентів хворих на ЗН, %

Чоловіки



Рис. 1Б. Нозологічна структура злоякісних новоутворень серед чоловіків в Україні (п'ятирічні контингенти, %; за даними [12,13], дата звернення 15.08.2025 р.).

метод доречний, якщо припустити, що певні препарати мають однакову ефективність щодо зниження рівня про-стат-специфічного антигена, стабілізації захворювання чи досягнення безрецидивної виживаності.

Загалом дослідження здійснили за алгоритмом: збір даних, аналіз ринку, фармакоекономічне оцінювання, SWOT-аналіз. Дані систематизовано та наведено у таблицях і на рисунках.

Результати

На підставі даних, наведених у Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 25, 2024 року «Рак в Україні 2022–2023» [12], отримано статистичні дані щодо кількості осіб, які захворіли на злоякісні новоутворення (ЗН) та перебували на обліку в онкологічних закладах України протягом п'ятирічного періоду (з 2019 до 2023 року) з деталізацією за локалізацією пухлини та статтю пацієнта.

За період 2019–2023 років на обліку перебували 28 230 чоловіків із діагнозом РПЗ. Його частка значно перевищує інші поширені локалізації: немеланомні ЗН шкіри (22 290 випадків, 13,3 %) та рак трахеї, бронхів, легень (14 352 випадки, 8,6 %). Ці дані підтверджують поширеність РПЗ у чоловіків в Україні та обґрунтовують нагальність досліджень для оптимізації діагностики та лікування таких пацієнтів (рис. 1А).

Нозологічна структура візуалізує відсоткову частку різних ЗН у загальній структурі онкологічних захворювань, що виявлені в чоловіків, котрі перебували на обліку протягом п'ятирічного періоду. РПЗ посідає перше місце у переліку онкологічних захворювань, діагностованих у чоловіків, становлячи 16,9 % від усіх випадків. Ці високі відсоткові показники підтверджують провідну роль РПЗ серед онкологічних захворювань у чоловіків в Україні та свідчать про його високу поширеність і важливість у контексті громадського здоров'я (рис. 1Б).

З огляду на актуальність проблеми РПЗ і зростання потреби в ефективних фармацевтичних терапевтичних опціях, наступний етап нашого дослідження передбачав поглиблений аналіз фармацевтичного ринку ЛЗ для менеджменту онкологічних патологій передміхурової залози. Цей аналіз дасть змогу оцінити поточну кон'юнктуру ринку, виявити ключові тенденції, визначити асортиментну та цінову структуру (табл. 1), а також спрогнозувати маркетингові можливості та перспективи для вітчизняних виробників у цьому стратегічно важливому сегменті.

Деталізація даних, наведених у таблиці 1, дала змогу здійснити структурний аналіз країн світу за ознакою виробництва онкологічних препаратів для лікування РПЗ (за часткою препаратів, %). Згідно з отриманими даними, Індія є лідером за обома показниками: вона виробляє 14

Таблиця 1. Структура асортименту, цінова динаміка, кореляційні коефіцієнти лікарських засобів для менеджменту онкологічних патологій передміхурової залози на фармацевтичному ринку України (квітень – серпень 2025 р.) [13]

Назва препарату	Країна і фірма-виробник	Форма випуску	Добова доза	Ціна упаковки, грн (квітень 2025)	Ціна добової дози, грн	Оновлена ціна, грн (серпень 2025 р.)	Зміна (кореляція цін за період), %	Примітки
Аводарт (Dutasteride)	Велика Британія, GlaxoSmith-Kline	Капсули 0,5 мг, 30 шт.	0,5 мг (1 капсула)	~1100	~36,67	1100	0,00	Ціна стабільна, перевірено на tabletki.ua
Аденостерид – Здоров'я (Finasteride)	Україна, Здоров'я	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~300	~10,00	320	6,67	Зростання через інфляцію
Андрокур® (Suroterone)	Німеччина, Bayer	Таблетки 50 мг, 50 шт.	100–150 мг (2–3 таблетки)	~2500	~100–150	2600	4,00	Незначне зростання, перевірено на arteka911.ua
Андрокур® Депо (Suroterone)	Німеччина, Bayer	Розчин для ін'єкцій 300 мг, 3 мл	300 мг 1 раз на 10–14 днів	~3500 (3 ампули)	~35–50 (за день курсу)	3600	2,86	Ціна стабільна, перевірено на arteka911.ua
Андрофарм (Suroterone)	Україна, Фармак	Таблетки 50 мг, 50 шт.	100–150 мг (2–3 таблетки)	~2000	~80–120	2100	5,00	Зростання через інфляцію
Апо-Флутамід (Flutamide)	Канада, Apotex	Таблетки 250 мг, 100 шт.	750 мг (3 таблетки)	~4000	~120	4200	5,00	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Бікалан (Bicalutamide)	Індія, Sun Pharmaceutical	Таблетки 50 мг, 28 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~1500	~53,57–160,71	1500	0,00	Ціна стабільна, перевірено на tabletki.ua
Бікалутамід Гріндекс (Bicalutamide)	Латвія, Grindeks	Таблетки 50 мг, 28 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~1600	~57,14–171,43	1650	3,13	Незначне зростання
Бікалутамід-Тева (Bicalutamide)	Ізраїль, Teva	Таблетки 50 мг, 28 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~1700	~60,71–182,14	1750	2,94	Зростання через бренд Teva
Бікалутера (Bicalutamide)	Індія, Hetero Labs	Таблетки 50 мг, 28 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~1400	~50,00–150,00	1450	–3,33	Зниження через конкуренцію генериків
Бікулід (Bicalutamide)	Індія, Cipla	Таблетки 50 мг, 28 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~1500	~53,57–160,71	1500	0,00	Ціна стабільна, перевірено на arteka911.ua
Бусерин Депо (Buserelin)	Німеччина, Medac	Розчин для ін'єкцій 3,75 мг, 1 фл.	3,75 мг 1 раз на місяць	~5000	~166,67 (за день курсу)	5200	4,00	Зростання через інфляцію
Декапептил (Triptorelin)	Німеччина, Ferring	Розчин для ін'єкцій 0,1 мг, 7 шприців	0,1 мг щоденно	~3000	~428,57	3100	3,33	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Декапептил Депо (Triptorelin)	Німеччина, Ferring	Розчин для ін'єкцій 3,75 мг, 1 фл.	3,75 мг 1 раз на місяць	~6000	~200,00 (за день курсу)	6200	3,33	Зростання, перевірено на arteka911.ua
Диферелін (Triptorelin)	Франція, Ipsen	Розчин для ін'єкцій 3,75 мг, 1 фл.	3,75 мг 1 раз на місяць	~6500	~216,67 (за день курсу)	6700	3,08	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Елігард 22,5 мг (Leuprorelin)	США, Tolmar	Розчин для ін'єкцій 22,5 мг, 1 шприц	22,5 мг 1 раз на 3 місяці	~12000	~133,33 (за день курсу)	12 500	4,17	Зростання через імпорт
Естрадурин (Polyestradiol phosphate)	Швеція, Pfizer	Розчин для ін'єкцій 80 мг, 1 фл.	80 мг 1 раз на місяць	~4000	~133,33 (за день курсу)	4000	0,00	Умовна ціна, обмежена доступність
Естрацит (Estramustine)	США, Pfizer	Капсули 140 мг, 100 шт.	280–560 мг (2–4 капсули)	~10000	~200–400	10 000	0,00	Умовна ціна, рідко доступний

Продовження табл. 1.

Назва препарату	Країна і фірма-виробник	Форма випуску	Добова доза	Ціна упаковки, грн (квітень 2025)	Ціна добової дози, грн	Оновлена ціна, грн (серпень 2025 р.)	Зміна (кореляція цін за період), %	Примітки
Золадек (Gosereline)	Велико-британія, AstraZeneca	Імплантат 3,6 мг, 1 шприц	3,6 мг 1 раз на місяць	~6000	~200,00 (за день курсу)	6200	3,33	Зростання, перевірено на apteka911.ua
Калумід (Bicalutamide)	Індія, Cipla	Таблетки 50 мг, 30 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~1600	~53,33–160,00	1600	0,00	Ціна стабільна, перевірено на tabletki.ua
Касодек (Bicalutamide)	Велико-британія, AstraZeneca	Таблетки 50 мг, 28 шт.	50–150 мг (1–3 таблетки)	~2000	~71,43–214,29	2100	5,00	Зростання через бренд AstraZeneca
Люкрин Дено (Leuprorelin)	Японія, Takeda	Розчин для ін'єкцій 3,75 мг, 1 фл.	3,75 мг 1 раз на місяць	~5500	~183,33 (за день курсу)	5700	3,64	Зростання, перевірено на apteka911.ua
Люп्राйд Дено (Leuprorelin)	Індія, Sun Pharmaceutical	Розчин для ін'єкцій 3,75 мг, 1 фл.	3,75 мг 1 раз на місяць	~5000	~166,67 (за день курсу)	5200	4,00	Зростання через інфляцію
Пенестер (Finasteride)	Чехія, Pliva	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~350	~11,67	360	2,86	Незначне зростання.
Перміксон (Serenoa repens)	Франція, Pierre Fabre	Капсули 160 мг, 30 шт.	320 мг (2 капсули)	~800	~53,33	820	2,50	Зростання через інфляцію
Проскар® (Finasteride)	США, Merck	Таблетки 5 мг, 28 шт.	5 мг (1 таблетка)	~600	~21,43	620	3,33	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Простакур (Serenoa repens)	Україна, Здоров'я	Капсули 160 мг, 30 шт.	320 мг (2 капсули)	~700	~46,67	720	2,86	Зростання через інфляцію
Простамол® Уно (Serenoa repens)	Німеччина, Berlin-Chemie	Капсули 320 мг, 30 шт.	320 мг (1 капсула)	~900	~30,00	920	2,22	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Простаплант (Serenoa repens)	Німеччина, Dr. Willmar Schwabe	Капсули 320 мг, 30 шт.	320 мг (1 капсула)	~850	~28,33	870	2,35	Зростання через інфляцію
Простерид (Finasteride)	Індія, Cipla	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~320	~10,67	330	3,13	Зростання, перевірено на apteka911.ua
Простол Євро (Serenoa repens)	Індія, Micro Labs	Капсули 320 мг, 30 шт.	320 мг (1 капсула)	~750	~25,00	770	2,67	Зростання через інфляцію
Супрефакт™ Дено (Buserelin)	Німеччина, Sanofi	Імплантат 6,3 мг, 1 шприц	6,3 мг 1 раз на 2 місяці	~8000	~133,33 (за день курсу)	8200	2,50	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Фінаст (Finasteride)	Індія, Dr. Reddy's	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~340	~11,33	350	2,94	Зростання через інфляцію
Фінастерид Оріон (Finasteride)	Фінляндія, Orion	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~400	~13,33	420	5,00	Зростання через імпорт
Фінастерид (Finasteride)	Індія, Hetero Labs	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~300	~10,00	320	6,67	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Фінпрос (Finasteride)	Індія, Kusum Healthcare	Таблетки 5 мг, 30 шт.	5 мг (1 таблетка)	~310	~10,33	330	6,45	Зростання через інфляцію
Фірмагон (Degarelix)	Італія, Ferring	Розчин для ін'єкцій 80 мг, 2 фл.	240 мг (початкова), 80 мг підтримувальна	~10 000 (2 фл.)	~333,33 (за день курсу)	10 500	5,00	Зростання через імпорт
Флулем (Flutamide)	Індія, Cipla	Таблетки 250 мг, 30 шт.	750 мг (3 таблетки)	~1200	~120,00	1250	4,17	Зростання, перевірено на tabletki.ua

Продовження табл. 1.

Назва препарату	Країна і фірма-виробник	Форма випуску	Добова доза	Ціна упаковки, грн (квітень 2025)	Ціна добової дози, грн	Оновлена ціна, грн (серпень 2025 р.)	Зміна (кореляція цін за період), %	Примітки
Флумід Гексал® (Flutamide)	Німеччина, Hexal	Таблетки 250 мг, 84 шт.	750 мг (3 таблетки)	~3500	~125,00	3600	2,86	Зростання через імпорт
Флумід Сандоз® (Flutamide)	Швейцарія, Sandoz	Таблетки 250 мг, 84 шт.	750 мг (3 таблетки)	~3400	~121,43	3500	2,94	Зростання через імпорт
Флутамід-Дарниця (Flutamide)	Україна, Дарниця	Таблетки 250 мг, 30 шт.	750 мг (3 таблетки)	~1100	~110,00	1150	4,55	Зростання, перевірено на артека911.ua
Флутаплекс (Flutamide)	Індія, Sun Pharmaceutical	Таблетки 250 мг, 30 шт.	750 мг (3 таблетки)	~1300	~130,00	1350	3,85	Зростання через інфляцію
Флуцином® (Flutamide)	Україна, Фармак	Таблетки 250 мг, 100 шт.	750 мг (3 таблетки)	~3800	~114,00	3900	2,63	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Флутамід (Flutamide)	Індія, Hetero Labs	Таблетки 250 мг, 30 шт.	750 мг (3 таблетки)	~1200	~120,00	1250	4,17	Зростання через інфляцію
Фругіл (Flutamide)	Індія, Cipla	Таблетки 250 мг, 30 шт.	750 мг (3 таблетки)	~1250	~125,00	1300	4,00	Зростання, перевірено на tabletki.ua
Хлортрианізен (Chlorotrianisene)	Немає даних	Таблетки 12 мг, 30 шт.	12–24 мг (1–2 таблетки)	Немає даних	Немає даних	Немає даних	–	Препарат рідко доступний, ціна не перевірена
Ципротерон-Тева (Cyproterone)	Ізраїль, Teva	Таблетки 50 мг, 50 шт.	100–150 мг (2–3 таблетки)	~2400	~96–144	2500	4,17	Зростання через бренд Teva

препаратів, що становить найбільшу частку. Німеччина та Україна постачають 9 і 6 одиниць відповідно (рис. 2А). Інші країни, такі як Велика Британія, США (по 3 препарати), Ізраїль, Франція (по 2 препарати), Швейцарія, Японія, Фінляндія, Італія, Латвія, Канада, Швеція та Чехія (по 1 препарату), представлені меншою кількістю препаратів та, відповідно, меншою часткою на ринку. На рис. 2Б наведено карту світу, яка візуалізує географічне розташування країн-виробників, що постачають препарати для лікування РПЗ. Ця карта наочно демонструє географічну концентрацію виробництва онкологічних препаратів цієї групи з вираженим внеском країн Азії (Індія), Європи та Північної Америки.

Асортиментний аналіз дав змогу визначити, які саме лікарські форми включено до переліку препаратів, що застосовують при РПЗ (рис. 3). Згідно з даними, що наведено, таблетки є найпоширенішою лікарською формою (28 препаратів, 59,57 %). На другому місці за поширеністю – розчин для ін'єкцій (10 препаратів, 21,28 %). На підставі цих даних зробили висновок на значну частку парентеральних форм, що використовують, коли пероральний прийом неможливий. Капсулам належить третє місце (7 препаратів, 14,89 %), що також є пероральною формою, але менш поширеною, ніж таблетки. Найменш представлена форма – імплантат (2 препарати, 4,26 %). Це може вказувати на спеціалізований характер або меншу доступність таких інноваційних форм. Загалом, ринок препаратів для менеджменту РПЗ в Україні переважно представлений пероральними

твердими лікарськими формами (таблетки та капсули), які разом становлять 35 препаратів (74,47 %). Це підтверджує зручність і широту застосування цих форм для пацієнтів.

Теплова карта (рис. 4) показує суттєву асиметрію за географічним розподілом виробництва препаратів для лікування РПЗ залежно від статусу, диференційованого за типом препарату (оригінальний або генеричний).

Індія є беззаперечним лідером за домінуванням генериків (14 ЛЗ), що свідчить про ефективність індійської фармацевтичної індустрії у виробництві економічно вигідних альтернатив. Це сприяє доступності лікування РПЗ у країнах із середнім і низьким доходом. Разом із тим, відсутність оригінальних препаратів може вказувати на залежність від технологій, розроблених у розвинутих країнах.

Сильна позиція Німеччини, що виробляє і генеричні (6 ЛЗ), й оригінальні препарати (3 ЛЗ), підтверджує її технологічну перевагу та стабільність у фармацевтичній галузі. Такі компанії, як Bayer і Sandoz забезпечують високоякісні продукти для міжнародного ринку. Зауважимо, що збільшення витрат на оригінальні препарати може обмежувати їхню доступність у регіонах з меншим доходом.

Локальне виробництво національних генериків (6 ЛЗ) забезпечує доступність лікування РПЗ в Україні, особливо в умовах економічних викликів, і може бути моделлю для інших країн із перехідною економікою. Відсутність оригінальних препаратів свідчить про залежність від

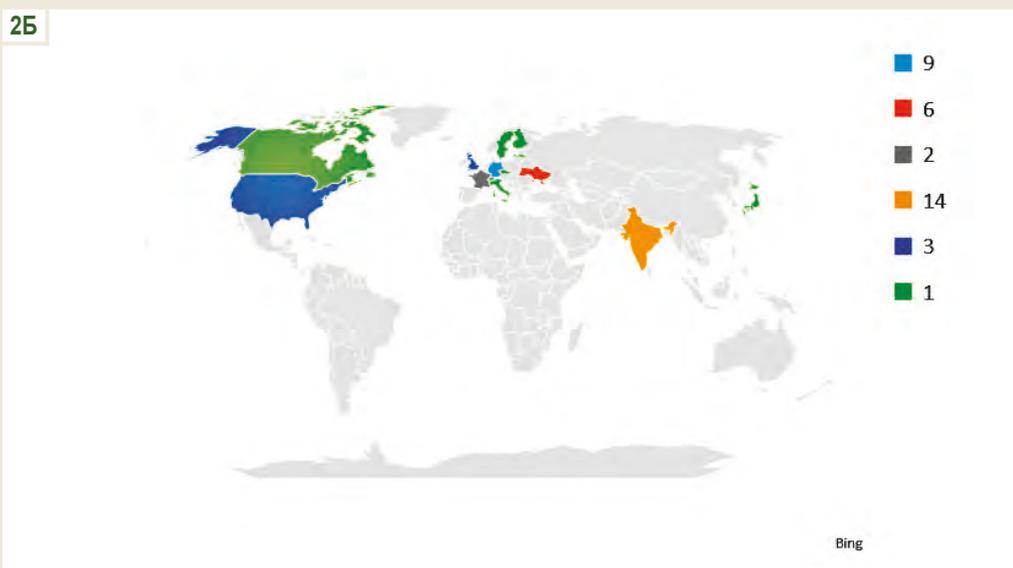
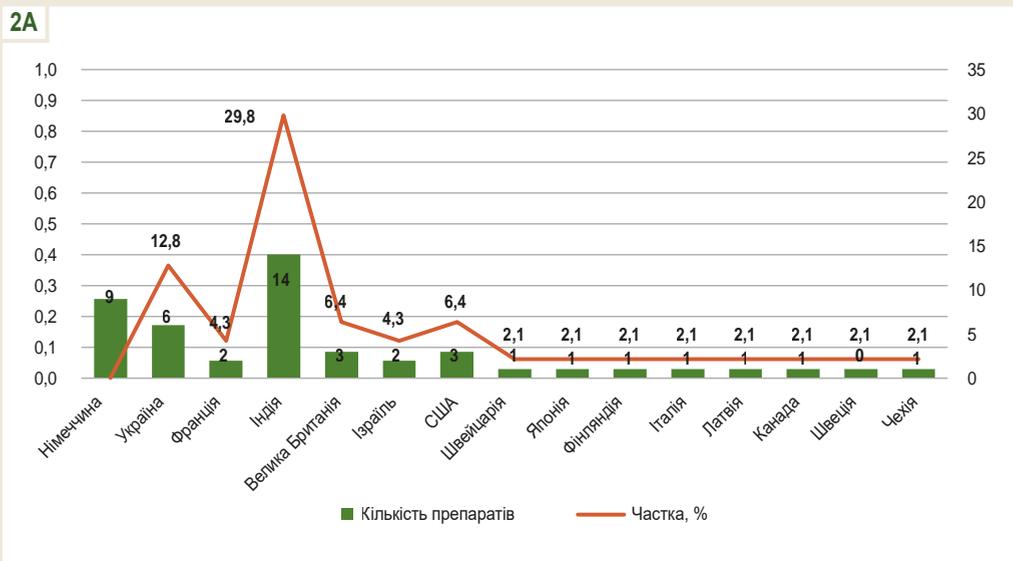


Рис. 2А. Структурний аналіз країн світу з виробництва препаратів для лікування РПЗ (за часткою препаратів, %).

Рис. 2Б. Візуалізація географічного ландшафту світових країн – виробників препаратів для лікування РПЗ.

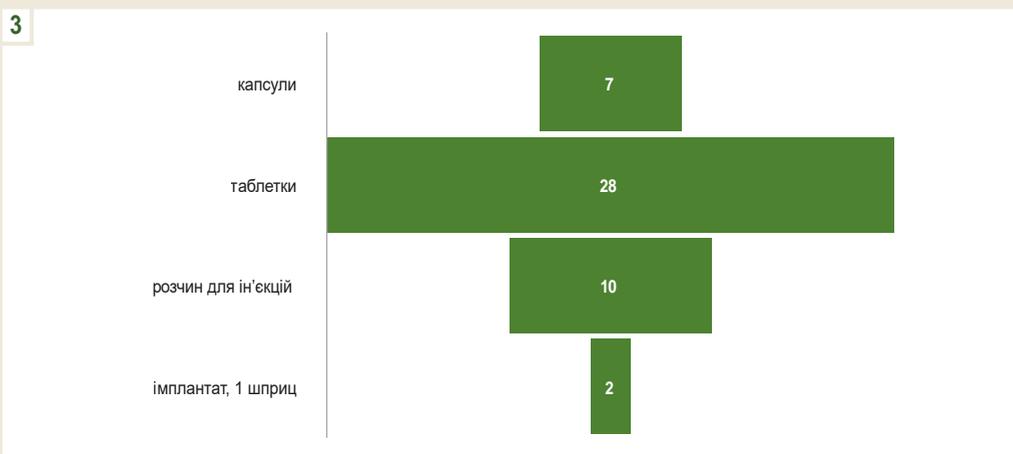


Рис. 3. Розподіл ЛЗ для менеджменту РПЗ за формами випуску.

4

Країна	Кількість препаратів	Тип ЛЗ	Частка, %
Німеччина	9	Оригінальні, генерики	19,1
Україна	6	Генерики	12,8
Франція	2	Оригінальні	4,3
Індія	14	Генерики	29,8
Велика Британія	3	Оригінальні	6,4
Ізраїль	2	Генерики	4,3
США	3	Оригінальні	6,4
Швейцарія	1	Оригінальний	2,1
Японія	1	Оригінальний	2,1
Фінляндія	1	Генерики	2,1
Італія	1	Оригінальні	2,1
Латвія	1	Генерики	2,1
Канада	1	Генерики	2,1
Швеція	1	Оригінальні	2,1
Чехія	1	Генерики	2,1

Рис. 4. Розподіл оригінальних і генеричних лікарських засобів для лікування РПЗ за країнами походження.

імпортних технологій і можливу нижчу конкурентоспроможність у розробці інновацій.

Велика Британія та Франція забезпечують значну частку виробництва оригінальних лікарських засобів для лікування РПЗ. Ці країни є джерелами «золотого стандарту» терапії, що характеризує їхній внесок у розроблення інноваційних препаратів для андроген-деприваційної терапії (Androgen Deprivation Therapy) і комбінованої андрогенної блокади (Combined Androgen Blockade). Втім, висока вартість оригінальних препаратів може обмежувати їх використання в країнах із низьким доходом, потребує субсидування або страхового покриття. Такі країни, як Ізраїль, Швейцарія, Японія, Фінляндія, Італія, Латвія, Канада, Швеція, Чехія, виробляють спеціалізовані ЛЗ (наприклад, Фірмагон (Швейцарія) або Естрадурин (Швеція)), що призначають у рідкісних або специфічних випадках лікування РПЗ. Низька кількість препаратів свідчить про їхню нішеву природу й обмежену доступність.

Домінування генериків (32 ЛЗ, 68,0 %) свідчить про глобальну тенденцію до зниження вартості лікування завдяки індійським і українським виробникам. Оригінальні препарати (15 ЛЗ, 32,0 %) виробляють у країнах із сильною фармацевтичною індустрією (Велика Британія, США, Франція).

Теплова карта показує географічну нерівність – концентрацією виробництва в Азії (Індія), Європі (Німеччина, Україна, Франція) і Північній Америці (США), а інші регіони мають мінімальний внесок (рис. 4).

Для ґрунтового розуміння оптимізації переліків ЛЗ для лікування РПЗ необхідно здійснити всебічне фармакоекономічне оцінювання. Фармакоекономічний аналіз дасть змогу визначити оптимальні стратегії закупівель, ідентифікувати потенціал для розширення виробництва

вітчизняних генериків і забезпечити раціональне використання бюджетних ресурсів у межах національної системи охорони здоров'я, беручи до уваги клінічні настанови EAU та NCCN.

Для РПЗ основним критерієм ефективності часто є зниження рівня простат-специфічного антигена, безрецидивна виживаність або тривалість життя. Для аналізу обрано кілька препаратів із різних груп (5 α -редуктаза, антиандрогени, аналоги гонадотропін-релізінг гормону). Ефективність умовно приймали як 0,9 (90 % пацієнтів із позитивною відповіддю). Згідно з результатами досліджень, у фармакоекономічних аналізах, таких як SEA для лікування РПЗ, умовна ефективність 90 % часто передбачається в моделюванні чутливості або сценаріїв, щоб схарактеризувати реальні фактори: дотримання пацієнтами режиму лікування, рівень дотримання режиму лікування або ймовірність успіху лікування, – що зазвичай нижчі за 100 % у клінічних випробуваннях через побічні ефекти, виключення з дослідження або варіабельність [14,15]. Цей консервативний метод допомагає оцінити економічну ефективність у більш реалістичних умовах, як це відбувається у моделях гормональної терапії, де дотримання режиму лікування становить майже 80–95 %. Припущення 90 % є компромісним, оскільки точні показники (наприклад, QALY чи LYG) залежать від конкретного препарату, дози, тривалості терапії та стану пацієнта. Умовна ефективність дає змогу уніфікувати порівняння вартості (наприклад, 40,74 грн для препарату Аводарт отримано діленням добової вартості 36,67 грн на 0,9). Це спрощує аналіз, коли дані про точну ефективність обмежені або варіюють, що типово для фармакоекономічних моделей у дослідженнях такого типу (табл. 2).

Таблиця 2. Аналіз фармакоекономічних показників препаратів для лікування РПЗ

Препарат	Діюча речовина	Добова доза, грн	Ефективність (умовна)	Витрати / ефективність, грн
Аводарт	Dutasteride	36,67	0,9	36,67 / 0,9 = 40,74
Аденостерид-Здоров'я	Finasteride	10,00	0,9	10,00 / 0,9 = 11,11
Андрокур	Cyproterone	100,00	0,9	100,00 / 0,9 = 111,11
Бікалан	Bicalutamide	53,57	0,9	53,57 / 0,9 = 59,52
Золадекс	Gosereline	200,00	0,9	200,00 / 0,9 = 222,22
Диферелін	Triptorelin	216,67	0,9	216,67 / 0,9 = 240,74
Флутамід-Дарниця	Flutamide	110,00	0,9	110,00 / 0,9 = 122,22
Простамол Уно	Serenoa repens	30,00	0,9	30,00 / 0,9 = 33,33

За результатами обрахунків, препарат Аденостерид-Здоров'я (Finasteride) має найнижчий показник витрати / ефективність (або ефективність / вартість) – 11,11 грн. Це робить його фармакоекономічно найвигіднішим серед препаратів із переліку, що аналізували. Диферелін (Triptorelin) має найвищий ціновий показник – 240,74 грн, і це вказує на нижчу доступність за умовної рівної клінічної ефективності.

Препарати з групи інгібіторів 5 α -редуктази (Finasteride, Dutasteride): Аденостерид-Здоров'я (11,11 грн) та Аводарт (40,74 грн) – є економічно вигіднішими порівняно з ЛЗ з інших груп.

ЛЗ із групи антиандрогенів (Bicalutamide, Cyproterone, Flutamide): Бікалан (59,52 грн) економічно вигідніший за Андрокур (111,11 грн) та Флутамід-Дарниця (122,22 грн). Аналоги гонадотропін-релізинг гормону (Gosereline, Triptorelin) Золадекс (222,22 грн) та Диферелін (240,74 грн) є найдорожчими через пролонговану дію та оригінальність бренду. Препарати Serenoa repens (Простамол Уно) мають показник 33,33 грн, що робить їх економічно доступними, але їхня ефективність під час лікування РПЗ може бути нижчою порівняно з препаратами групи антиандрогенів.

Отже, препарати на основі Finasteride (Аденостерид-Здоров'я, Простерид, Фінаст) є найбільш економічно вигідними завдяки низькій вартості добової дози та зіставній ефективності. Використання показника умовної ефективності (90%) спрощує реальну картину, оскільки клінічна ефективність (QALY, LYG) варіює залежно від стадії РПЗ, комбінації терапії та індивідуальних особливостей. Наприклад, за даними дослідження, трипторелін (Диферелін) показав економію 2887,69 грн на пацієнта на рік порівняно з гозереліном (Золадекс), і це може змінити оцінку за наявності точних даних QALY [16].

Для РПЗ застосування фармакоекономічного аналізу за методом мінімізації вартості (Cost-Minimization Analysis, CMA) реалізується для порівняння витрат на різні методи лікування або препарати за умови їхньої еквівалентної клінічної ефективності та безпеки, якщо ми припускаємо, що певні препарати мають однакову ефективність щодо зниження рівня простат-специфічного антигена, стабілізації захворювання чи досягнення безрецидивної виживаності [17,18,19,20]. Припустимо, що препарати

з подібним механізмом дії (наприклад, у межах однієї фармакологічної групи) мають однакову ефективність, порівняймо витрати на підставі даних щодо добової дози (табл. 2). Для аналізу обрано кілька груп препаратів, які найчастіше застосовують при РПЗ: інгібітори 5 α -редуктази (Finasteride, Dutasteride), антиандроцени (Bicalutamide, Flutamide, Cyproterone) та аналоги гонадотропін-релізинг гормону (Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin) (табл. 3) [21,22,23].

Аденостерид-Здоров'я та Фінастерид є найекономічнішими (10,00 грн/день). Аводарт значно дорожчий, і його застосування доцільне лише за наявності специфічних клінічних показань (наприклад, вища ефективність у певних пацієнтів). Бікалутера (50,00 грн/день) – найекономічніший ЛЗ серед антиандрогенів. У групі Flutamide найдешевшим є Флутамід-Дарниця (110,00 грн/день). Андрокур Депо (35,00–50,00 грн/день) вигідний за добовою вартістю, але потребує ін'єкційного введення, що може впливати на зручність. Елігарт і Супрефакт Депо (133,33 грн/день) є найекономічнішими з-поміж ЛЗ цієї групи. За даними досліджень, трипторелін (наприклад, Диферелін) може забезпечувати економію до 4,6 млн грн на рік порівняно з гозереліном (Золадекс) при однаковій ефективності, що суперечить обчисленим добовим витратам (216,67 грн порівняно з 200,00 грн) [24,25].

Перехід від фармакоекономічного аналізу до оцінювання стратегічного потенціалу вітчизняних виробників за допомогою SWOT-аналізу дає змогу детальніше зрозуміти не лише економічні аспекти використання препаратів для лікування РПЗ, але й зовнішні та внутрішні фактори, які впливають на їхній розвиток. Фармакоекономічне оцінювання, що характеризує співвідношення витрат і ефективності (наприклад, економію 2887,69 грн на пацієнта на рік при використанні триптореліну порівняно з гозереліном) та зростання цін на 2–6% у 2025 році, підтверджує необхідність оптимізації ресурсів і підвищення доступності терапії, оптимізації її менеджменту. Ці дані є основою для SWOT-аналізу, що розкриває сильні та слабкі сторони, можливості та загрози, пов'язані з виробництвом генериків в Україні, а також прогнозує ринковий потенціал у контексті глобальної конкуренції та місцевих потреб (табл. 4).

Таблиця 3. Фармакоеконімічний аналіз за методом мінімізації вартості для лікування РПЗ

Препарат	Добова доза, грн	Висновок
Інгібітори 5α-редуктази		
Аденостерид-Здоров'я	10,00	Найекономічніший
Фінастерид	10,00	Найекономічніший
Фінпрос	10,33	Конкурентна ціна
Простерид	10,67	Конкурентна ціна
Фінаст	11,33	Дещо дорожчий
Пенестер	11,67	Дещо дорожчий
Фінастерид Оріон	13,33	Дорожчий
Проскар	21,43	Значно дорожчий
Аводарт	36,67	Найдорожчий
Антиандрогени		
Бікалутера	50,00	Найекономічніший
Калумід	53,33	Конкурентна ціна
Бікалан	53,57	Конкурентна ціна
Бікулід	53,57	Конкурентна ціна
Бікалутамид Гриндекс	57,14	Дещо дорожчий
Бікалутамид-Тева	60,71	Дорожчий
Касодекс	71,43	Значно дорожчий
Андрокур Депо	35–50	Найекономічніший
Андрофарм	80–120	Конкурентна ціна
Ципротерон-Тева	96–144	Дорожчий
Андрокур	100,00	Дорожчий
Флутамід-Дарниця	110,00	Найекономічніший (Flutamide)
Флуцином	114,00	Конкурентна ціна
Флулем	120,00	Дорожчий
Флютамід	120,00	Дорожчий
Флумід Сандоз	121,43	Дорожчий
Флумід Гексал	125,00	Дорожчий
Фругіл	125,00	Дорожчий
Флутаплекс	130,00	Найдорожчий
Аналоги гонадотропін-релізінг гормона		
Елігард	133,33	Найекономічніший
Супрефакт Депо	133,33	Найекономічніший
Люп्राйд Депо	166,67	Конкурентна ціна
Бусерин Депо	166,67	Конкурентна ціна
Люкрин Депо	183,33	Дещо дорожчий
Золадекс	200,00	Дорожчий
Декапептил Депо	200,00	Дорожчий
Диферелін	216,67	Дорожчий
Фірмагон	333,33	Найдорожчий

Таблиця 4. SWOT-аналіз ЛЗ для лікування РПЗ з акцентом на прогноз ринкового потенціалу для вітчизняних виробників (Україна, серпень 2025 року)

Сильні сторони (Strengths)	Слабкі сторони (Weaknesses)
<ul style="list-style-type: none"> – 3-поміж ЛЗ для лікування РПЗ у 2025 році 68 % ринку – генеричні препарати (наприклад, Індія – 29,8 %, Україна – 12,8 %), що створює сприятливі умови для вітчизняних виробників, таких як «Фармацевтична фірма «Дарниця» та «Фармак», які спеціалізуються на доступних аналогах (наприклад, Бікалутамід, Флутамід-Дарниця); – Виробництво в Україні (6 препаратів, 12,8 %) зменшує залежність від імпорту, знижуючи логістичні витрати та час доставки, що критично важливо з огляду на 1,19 млн онкохворих у країні (2021 рік); – Низька вартість генериків (наприклад, Penester – ~360 грн) забезпечує конкурентну перевагу порівняно з брендовими ліками (Zoladex – ~6200 грн), підвищуючи потенціал для розширення ринку; – Програма «Доступні ліки» та закупівлі через МОЗ України можуть стимулювати локальне виробництво, особливо для генериків, що відповідають клінічним настановам EAU та NCCN. 	<ul style="list-style-type: none"> – Відсутність оригінальних препаратів в Україні (усі 6 – генерики) вказує на залежність від іноземних розробок, що стримує розробку нових молекул; – Потенційні проблеми з відповідністю міжнародним стандартам (наприклад, GMP) можуть зменшити довіру до вітчизняних генериків на експортному ринку; – Лише 6 препаратів (12,8 %) не дають змоги охопити всі терапевтичні потреби, особливо для метастатичного РПЗ, під час лікування якого перевагу віддають брендовим лікам (Велика Британія, США); – Імпорт активних фармацевтичних інгредієнтів з Індії або Китаю підвищує вразливість до коливань валютного курсу та логістичних ризиків.
Можливості (Opportunities)	Загрози (Threats)
<ul style="list-style-type: none"> – Зростання попиту на генерики (68 % ринку) і збільшення захворюваності (12,4 % нових випадків РПЗ у 2019 році) відкривають можливості для збільшення обсягів виробництва в Україні, зокрема антиандрогенів (Бікалутамід) і інгібіторів 5α-редуктази (Фінастерид); – Успіх генериків з Індії (29,8 %) демонструє можливість експорту українських препаратів до країн із середнім доходом, якщо покращити якість і сертифікацію; – Співпраця з міжнародними організаціями (через МОЗ України) та інвестування в локальне виробництво можуть знизити витрати, як показує економія триптореліну (Диферелін) на 2887,69 грн на пацієнта на рік порівняно з гозереліном (Золадекс); – Використання даних PSMA-PET/CT (EAU 2025) і генетичного тестування (NCCN) може стимулювати розробку комбінованих терапій, де вітчизняні генерики можуть бути частиною протоколів. 	<ul style="list-style-type: none"> – Лідерство Індії (29,8 %) з дешевими генериками може витіснити українські аналоги через нижчі ціни та більші обсяги виробництва; – Підвищення вартості на 2–6 % у 2025 році (наприклад, Естрадурін – ~4200 грн) може спричинити зменшення доступності, особливо для дорогих імпортованих оригінальних препаратів; – Суворий контроль якості в ЄС і США може ускладнити експорт українських генериків, якщо не буде відповідності стандартам; – Військові та економічні фактори в Україні можуть перешкоджати інвестиціям у фармацевтичну галузь, а це призводить до зниження конкурентоспроможності.

Обговорення

Отже, за результатами виконаного SWOT-аналізу прогнозуємо позитивний ринковий потенціал для вітчизняних виробників за умови стратегічного розвитку. Сильні сторони (локальна доступність, попит на генерики) і можливості (розширення виробництва, експорт) дають Україні змогу збільшити частку до 15–20 % на внутрішньому ринку та почати експорт за кордон. Економія від локального виробництва (наприклад, через субсидування) може становити до 10–15 % річних витрат на терапію РПЗ. Подолання слабких сторін (інноваційна база, якість) і загроз (конкуренція, регуляція) потребує інвестицій у технології, сертифікацію та партнерства. Обмеженість асортименту форм випуску може створювати перешкоди для персоналізації терапевтичних підходів, особливо у разі РПЗ, що прогресує. Проте гармонізація з рекомендаціями EAU та NCCN, активізація досліджень із пошуку інноваційних активних фармацевтичних інгредієнтів, а також розроблення нових лікарських форм можуть сприяти позиціонуванню України як регіонального лідера у виробництві і генеричних, й оригінальних препаратів для лікування РПЗ.

Висновки

1. РПЗ є однією з найчастіших онкологічних патологій у чоловіків в Україні, становить 16,9 % від усіх випадків злоякісних новоутворень (28 230 випадків за 2019–2023 рр.). Висока смертність (майже 33 % хворих) та зростання захворюваності (з 6806 випадків у 2022 році до 7544 у

2023 році) підтверджують необхідність ранньої діагностики та доступності ефективних лікарських засобів.

2. Фармацевтичний ринок України пропонує 47 препаратів (за МНН) для менеджменту РПЗ, із них 68 % (32 ЛЗ) – генерики, переважно з Індії (29,8 %) та України (12,8 %). За формами випуску домінують таблетки (59,57 %) та ін'єкції (21,28 %), але обмеженість інноваційних форм ускладнює персоналізацію терапії, особливо у разі РПЗ, що прогресує.

3. Препарати на основі фінастериду (наприклад, Аденостерид-Здоров'я, 11,11 грн за одиницю ефективності) та бікалутаміду (Бікалан, 59,52 грн) є найбільш економічно вигідними завдяки низькій добовій вартості (10–60 грн). Аналоги гонадотропін-релізинг гормону (Золадекс, Диферелін, 200–240 грн) мають нижчу фармакоекономічну ефективність, але трипторелін забезпечує економію до 2887,69 грн на рік порівняно з гозереліном, що підтверджує потенціал щодо оптимізації витрат.

4. Локальне виробництво (6 генериків, 12,8 % ринку) від ФФ ПрАТ «Фармак» і ФФ «Дарниця» забезпечує доступність (наприклад, Флутамід-Дарниця, 110 грн/день) і знижує залежність від імпорту (60 % ринку). SWOT-аналіз вказує на можливості розширення частки до 15–20 % через зростання попиту на генерики, співпрацю з МОЗ України та експорт до країн із середнім доходом за умови подолання слабких сторін (відсутність оригінальних ЛЗ, залежність від імпортованих активних фармацевтичних інгредієнтів).

5. Гармонізація з настановами EAU та NCCN, розроблення нових форм випуску (наприклад, імплантатів

чи пролонгованих ін'єкцій) та інвестиції в дослідження інноваційних молекул можуть позиціонувати Україну як регіонального лідера у виробництві генеричних і потенційно оригінальних препаратів для менеджменту РПЗ, знижуючи витрати на терапію на 10–15 % на рік.

Фінансування

Дослідження здійснено у рамках спільної науково-дослідної роботи фармацевтичних кафедр Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на засадах самофінансування.

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

Парченко М. В., аспірант каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7380-040X

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.

Parchenko M. V., Postgraduate Student of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Інна Бушуєва (Inna Bushuieva)
valery999@ukr.net

References

- Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors – a systematic review. *Eur Urol.* 2023;84(2):191-206. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834
- Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine.* 2023;24 [cited 2025 Aug 18]. Ukrainian. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF_E/bull_eng_24.pdf
- Kukuruza H, Kukhar M, Lesyk M, Liubchenko O. Analiz vplyvu na VVP ta derzhavni finansy zakhvoriuvanosti na rak peredmikhurovoi zalozy ta yakosti yoho likuvannya v Ukraini [Analysis of the impact of prostate cancer incidence and treatment quality on GDP and state finances in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2023;(5):1-7. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.157.248119
- Ziuzin VO, Saveliev AO, Tuzova OV, Frolov YA, Muntian LY. [Analysis of the Incidence of Prostate Cancer and the State of the Organization of Oncological Care for Patients in Ukraine]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu.* 2022;7(4):83-8. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs07.04.083
- Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine.* 2022;23 [cited 2025 Aug 18]. Ukrainian. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm
- Tymoshenko AV. [Features of the impact of metabolic syndrome on the prostate cancer aggressiveness]. *Klinichna onkologhiia.* 2023;13(2):1-4. Ukrainian. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the Lists of medicines and medical devices subject to reimbursement under the program of state guarantees of medical care for the population, as of February 26, 2025]. Order dated 2025 Mar 13, no. 440. Available from: https://moz.gov.ua/storage/uploads/0ff673ad-91df-44c8-a25d-6261a8d915ac/dn_440_13032025_dod.pdf
- Cabinet of Ministers of Ukraine. [Some issues of availability of medicines subject to reimbursement in 2025]. Resolution dated on 2024 Dec 3, no. 1380. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1380-2024-%D0%BF?lang=en#Text>
- Prohrama "Dostupni liky" ["Affordable Medicines" Program]. Kyiv: Natsionalna sluzhba zavorovia Ukrainy; 2025 [cited 2025 Aug 18]. Ukrainian. Available from: <https://nszu.gov.ua/dostupni-lyky>.
- Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2022-2023. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine.* 2024;25 [cited 2025 Aug 18]. Ukrainian. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/BULL_25.pdf
- Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines of Ukraine] [cited 2025 Aug 18]. Available from: <http://www.drlz.kiev.ua>
- Eccher A, Dei Tos AP, Scarpa A, L'Imperio V, Munari E, Troncone G et al. Cost analysis of archives in the pathology laboratories: from safety to management. *J Clin Pathol.* 2023;76(10):659-63. doi: 10.1136/jcp-2023-209035
- Albright RH, Fleischer AE. A Primer on Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Podiatr Med Surg.* 2024;41(2):313-21. doi: 10.1016/j.cpm.2023.07.006
- Soloviov SO, Stakhovsky EO, Leleka MV, Hladkykh FV. [Cost minimization and budget impact analysis of the use of a new 6-month form of triptorelin in the treatment of patients with prostate cancer in Ukraine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal.* 2022;77(6):40-52. Ukrainian. doi: 10.32352/0367-3057.6.22.05
- Standart nastanova. Derzhavna otsinka medychnykh tekhnologii dlia likarskykh zasobiv [Standard guideline. State health technology assessment for medicinal products]. ST-N MOZU 42-9.1:2021. Kyiv; 2021. Ukrainian.
- Bushuieva IV, Yerenko OK. Farmakoeconomika u farmacii [Pharmacoeconomics in pharmacy]. Zaporizhzhia: ZSMU; 2020. Ukrainian.
- Kileieva OP, Bushuieva IV. [Pharmacoeconomic aspects of the potential consumption of medicinal cosmetics and cosmetics including salicylic acid]. *Health & Education.* 2023;(4):108-16. Ukrainian. doi: 10.32782/health-2023.4.17
- Kileieva OP. [Marketing research and pharmacoeconomic aspects of medicinal cosmetic products containing azelaic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2019;12(1):91-6. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.159164
- eHealth – elektronna systema okhorony zavorovia Ukrainy [eHealth – electronic healthcare system of Ukraine] [cited 2025 Aug 18]. Ukrainian. Available from: <https://ehealth.gov.ua>
- Tabletki.ua – poshukova systema likarskykh zasobiv v aptekakh Ukrainy [Tabletki.ua – search engine for medicinal products in Ukrainian pharmacies] [cited 2025 Aug 18]. Ukrainian. Available from: <https://tabletki.ua>
- Ministry of Health of Ukraine. Standart medychnoi dopomohy "Rak peredmikhurovoi zalozy" [Standard of medical care "Prostate cancer"]. Order dated 2023 Jun 22, No. 1141. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/2023_06_14_kn_rpz-compressed.pdf
- Poliakova D. [How to improve the diagnosis and treatment of patients with prostate cancer in Ukraine? Results of the 2023 survey]. *Klinichna onkologhiia.* 2023;13(4):1-5. Ukrainian. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.52-4.31546
- Novi mozhyvosti dlia likuvannya raku peredmikhurovoi zalozy z vysokym ryzykom prohresuvannya: vysnovok derzhavnoi otsynky medychnykh tekhnologii [New opportunities for the treatment of prostate cancer with a high risk of progression: conclusion of the state health technology assessment]. 2025 Jan 15 [cited 2025 Aug 12]. Kyiv: Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy; 2025. Ukrainian. Available from: <https://www.dec.gov.ua/news/novi-mozhyvosti-dlya-likuvannya-raku-peredmihurovoyo-zalozy-z-vysokym-ryzykom-progresuvannya-u-doroslyh-cholovikiv-opublikovano-vysnovok-z-derzhavnoyi-omt/> (accessed 02.09.2025).



Шляхи вдосконалення адміністративної відповідальності за порушення у фармацевтичній діяльності

О. Г. Алексєєв 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Фармацевтична діяльність як складова сфери охорони здоров'я, безумовно, є одним із найважливіших напрямів цієї галузі, адже її сутність полягає у забезпеченні громадян безпечними, якісними та доступними лікарськими засобами.

Мета роботи – розробка базових елементів концепції вдосконалення адміністративної відповідальності за правопорушення у фармацевтичній сфері.

Матеріали і методи. Матеріал для дослідження – норми чинного Кодексу України про адміністративні правопорушення, закони України, що регулюють фармацевтичну діяльність. Використано також статистичні дані Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, аналітичні звіти ВООЗ і Європейського агентства з лікарських засобів. Методологічну основу становить система загальнонаукових і спеціально-правових методів. Діалектичний метод застосовано для розкриття реформування адміністративно-деліктного законодавства як динамічного процесу розвитку правових норм. Формально-юридичний метод використано для аналізу структури адміністративно-правових норм, виявлення прогалів і колізій у чинному законодавстві.

Результати. На основі аналізу наукових джерел запропоновано власний узагальнений погляд на основні тенденції у сфері реформування адміністративно-деліктного законодавства у фармацевтичній сфері, виходячи з різних підходів щодо його вивчення. Запропоновано такі основні напрями оновлення законодавства про адміністративну відповідальність у сфері обігу лікарських засобів: кодифікація складу правопорушень у сфері обігу лікарських засобів; уточнення об'єктивних і суб'єктивних ознак деліктів (чітке визначення понять «невідповідність стандартам», «порушення правил обігу лікарських засобів», «відпуск», «реалізація» тощо); диференціація санкцій залежно від тяжкості порушення, наслідків і форми вини; урахування особливих режимів діяльності, зокрема воєнного стану, надзвичайних ситуацій, гуманітарних операцій.

Висновки. Акцентом реформування з-поміж іншого має стати розробка спеціальних критеріїв притягнення до відповідальності з урахуванням рівня суспільної небезпеки. Доцільною є також диференціація санкцій залежно від тяжкості скоєного та суб'єктного складу.

Ключові слова: фармацевтична діяльність, адміністративна відповідальність, фармацевтичний працівник, адміністративний делікт, фармацевтичне законодавство, відповідальність фармацевтів.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 103-106

Ways to improve administrative liability for violations in pharmaceutical activities

O. H. Aleksieiev

Pharmaceutical activity, as a component of the healthcare sector, is certainly one of the most important areas of the industry, because its essence is to provide citizens with safe, high-quality, and affordable medicines.

The aim of the work is to develop the basic elements of the concept of improving administrative liability for offences in the pharmaceutical sector.

Materials and methods. The study materials included the provisions of the current Code of Ukraine on Administrative Offences and the laws of Ukraine governing pharmaceutical activities. The analysis also relied on statistical data from the State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control, as well as analytical reports issued by the World Health Organization and the European Medicines Agency. The methodological basis is a system of general scientific and special legal methods. The dialectical method is used to reveal the reform of administrative tort law as a dynamic process of development of legal norms.

Results. Based on an analysis of scientific sources, the authors put forward a generalized conceptual framework outlining the key trends in the reform of administrative tort legislation in the pharmaceutical sector, drawing on diverse scholarly approaches. The study identifies the following priority areas for updating legislation on administrative liability in the circulation of medicinal products: codification of offenses related to medicinal product circulation; clarification of the objective and subjective elements of administrative torts (including precise

ARTICLE INFO



UDC 615.1:005.25:342.9

DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.342945](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.342945)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):103-106

Keywords: pharmaceutical activity, administrative liability, pharmaceutical worker, administrative offence, pharmaceutical legislation, liability of pharmacists.

Received: 07.11.2025 // Revised: 18.12.2025 // Accepted: 14.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

definitions of such concepts as “non-compliance with standards”, “violation of the rules governing the circulation of medicinal products”, “dispensing”, and “distribution”); differentiation of sanctions according to the gravity of the violation, its consequences, and the form of guilt; and consideration of special regulatory regimes, including martial law, states of emergency, and humanitarian operations.

Conclusions. The focus of the reform should include the development of special criteria for bringing to justice, taking into account the degree of public danger. It is also advisable to differentiate sanctions depending on the severity of the offence and the parties involved.

Keywords: pharmaceutical activity, administrative liability, pharmaceutical worker, administrative offence, pharmaceutical legislation, liability of pharmacists.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):103-106

Фармацевтична діяльність як складова сфери охорони здоров'я, безумовно, є одним із найважливіших напрямів цієї галузі, адже її сутність полягає у забезпеченні громадян безпечними, якісними та доступними лікарськими засобами. Цілковито логічно, що порушення у цій сфері (а вони за своєю природою є досить різноманітними) спричиняють загрози концептуального значення, як от загрозу безпеці нації, підірив довіри до державних інституцій, значні економічні збитки. Будучи одним з основних запобіжних механізмів держави щодо скоєння таких порушень, адміністративна відповідальність (її нормативно-правова база) має бути ефективною і такою, що відповідає викликам сьогодення.

У працях багатьох науковців показано недосконалість чинного адміністративно-деліктного законодавства у фармацевтичній сфері. Основним недоліком, на думку вчених, є нечіткість складів правопорушень, диспропорція санкцій, недостатня координація органів контролю [1,2,3]. Погоджуючись із названими проблемними аспектами, вважаємо, що вони істотно знижують ефективність інституту адміністративної відповідальності у фармацевтичній сфері.

Актуальність дослідження зумовлена кількома факторами, зокрема зростанням кількості правопорушень у фармацевтичній сфері [4,5,6]; проблемами гармонізації українського законодавства з нормами ЄС щодо адміністративної відповідальності у фармацевтичній діяльності, оскільки в ЄС основним засобом дотримання фармацевтичного законодавства є санкції саме адміністративного права [7]; підвищенням превентивної функції адміністративної відповідальності та необхідністю дотримання етичних норм у діяльності фармацевтичних працівників [8,9].

Мета роботи

Розробка базових елементів концепції вдосконалення адміністративної відповідальності за правопорушення у фармацевтичній сфері.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалами дослідження є норми чинного Кодексу України про адміністративні правопорушення, положення законів України, що регулюють фармацевтичну діяльність. Додатково використано статистичні дані Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, судову практику щодо застосування ст. 167 і 170 КУпАП, а також аналітичні звіти ВООЗ і

Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA).

Методологічну основу становить система загальнонаукових і спеціально-правових методів. Діалектичний метод застосовано для розкриття реформування адміністративно-деліктного законодавства як динамічного процесу розвитку правових норм. Формально-юридичний метод використано для аналізу структури адміністративно-правових норм, виявлення прогалин і колізій у чинному законодавстві. Порівняльно-правовий метод дав змогу дослідити досвід держав – членів ЄС щодо притягнення до адміністративної відповідальності у фармацевтичній сфері. За допомогою системно-структурного методу вивчали взаємозв'язки між адміністративним, фармацевтичним, господарським і ліцензійним законодавством. Соціально-правовий підхід дав змогу оцінити вплив воєнного стану на ефективність реалізації адміністративної відповідальності.

Наукову базу дослідження становлять праці українських учених, зокрема І. Бушуєвої, Т. Гуржій, Є. Книша, В. Савіцької, Н. Ткаченко, С. Константінова, О. Миронюк, О. Ховпуна, О. Миколенко, а також аналітичні публікації у фахових виданнях з адміністративного та медичного права.

Аналіз названих матеріалів і методів дав змогу здійснити комплексне дослідження проблем реформування адміністративно-деліктного законодавства України та обґрунтувати пропозиції щодо підвищення ефективності притягнення до адміністративної відповідальності у фармацевтичній сфері.

Результати

В аспекті публічного права саме адміністративна відповідальність – фундаментальний інститут, що є провідним у системі юридичного забезпечення прав громадян на безпечну, якісну та доступну фармацевтичну продукцію. На відміну від інших видів юридичної відповідальності, адміністративна відповідальність, виконуючи регулятивно-превентивні функції, має забезпечувати оперативне реагування на порушення, що не підпадають під кваліфікацію кримінальних злочинів, але можуть бути небезпечними для здоров'я населення.

Об'єкт захисту адміністративної відповідальності – життя окремого громадянина та здоров'я нації загалом – наповнює її стратегічним змістом. Оперативність ухвалення державою рішень щодо запобігання порушенням у фармацевтичному секторі є головною позитивною ознакою адміністративних санкцій. Ринок охорони здоров'я

та фармацевтичний ринок як його складова розвиваються досить активно, враховуючи і запит суспільства, і появу інновацій, зокрема у сфері цифрових технологій. Водночас недобросовісні суб'єкти цих ринків також суттєво підвищують свій потенціал.

Отже, законодавча база адміністративної відповідальності має бути адаптована до реалій сьогодення та реагувати на сучасні виклики, пов'язані з глобалізацією, інтеграційними процесами, розвитком цифрових технологій тощо. Однак нині маємо констатувати, що основний законодавчий акт адміністративної відповідальності – Кодекс України про адміністративні правопорушення (КУпАП) не відповідає зазначеним вимогам. Думка дослідників одностайна щодо того, що досі він є рудиментом радянської епохи [10,11]. Однією з негативних рис названого Кодексу, на думку О. В. Когут, є його нестабільність, адже навіть картка документа на сайті Верховної Ради містить понад 400 редакцій [12].

КУпАП було розроблено й ухвалено в умовах планової економіки, коли фармацевтична діяльність підпадала під монополію держави, а тому порушення в цьому контексті за своєю суттю були порушеннями трудової або службової дисципліни.

Згідно з висновками С. Ф. Константінова, адміністративна відповідальність як інститут постає перед проблемами, що потребують особливої уваги [13]. По-перше, йдеться про нечіткість критеріїв притягнення. Погоджуємося із думкою інших дослідників щодо відсутності єдиних стандартів оцінювання вини, що стосується і правопорушень у фармацевтичному секторі. Наприклад, назва ст. 167 «Введення в обіг або реалізація продукції, яка не відповідає вимогам стандартів» є надто універсальним формулюванням, без прив'язки безпосередньо до сфери обігу лікарських засобів. Це призводить до різного тлумачення самого порушення, що є предметом розгляду, органами контролю та судовими органами. Дійсно, у контексті фармацевтичного напрямку дослідження особливої проблемності набуває відсутність належної конкретизації окремих елементів адміністративно-деліктних норм. Зокрема, йдеться про невизначеність розміру адміністративних стягнень; нечіткість юридичних конструкцій, як-от «введення в обіг» (чи це виробництво, чи імпорт); відсутність одностайності щодо визначення обов'язкових стандартів, а також встановлення суб'єктів правопорушення (дистриб'ютор, виробник, фармацевт тощо). Усі ці нечіткі критерії створюють ризики неоднакового правозастосування та потенційну загрозу порушення прав суб'єктів фармацевтичного ринку під час здійснення адміністративного провадження.

По-друге, проблемним питанням залишається недостатня диференціація санкцій. Наприклад, ст. 167 КУпАП передбачає санкції у межах від 20 до 100 неоподатковуваних мінімумів доходів громадян (340–1700 грн). Цю статтю застосовують і до дрібних порушень (що формально підпадають під її дію), і до порушень, пов'язаних із випуском на ринок України лікарських засобів, що реально становлять небезпеку для життя громадян.

По-третє, досі визначають певну обмеженість правового захисту. Так, надмірна формалізація процедур часто ускладнює реалізацію права на судове оскарження в адміністративних провадженнях у фармацевтичній сфері.

Врешті, істотним є вплив воєнного стану. Зокрема, йдеться про відсутність актуалізованих стандартів, складність експертних підтверджень порушення галузевого законодавства, неповну доказову базу внаслідок руйнувань лабораторій, втрату або пошкодження облікових документів.

Наведені факти підтверджують необхідність змін в адміністративно-деліктному законодавстві фармацевтичного сектора. Зауважимо, що реформування інституту адміністративної відповідальності, зокрема його законодавчої бази, вже тривалий час є провідним напрямом у науковому дискурсі національної правової науки. Фрагментарність, невідповідність умовам сьогодення, нездатність швидко й ефективно реагувати на глобальні виклики сучасного світу, а також стан адміністративного забезпечення у сфері охорони здоров'я нині є об'єктами активної критики.

Обговорення

На підставі результатів аналізу наукових джерел пропонуємо узагальнені погляди на основні тенденції у сфері реформування адміністративно-деліктного законодавства, виходячи з різних підходів щодо його вивчення.

У межах системно-структурного підходу у дослідженні, що здійснили, підтверджено критичне сприйняття чинного КУпАП як нормативно-правового базису адміністративної відповідальності. Незважаючи на численні зміни, Кодекс залишається застарілим, склади правопорушень дублюються, санкції недостатньо диференційовані, як і понятійний апарат, а держава виступає головним суб'єктом контролю та покарання, а не партнером громадянина [14].

З погляду гуманістично-превентивного підходу, права традиція сучасної Європи ґрунтується на визначенні сутності адміністративної відповідальності як превентивного, а не карального явища [8]. Втім, в адміністративно-деліктному законодавстві сучасної України поки що переважає каральна логіка, за якою навіть незначне правопорушення передбачає покарання: застосування штрафів, конфіскації або зміну правового статусу громадянина без належного урахування умислу чи ступеня суспільної небезпеки діяння.

Важливим є галузевий підхід до відповідальності. Сучасний світ постійно змінюється, розвиток технологій зумовлює появу нових сфер правового регулювання, а отже постає питання щодо чіткої диференціації складів правопорушень за галузевою ознакою [15]. У фармацевтичному секторі це стосується чіткого визначення суб'єктного складу, акцентування на предметі правопорушення тощо [16].

Отже, враховуючи відомості наукової літератури та загальнотеоретичні підходи до реформування адміністративного законодавства, доведено необхідність оновлення адміністративно-деліктного регулювання у фармацевтичній сфері. Наголосимо на комплексному підході до таких законодавчих трансформацій, адже саме сукупність і взає-

мозв'язок адміністративних і галузевих (фармацевтичного законодавства) норм забезпечить ефективність механізму притягнення до адміністративної відповідальності за фармацевтичні правопорушення, а також цілісність правозастосування у сфері публічного управління галузю.

Основними напрямками такого оновлення мають стати кодифікація складів правопорушень у сфері обігу лікарських засобів, а саме виокремлення їх в окрему главу, що стосується правопорушень у сфері охорони здоров'я; уточнення об'єктивних і суб'єктивних ознак деліктів, зокрема, чітке визначення понять «невідповідність стандартам», «порушення правил обігу лікарських засобів», «відпуск», «реалізація» тощо; диференціація санкцій залежно від тяжкості порушення, наслідків і форми вини; врахування особливих режимів діяльності, зокрема воєнного стану, надзвичайних ситуацій, гуманітарних операцій.

Висновки

1. Законодавство про адміністративну відповідальність у фармацевтичній сфері перебуває на етапі тривалої, але необхідної трансформації, що є наслідком загальних процесів реформування в національному адміністративному праві. Його оновлення є зокрема елементом інституційної реформи, що має на меті забезпечити якісно нові відносини між державою та громадянином – публічно-партнерські.

2. Особливо важливого значення набуває реформування адміністративно-деліктного законодавства у сфері обігу лікарських засобів, оскільки предметом відносин, що захищають заходи адміністративної відповідальності, є найвищі соціальні цінності – безпека і здоров'я людини та нації загалом.

3. Акцентом реформування має стати розробка спеціальних критеріїв притягнення до відповідальності, враховуючи рівень суспільної небезпеки. Доцільною є диференціація санкцій залежно від тяжкості скоєного та суб'єктного складу, що дасть змогу дотримуватися принципів справедливості під час застосування заходів адміністративної відповідальності до порушників фармацевтичного законодавства.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні концептуальних пропозицій щодо підвищення ефективності застосування інституту кримінальної відповідальності за проступки у фармацевтичному секторі сфери охорони здоров'я.

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.



Олександр Алексєєв (Oleksandr Aleksieiev)
agagroup@ukr.net

References

- Anishchenko MA. [Legal problems of the corruption prevention in state and municipal health care institutions]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2018;11(3):354-62. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2018.3.145270](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145270)
- Myronyuk RV, Morhunov OA. [Peculiarities of administrative responsibility in the field of control over the circulation of medicinal products]. *Yurydychnyi naukovyi elektronnyi zhurnal*. 2023;(2):340-3. Ukrainian. doi: [10.32782/2524-0374/2023-2/79](https://doi.org/10.32782/2524-0374/2023-2/79)
- Khovpun OS. [Principles of administrative and legal provision of pharmaceutical relations]. *Visnyk Chernivetskoho fakultetu Natsionalnoho universytetu "Odeska yurydychna akademiia"*. 2020;(1):82-5. Ukrainian. doi: [10.32837/chem.v0i1.54](https://doi.org/10.32837/chem.v0i1.54)
- DPS pereviryaye apteki ta medzaklady: naychastishi porushennya. 7eminar. 2025 Jun 23 [cited 2025 Nov 11]. Ukrainian. Available from: <https://7eminar.ua/news/9283-dps-pereviryaye-apteki-ta-medzaklady-naicastisi-porushennya>
- FARMAPOHLYAD-2025: stvorennia ODK, ponovlennia perevirok, pokrashchennia dostupu do likiv. Apteka online. 2025;(9). [cited 2025 Nov 11]. Ukrainian. Available from: <https://www.apteka.ua/article/715390#:~:text=Pid%20chas%20provedennya%20planovnykh%20pervirok,-%2025%20sub'yektiv%20hospodaryuvannya>
- Molodozhonova OO. [Compilations of court decisions of legal responsibility in the pharmaceutical industry]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2016;(1):87-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2016.1.62044](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62044)
- Aleksieiev OH. [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]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(1):106-13. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2025.1.320860](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.320860)
- Chyshko KO. Preventyvnna funktsiya administratyvno-deliktneho prava u mekhanizmi zabezpechennya publicnogo poriadku. In: *Strategii staloho rozvytku suspilstva v umovakh suchasnykh hlobalnykh vyklykiv*. Kamianske, Ukraine: HO MOPL; 2025. p. 20-5. Ukrainian.
- Tkachenko NO. Etychni aspekty profesiynoyi diyal'nosti farmatsevtichnykh pratsivnykiv aptechnykh zakladiv [Ethical aspects of professional activities of pharmaceutical employees of pharmacy establishments]. In: *Social pharmacy: status, problems and prospects. Proceedings of the 10th international scientific and practical conference*; 2025 May 28; Kharkiv, Ukraine: NUPH; 2025. p. 760-2. Ukrainian.
- Panasiuk OV. [Administrative delict law of Ukraine: theoretical issues of development and reform] [dissertation on the Internet]. Kyiv: Private institution "Research Institute of Public Law"; 2021 [cited 2026 Jan 2]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0521U100225/>
- Kyrychenko OY. [Problematic issues of the development and implementation of the code of Ukraine on administrative offenses]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu vntrishnikh sprav*. 2020;90(3):127-34. Ukrainian. doi: [10.32631/v.2020.3.13](https://doi.org/10.32631/v.2020.3.13)
- Kohut OV. [On the question of reform administrative-delict legislation]. *Yurydychnyi naukovyi elektronnyi zhurnal*. 2022;(7):248-51. Ukrainian. doi: [10.32782/2524-0374/2022-7/57](https://doi.org/10.32782/2524-0374/2022-7/57)
- Konstantinov SF. [Directions of development of administrative delict law in Ukraine]. *Kyiv Law Journal*. 2025;(2):235-8. Ukrainian. doi: [10.32782/kj/2025.2.31](https://doi.org/10.32782/kj/2025.2.31)
- Shutko L. Arkhaichni Kodeks Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia Yurydychna hazeta online. 2016;(7) [cited 2025 Dec 24]. Ukrainian. Available from: <https://yur-gazeta.com/publications/practice/inshe/arhayichnyy-kodeks-ukrayini-pro-administrativni-pravoporushennya.html>
- Savitska VV. [Actual issues of administrative and tort law of Ukraine]. *Uzhhorod National University Herald. Series: Law*. 2024;(3):186-91. Ukrainian. doi: [10.24144/2307-3322.2024.84.3.28](https://doi.org/10.24144/2307-3322.2024.84.3.28)
- Strelchenko O. Doktrynalna kharakterystyka administratyvnoi vidpovidalnosti za porushennia norm (pravyl) sfery obihu likarskykh zasobiv. *Entrepreneurship, Economy and Law*. 2019;(3):179-83. Ukrainian. Available from: <http://pgp-journal.kiev.ua/archive/2019/3/34.pdf>



Патогенетична роль змін інтенсивності експресії біомаркерів апоптозу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією (огляд літератури)

О. В. Крайдашенко¹, О. С. Тягла², Р. Л. Кулинич³, О. О. Солов'юк⁴,
В. В. Якименко⁵, М. О. Панасенко⁶

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

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і артеріальна гіпертензія (АГ) – мультифакторіальні захворювання, що виникають внаслідок складної взаємодії генетичних факторів і чинників довкілля. І внутрішні, і зовнішні впливи можуть стати причиною активації апоптозу, який є чинником прискореної деградації та загибелі клітин із формуванням структурних і функціональних порушень органів. Процеси апоптозу активуються в клітинах уражених органів задовго до маніфестації клінічних проявів захворювання. Дослідження пускових факторів і патобіології апоптозу при АГ і ХОЗЛ може допомогти оптимізувати скринінгові програми для виявлення цих захворювань на ранніх доклінічних стадіях і розробити новітні ефективні таргетні схеми лікування, що ґрунтуються на блокуванні окремих ланок апоптозу в клітинах.

Мета роботи – вивчення особливостей синтезу, метаболізму та регуляції молекул, рецепторів і лігандів, які беруть участь в апоптозі, у пацієнтів із ХОЗЛ та АГ.

Матеріали і методи. Для систематичного огляду наукової літератури відібрано та проаналізовано рецензовані наукові статті, індексовані у провідних наукометричних базах (PubMed, Scopus, Google Scholar і Web of Science).

Результати. Апоптоз є складним і багатокомпонентним процесом запрограмованої загибелі клітин. Доведено, що процеси апоптозу в ендотеліоцитах судин, епітеліоцитах бронхів, клітинах гладком'язових волокон судинної та бронхіальної стінок значно прискорюються та масштабуються в умовах коморбідного перебігу ХОЗЛ та АГ. У реалізації каскаду апоптотичних змін беруть участь різноманітні молекули, ліганди та рецептори, а саме каспази 3, 7, 8, 9 типів, активні форми кисню, кальційзалежні протеази, цитохром С, паркін-4, білки родини Bcl-2, фактор-1 активації апоптотичних протеаз (APAF-1), білки теплового шоку, фактор некрозу пухлин, Fas-ліганд, білки Вах і р53, розчинні білки-месенджери (MFG-E8).

Висновки. Встановлено взаємозв'язок між динамікою маркерів активності апоптотичних процесів і виразністю респіраторних, гемодинамічних порушень при ХОЗЛ у коморбідності з АГ. Детальне вивчення механізмів ініціації й регуляції апоптозу нейтрофілів за участю цистеїнових протеїназ та інших маркерів апоптозу у пацієнтів із коморбідною патологією ХОЗЛ та АГ є перспективним напрямом сучасних досліджень. Такі дані можуть стати підґрунтям для корекції терапевтичних схем і сприятимуть оптимізації лікування пацієнтів із ХОЗЛ та АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, апоптоз, каспази, цитокіни.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 107-114

Pathogenetic role of apoptosis biomarker expression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension: a literature review

O. V. Kraidashenko, O. S. Tiahla, R. L. Kulynych, O. O. Soloviuk, V. V. Yakymenko, M. O. Panasenko

It is well known that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) are multifactorial diseases that develop as a result of complex interactions between genetic and environmental factors. Both internal and external factors can cause the activation of apoptosis, which is considered to be the key factor in the accelerated degradation and death of cells, leading to structural and functional disorders in organs. Apoptosis processes are initiated in the cells of affected organs long before the clinical manifestations of the disease become noticeable. Research and study of the triggering factors and pathobiology of apoptosis in AH and COPD can help to optimise screening programmes for the detection of these diseases in the early preclinical stages and develop new effective targeted treatment regimens based on blocking individual apoptosis pathways in cells.

ARTICLE INFO



UDC 616.24-036.12-008.64:616.12-008.331]-092
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.350736](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.350736)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):107-114

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, apoptosis, caspases, cytokines.

Received: 21.11.2025 // Revised: 09.01.2026 // Accepted: 19.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

The aim of the study is to investigate the characteristics of the synthesis, metabolism and regulation of molecules, receptors and ligands involved in apoptosis in patients with COPD and AH.

Materials and methods. For a systematic review of the literature, reviewed scientific articles indexed in leading scientometric databases (PubMed, Scopus, Google Scholar, and Web of Science) were used.

Results. Apoptosis is a complex and multi-component process of programmed cell death. It has been proven that the processes of apoptosis in vascular endothelial cells, bronchial epithelial cells, and smooth muscle cells of the vascular and bronchial walls are significantly accelerated and scaled up in conditions of comorbid COPD and AH. Various molecules, ligands, and receptors are involved in the cascade of apoptotic changes, namely caspases 3, 7, 8, and 9, active forms of oxygen, calcium-dependent proteases, cytochrome C, parkin-4, Bcl-2 family proteins, apoptosis-related protein activator factor 1 (APAF-1), heat shock proteins, tumour necrosis factor, Fas ligand, Bax and p53 proteins, and soluble messenger proteins such as MFG-E8.

Conclusions. There is a correlation between the dynamics of markers of apoptotic processes on the one hand and the severity of respiratory and haemodynamic disorders in COPD comorbidity with AH on the other. A detailed study of the mechanisms of initiation and regulation of neutrophil apoptosis involving cysteine proteases and other markers of apoptosis in patients with comorbid COPD and AH is a promising area of current research. Such data may form the basis for the correction of therapeutic regimens and allow for the optimisation of treatment.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, apoptosis, caspases, cytokines.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1): 107-114

Останніми десятиліттями в усьому світі учені активно досліджують роль загибелі клітин організму в розвитку серцево-судинних і легеневих захворювань. Уже накопичено чимало експериментальних доказів посилення апоптозу в міокарді при ішемії, гострому і хронічному перевантаженнях, міокардитах, артеріальній гіпертензії, а також у дихальних шляхах при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень. Разом з тим, незважаючи на дослідження, які здійснюють у цій галузі, багато аспектів, що стосуються ініціації та реалізації апоптотичної програми в серцево-судинній і дихальній системах, залишаються не до кінця вивченими.

Нині пропонують різні способи прямого пригнічення активності апоптозу для запобігання загибелі клітин уражених органів, у тому числі блокада каспаз та Fas-рецепторів. Проте неселективна супресія апоптотичної загибелі може призвести до збереження в організмі генетично дефектних і функціонально неповноцінних клітин. Слід враховувати і те, що посилення апоптозу вказує на суттєві порушення фізіологічних внутрішньоклітинних процесів, тому доцільнішим буде дослідження можливості запобігання не власне загибелі клітин, а механізмів, що створюють умови для індукції цього процесу.

Отже, для розробки нових підходів до лікування потрібно детальніше вивчати молекулярні механізми, що залучені до реалізації апоптозу. У цьому контексті вивчення механізмів взаємодії клітинних факторів імунної системи, молекул адгезії та компонентів апоптозу в розвитку ендотеліальної дисфункції при легеневих захворюваннях у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета роботи

Вивчення особливостей синтезу, метаболізму та регуляції молекул, рецепторів і лігандів, які беруть участь у процесі апоптозу, у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

Під час підготовки огляду здійснили всебічний аналіз рецензованих наукових статей, індексованих у провідних наукометричних базах: PubMed, Scopus, Google Scholar та Web of Science. До аналізу залучали публікації, у яких наведено результати експериментальних, рандомізованих клінічних досліджень, а також метааналізи.

Добираючи публікації, керувались актуальністю та науковою новизною матеріалів, перевагу віддавали статтям із детальним описом експериментальних методик та інтерпретацією статистично достовірних даних. Пошук здійснили за ключовими словами в назві, анотації та переліку ключових слів за формулою: COPD OR «Chronic Obstructive Pulmonary Disease» AND Hypertension OR «Arterial Hypertension» AND Apoptosis OR «Programmed Cell Death» AND Biomarkers OR «Gene Expression» OR «Protein Expression».

До дослідження залучали статті українською та англійською мовою. Глибина наукового пошуку становила 5 років (2020–2025 pp.).

Результати

Апоптоз – найпоширеніший тип клітинної загибелі, запрограмований і контрольований природний процес для видалення старих, пошкоджених або нефункціональних клітин. Він регульований, супроводжується зміною експресії певних генів і формуванням специфічного клітинного фенотипу, що забезпечує тканинний гомеостаз і сталість генетичного матеріалу [1]. Відомо, що певні захворювання і патологічні стани можуть змінювати природний перебіг клітинної загибелі, стимулюючи та прискорюючи процеси апоптозу. Порушення механізмів ініціації та реалізації апоптотичної загибелі клітин можуть спричиняти розвиток різних патологічних процесів, особливо якщо це стосується клітин із низьким проліферативним потенціалом [2].

Зауважимо, що реалізація ефектів апоптозу впливає не тільки на виявлення та видалення клітин із дефектним генетичним апаратом. Він також бере участь в усуненні

лімфоцитів, що не пройшли клітинну селекцію, а отже, – у формуванні аутолерантності, у регуляції спрямованості, тривалості та масштабів імунної реактивності [3]. До того ж апоптоз є регуляторним чинником ефекторної функції CD8+ Т-лімфоцитів та NK-клітин. Доведено, що порушення функціонування Т-лімфоцитів і зміна темпів апоптичних процесів у них лежать в основі розвитку багатьох захворювань. При цьому і посилення, і послаблення апоптозу спричиняє патологічні стани, що є діаметрально протилежними в аспекті патофізіологічних механізмів їх формування. Ослаблення апоптозу часто спричиняє розвиток аутоімунних і лімфопроліферативних процесів, а посилення апоптозу через індукцію клітинної загибелі стає причиною розвитку різних цитопенічних станів [1,3].

Імунопатологію апоптозу при захворюваннях респіраторної та кардіоваскулярної систем досліджено недостатньо, хоча розуміння певних основ цього процесу дає підстави вважати, що апоптоз часто є рушійною силою в процесі клітинної і тканинної деградації, порушенні функціонування уражених органів [4].

Апоптоз може активуватися під впливом широкого спектра зовнішніх і внутрішніх факторів за різних патологічних умов. Водночас провідну роль у його ініціації відіграє ішемія, що є ключовим пусковим механізмом апоптичних процесів. Ішемічне ушкодження супроводжується інтенсифікацією утворення активних форм кисню й азоту, зокрема оксиду азоту (NO), що призводить до розвитку оксидативного та нітрозативного стресу [1,5].

На фоні цих змін відбувається порушення мітохондріальної функції, зниження мембранного потенціалу та вивільнення проапоптичних факторів [6]. Одночасно визначають істотне підвищення концентрації вільних іонів кальцію в цитоплазмі ушкоджених клітин, що спричиняє активацію кальційзалежних протеаз, зокрема кальпаїнів. Активація цих ферментів запускає каскад внутрішньоклітинних реакцій, що призводить до стимуляції каспаз – спеціалізованих цистеїнових протеаз, центральних виконавців апоптозу. Каспази здійснюють протеолітичне розщеплення ключових клітинних білків, що врешті зумовлює морфологічні та біохімічні зміни, характерні для апоптозу, включаючи фрагментацію ядерної ДНК [2,7].

Ключова подія, що ініціює активацію каспазного каскаду при апоптозі, – вивільнення цитохрому С із мітохондрій у цитозоль клітини [1,7]. Як важливий молекулярний маркер підвищеної схильності клітин до апоптичної загибелі визначають швидке зростання експресії білка паркіну-4, що характеризує запуск внутрішньоклітинних програмованих механізмів смерті.

Крім мітохондріального, є альтернативний шлях індукції апоптозу, пов'язаний із дією позаклітинних факторів. Так, секреція лейкоцитами фактора некрозу пухлин та інших проапоптичних цитокінів призводить до активації відповідних рецепторів на поверхні клітин-мішеней, що активує рецепторзалежний апоптичний каскад.

Додатковим механізмом активації апоптозу є денатурація клітинних білків, яка супроводжується зниженням рівня вільних білків теплового шоку, що в нормі виконують цитопротекторну функцію [8].

Отже, порушення цілісності ДНК, структурних і функціональних білків або мембранних ліпідів є універсальним сигналом для переходу клітини на програмований шлях загибелі. Визначальну роль у стимуляції апоптичних процесів відіграє також зниження активності ендогенних антиоксидантних систем. Порушення рівноваги між активними формами кисню та антиоксидантами, а також зміни співвідношення АТФ/АДФ спричиняють деполаризацію мітохондріальних мембран. Унаслідок цього відбувається вивільнення проапоптичних білків, активація каспаз і реалізація апоптозу через специфічні молекулярні медіатори [1,9].

Згідно із найновішими експериментальними і клінічними даними, апоптично змінені клітини гладеньких м'язів можуть вивільняти широкий спектр біологічно активних молекул, серед них – і мітогенні фактори, зокрема основний фактор росту фібробластів, і прозапальні медіатори, як-от моноцитарний хемотаксичний білок MCP-1. Ці сигнальні молекули відіграють важливу роль у підтриманні проліферативних процесів і перешкоджають зворотному розвитку гіперплазії інтими судин. Крім того, прозапальні цитокіни сприяють активній рекрутації моноцитів і макрофагів у зону ураження судинної стінки, що підтримує хронічне запалення та ремоделювання судин [10].

Ефективність елімінації апоптичних клітин знижується в умовах хронічного ушкодження, що створює умови для накопичення клітинних детритів і прогресування апоптозу в стінці судин, зокрема серед гладеньком'язових клітин, що має велике клінічне значення в перебігу АГ та атеросклерозу [10,11].

Згідно з результатами численних досліджень, у регуляції апоптозу гладеньких м'язових клітин судин ключову роль відіграють білки родини Bcl-2. За фізіологічних умов ці клітини характеризуються відносно низьким рівнем експресії антиапоптичного білка Bcl-2. За результатами експериментальних спостережень *in vivo*, у гладеньких м'язах щурів базальний рівень Bcl-2 мінімальний, однак при ушкодженні судинної стінки відбувається різке підвищення експресії білка Bcl-X, що свідчить про активацію компенсаторних механізмів клітинного виживання [8,12].

Разом із тим, показано підвищення експресії проапоптичного білка Bax на межі інтими та медії у щурів лінії SHR порівняно з нормотензивними тваринами, що поєднується зі зниженням імунореактивності до Bcl-2 [13]. Таке співвідношення про- та антиапоптичних факторів свідчить про зростання індексу потенційної програмованої клітинної загибелі.

За даними інших авторів, виявлено протилежну тенденцію – збільшення експресії антиапоптичного білка Bcl-2 у клітинах гладеньких м'язів дрібних інтраміокардіальних артерій у SHR-щурів порівняно з

нормотензивними особинами [14]. Аналогічні зміни експресії апоптоз-регулювальних молекул зафіксовано у біопсійному матеріалі пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин.

Отже, активність апоптозу в судинній стінці й у щурів лінії SHR, і нормотензивних тварин, а також у хворих на артеріальну гіпертензію та осіб із нормальним артеріальним тиском має виражений гетерогенний характер. Її визначає баланс експресії про- і антиапоптотичних молекул, який формується під впливом цитокінів, продуктів міжклітинної взаємодії, контактів із компонентами сполучної тканини та, ймовірно, генетичних детермінант [9,15].

Ініціація апоптозу тісно асоціюється з формуванням міжклітинного фіброзу, що супроводжується підвищенням жорсткості судинної стінки та зниженням її еластичних властивостей. Ці структурно-функціональні зміни зумовлюють зменшення судинної податливості та, як наслідок, спричиняють системне підвищення артеріального тиску.

Отже, роль апоптотичних процесів у патогенезі артеріальної гіпертензії не викликає сумнівів [16]. Втім, залишається дискусійним питання про те, чи є активація апоптозу первинною ланкою розвитку захворювання, чи вона переважно бере участь у його прогресуванні та формуванні уражень органів-мішеней. Одним із перспективних підходів до вирішення цієї проблеми є аналіз поліморфних маркерів генів, задіяних у регуляції апоптозу, у пацієнтів з АГ [15].

Процес ініціації програмованої клітинної загибелі за участю специфічних рецепторів деструкції конвертує універсальний для всіх типів тканин каспазний каскад, що являє собою ієрархічну систему протеолітичних ферментів. Ці білкові структури персистують у цитоплазматичному матриці у формі інертних зимогенів, що характеризуються мінімальною базальною каталітичною активністю, проте після біохімічної трансформації вони стають ключовими детермінантами початкової та ефекторної стадій апоптозу [1,7].

В організмі людини верифіковано 11 ізоформ каспаз, які диференціюють за функціональним призначенням та рівнем субстратної специфічності. Першу категорію формують ініціаторні ферменти, зокрема каспази 8, 9 і 10, що забезпечують первинну рецепцію та подальшу ампліфікацію проапоптотичного сигналу. До другої групи належать функціональні аналоги білка CED-3, а саме каспази 2, 3, 6 і 7, що залучаються до інтенсивної фази деградації структурних компонентів і систем життєзабезпечення клітини. Третя функціональна група, що включає каспази 1, 4, 5 та 13, поєднує властивості медіаторів клітинної смерті та регуляторів запальної відповіді [17]. За аналогією з кінетикою активації системи комплементу або каскаду коагуляції, каспазний цикл реалізується за аутокаталітичним принципом, що дає змогу експоненціально посилювати вихідний стимул до апоптозу. Ця багатоетапна реакція підлягає жорсткому регуляторному контролю з боку специфічних кофакторів, таких як фак-

тор-1 активації апоптотичних протеаз (APAF-1), а також інгібіторів на посттрансляційному рівні та складних систем білок-білкової інтеракції [8,9,18].

За результатами сучасних клініко-генетичних досліджень, у пацієнтів із детермінованою спадковою схильністю до АГ визначено інтенсифікацію процесів апоптозу, що корелює з віковою динамікою та нерідко маніфестує ще до вираженої клінічної реєстрації стабільно високих показників артеріального тиску [4,19]. Крім того, варіабельність поліморфних маркерів гена CASP9 (каспази 9) має достовірну асоціацію з іонотранспортними характеристиками мембран еритроцитів, зокрема зі швидкістю Na⁺-Li⁺-анти транспорту. Результати багатофакторного аналізу свідчать, що наявність GA-поліморфізму в гені CASP9 є одним із провідних прогностичних предикторів ефективності антигіпертензивної фармакотерапії [17].

Патоморфологічні деструкції в структурах серцево-судинної та дихальної систем супроводжуються різкою акумуляцією білків теплового шоку (HSP70), фібриногену та фібронектину [20]. Ці сполуки відіграють роль ендогенних лігандів для Toll-подібних рецепторів 4-го типу (TLR4), що є фундаментальними медіаторами вродженої імунної відповіді, ініціюючи транскрипцію прозапальних цитокінів і сигнальних молекул. Ключовим ефектором у цьому сигнальному шляху є фактор некрозу пухлин-альфа, і його взаємодія з рецепторами 1 типу (TNFR1) та Fas-рецепторами модулює тригерні механізми апоптозу [21].

Реакція апоптозу набуває важливого практичного значення при комплексному оцінюванні імунного статусу, виконуючи важливу роль у діагностиці, прогнозуванні та моніторингу перебігу захворювань. Порушення експресії Fas/FasL та дисфункція Fas-опосередкованого апоптозу виявляють при лімфопроліферативних захворюваннях, ВІЛ-інфекції, мікобактеріозах та аутоімунних розладах [22].

Діагностично значущі зміни апоптотичної реакції зумовлені участю таких клітинних маркерів, як CD16 (NK-клітини), CD25 (IL-2) та CD95 (Fas). Зокрема, маркер активації Т- та В-лімфоцитів CD25+ наістотніше знижувався у хворих на АГ з ожирінням і розвитком інсулінорезистентності. Зі збільшенням метаболічних факторів ризику визначають порушення апоптотичної реактивності периферичних лімфоцитів, що виявляють за зменшенням їхньої чутливості до апоптозу та зниженням інтенсивності Fas-опосередкованого апоптозу після активації. Найбільш виражені порушення апоптозу виявляють, коли в пацієнта діагностовано інсулінорезистентність і цукровий діабет [1,23].

Про зміни функції ендотелію свідчить порушення субпопуляційного складу клітинного імунітету, зокрема зниження кількості Т-лімфоцитів і підвищення експресії CD95+, а також зміни показників міжклітинної адгезії (sVCAM-1, sICAM-2, sP-селектин та фактор Віллебранда). Це свідчить про багатофакторну природу ендотеліальної дисфункції, що включає комплекс імунних і метаболічних порушень і є ключовим патогенетичним чинником при поєднанні АГ і метаболічних розладів [5,24].

Згідно з гіпотезою дослідників, енергетичний дефіцит клітин може бути одним із факторів індукції апоптозу при АГ. Підвищення артеріального тиску асоційоване з хронічним перевантаженням серця, що призводить до помірного дефіциту енергії, зумовленого і підвищеним споживанням АТФ клітинами внаслідок збільшеного навантаження на міокард і розвитку гіпертрофії, і певною гіпоксією тканин, що спричинена зміною коронарного кровотоку. Недостатнє поповнення енергетичних ресурсів клітин може також бути зумовлене кальцієвим перевантаженням мітохондрій, що призводить до роз'єднання дихального ланцюга та порушення процесів окисного фосфорилування. Дефіцит АТФ порушує функціонування іонних насосів і в поєднанні з кальцієвим перевантаженням спричиняє зниження мембранного потенціалу мітохондрій, відкриття пор і вивільнення проапоптотичних факторів. Отже, гіпоксія та зміни енергетичного балансу клітин можуть відігравати ключову роль у порушенні рівноваги між виживанням і загибеллю клітин міокарда при АГ та ендотеліальній дисфункції іншого генезу [25,26].

Характер загибелі клітин визначається ступенем невідповідності між енергетичними потребами клітини та продукцією АТФ у процесі мітохондріального окисного фосфорилування. Показано, що тимчасове та оборотне зниження рівня АТФ стимулює апоптоз, який реалізується через активацію білка p53, формування апоптосом та каспазний каскад, а значне виснаження енергетичних запасів клітини призводить до некрозу [17,23]. За даними експериментальних досліджень, макроергічні препарати, антиоксиданти та селективні антагоністи ЕТА-рецепторів мають певний інгібувальний ефект на різні ланки апоптотичної програми. Аналіз гістологічних та імуногістохімічних даних у спонтанно гіпертензивних щурів дав змогу встановити, що застосування цих препаратів найбільше впливало на загальну інтенсивність апоптозу, визначену таким показником, як індекс апоптозу, а також на рівень експресії білків Вах і p53 [13,27,28].

Зауважимо, що досі не встановлено чіткої залежності між рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції та апоптозу в периферичній крові та тяжкістю стану пацієнтів з АГ, що ускладнена хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Питання про те, який саме фактор визначає прогресування ендотеліальної дисфункції та її ускладнень, залишається відкритим. Важливим механізмом розвитку апоптозу є порушення фізико-хімічних властивостей клітинних мембран. Апоптоз ендотеліоцитів судин або клітин периферичної крові може призводити до підвищення в'язкості крові, формування тромбів і прогресування локального запалення у стінці судин, що також потенційно спричиняє атерогенез [2,11].

Встановлено, що непротеолітичні аероалергени rDP2 знижують життєздатність людських бронхіальних епітеліальних клітин BEAS-2B шляхом індукції апоптозу [29]. Припускають, що rDP2 не лише викликають імунну відповідь, але й можуть безпосередньо ушкоджувати епі-

телій дихальних шляхів. Високий рівень rDP2 підвищує внутрішньоклітинний рівень активних форм кисню, що спричиняє збільшення співвідношення Вах/Bcl-2 та вивільнення цитохрому С у клітинах BEAS-2B. Це підтверджує, що rDP2 можуть зумовлювати гіперреактивність дихальних шляхів через підвищення внутрішньоклітинного окиснювального стресу та активацію проапоптотичних сигналів в епітеліальних клітинах [13,20,30].

Апоптоз клітин регулюється тонким балансом про-, антиапоптотичних білків. Мітохондріальний шлях апоптозу контролюється ранньою транслокацією антиапоптотичних (Bcl-2, Bcl-XL) і проапоптотичних (Bak, Bax) членів родини Bcl-2 у середину або назовні з мітохондрій, що модулює вивільнення проапоптотичних компонентів, як-от цитохрому С, які активують апоптосоми, ефекторні каспази та ДНКазу, призводячи до фрагментації ДНК і розщеплення полі(АДФ-рибоза)-полімераз (PARP). Розщеплена форма PARP (p85) визначена як важливий маркер раннього апоптозу в бронхіальному епітелії [13,14,30]. Встановлено, що вплив rDP2 призводить до зниження експресії Bcl-2 та одночасного підвищення рівнів Вах і Bak у клітинах BEAS-2B, а також до збільшення кількості p85 PARP, що свідчить про активацію внутрішнього мітохондріального апоптозу та порушення балансу між проапоптотичними й антиапоптотичними факторами в епітеліоцитах бронхіального дерева.

Розпізнавання й усунення апоптотичних клітин здійснюється за участю різних молекул, включаючи рецептори на поверхні фагоцитів і розчинні білки-месенджери, як-от MFG-E8 (Milk fat globule-EGF factor 8 protein), тромбоспондин-1 та білок S. Збільшення кількості апоптотичних клітин і порушення процесу ефероцитозу відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ, проте точний внесок цих механізмів у розвиток захворювання залишається недостатньо вивченим [8,31].

Доведено, що дефіцит експресії таких поверхневих рецепторів фагоцитів, як CD31, CD91 та CD44, є ключовим чинником, який зумовлює порушення ефероцитозу при ХОЗЛ [32]. За результатами досліджень, плазмові рівні MFG-E8 у пацієнтів із ХОЗЛ значно нижчі порівняно з контрольною групою здорових осіб. Крім того, концентрація MFG-E8 зменшувалася поступово від стадії GOLD I до GOLD IV, що дає змогу припускати негативну кореляцію між рівнем цього білка та тяжкістю захворювання. У результаті множинного регресійного аналізу підтверджено позитивну кореляцію між концентрацією MFG-E8 у плазмі та показником ОФВ1 у відсотках, що свідчить про потенційну придатність MFG-E8 як маркера тяжкості ХОЗЛ. Крім того, аналіз ROC-кривої показав, що встановлене граничне значення MFG-E8 може бути ефективним діагностичним показником для ХОЗЛ [31,32].

За даними наукової літератури, зниження експресії MFG-E8 визначають і при інших патологіях, асоційованих з дефектним ефероцитозом, зокрема при атеросклерозі. Встановлено, що плазмові рівні MFG-E8 знижені в пацієнтів з ішемічною хворобою серця атеросклеротич-

ного генезу, а експресія білка зменшена в атеросклеротичних бляшках [33].

Згідно з результатами інших досліджень, MFG-E8 полегшує фагоцитарне видалення апоптотичних клітин: у мишей з атеросклерозом і дефіцитом MFG-E8 встановлено значне накопичення апоптотичних клітин і збільшення розміру атеросклеротичного ушкодження [34]. Можливо, у пацієнтів із ХОЗЛ зниження експресії MFG-E8 асоційоване з підвищенням споживання білка під час видалення великої кількості апоптотичних клітин у легенях і бронхіальній тканині, що свідчить про активну участь цього білка в підтриманні гомеостазу клітинної загибелі [31,32].

Отже, зменшення об'єму легеневої тканини при ХОЗЛ може бути зумовлене поступовою втратою ендотелію капілярів та епітеліальних клітин через запрограмовану клітинну загибель – апоптоз [31,35]. У пацієнтів із ХОЗЛ показано зниження рівня протективного чинника VEGF, що реалізує свої ефекти через два тирозинкіназні рецептори, які містяться на ендотеліоцитах судин, – VEGFR-1 (FLT-1) та VEGFR-2 (KDR/Flk-1). У легенях визначено щільну локалізацію VEGF, припустили, що передача сигналів через VEGF, ймовірно, є необхідною для підтримки нормальної альвеолярної структури. Згідно з даними найновіших досліджень, у легенях пацієнтів із ХОЗЛ визначають підвищення септальної загибелі клітин, що корелює зі зниженням експресії VEGF і VEGFR-2 (KDR/Flk-1) [9,29,35].

Апоптоз при коморбідності АГ і ХОЗЛ може активуватися і внутрішніми, і зовнішніми тригерами. Одним із найбільш досліджених внутрішньоклітинних механізмів є мітохондріально-залежний апоптоз у клітинах хребетних, що чітко регулюється білками родини Bcl-2 [6]. Ці білки можуть функціонувати як промотори апоптозу (наприклад, Bax) або як інгібітори (Bcl-2). Аберрантна експресія членів сімейства Bcl-2 порушує нормальну програму апоптозу, що особливо актуально при поєднанні гіпертонічної хвороби і ХОЗЛ. Підвищені коефіцієнти Bcl-2/Bax, зумовлені посиленням активності Bcl-2 і/або пригніченням Bax, частіше визначають у VSMC (vascular smooth muscle cells) при гіпертензії [10,13].

Отже, апоптоз у VSMC можна індукувати шляхом зниження співвідношення антиапоптозного та проапоптозного білка Bcl-2/Bax, що підтверджено на моделях спонтанно гіпертензивних щурів (SHR) [20]. У разі судинного ремоделювання VSMC часто виявляють підвищену проліферативну та гіпертрофічну активність, що зумовлено підвищенням фосфорилування позаклітинної сигнальної регуляторної кінази 1/2. Індукція апоптозу у VSMC може відігравати важливу роль у механізмах лікування гіпертензії на фоні ХОЗЛ через регуляцію судинного ремоделювання [10,15,36].

Визначено низку інших сигнальних механізмів, що підтримують баланс між апоптозом і проліферацією VSMC, серед них – білковий ядерний фактор, пов'язаний із фактором 2 (Nrf2), який утримується в цитоплазмі за допомогою Kelch-ECH-асоційованого білка 1 (Keap1);

фосфатаза з подвійною субстратною специфічністю, продукт гена PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10); протеїнкінази B (Akt pathway apoptosis) та Ras-гомолог сімейства генів A (RhoA)/Rho-асоційований протеїнкіназний (ROCK) шлях [2,18,37].

Активация клітин під час періодів загострення ХОЗЛ у поєднанні з АГ підвищує чутливість клітин до Fas-опосередкованого апоптозу. Ймовірно, ступінь чутливості визначається не лише рівнем експресії Fas-антигену, але й його функціональним станом, балансом цитокінів і внутрішньоклітинними регуляторами апоптозу. Крім того, апоптоз при ХОЗЛ може реалізовуватися також через інші рецептори, включно з TNF-рецепторами, або за допомогою рецептор-незалежних механізмів [29,32].

Незважаючи на значний прогрес, досі майже немає даних щодо ролі ініціаторної каспази 9 та ефекторної каспази 3 в апоптозі нейтрофілів у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ і гіпертонічної хвороби. Каспаза 3 – ключовий фермент, що активує ендонуклеазу CAD, яка у проліферуючих клітинах перебуває у комплексі з інгібітором ICAD (Inhibitor of Caspase Activated DNase). В апоптотичних клітинах активна каспаза 3 розриває ICAD, що призводить до вивільнення CAD і деградації хромосомальної ДНК, конденсації хроматину та формування апоптотичних тіл. Крім того, ферментативна активність каспази 3 призводить до реорганізації цитоскелету, що забезпечує структурну перебудову клітини в процесі апоптозу [38].

Висновки

1. Результати аналізу даних наукової літератури свідчать про потенційний асоціативний зв'язок між динамікою маркерів активності апоптотичних процесів і виразністю респіраторних, гемодинамічних порушень при ХОЗЛ у коморбідності з АГ.

2. Показано достовірне прогностичне значення підвищеної експресії каспаз і катепсину як основних маркерів апоптозу щодо тяжкості бронхообструктивних порушень при ХОЗЛ у поєднанні з профілем артеріального тиску й ураженнями органів-мішеней при АГ.

3. Встановлено достовірне прогностичне значення підвищеної експресії каспази 7 та каспази 9 щодо тяжкості респіраторних порушень у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з АГ.

Перспективи подальших досліджень. Детальне вивчення механізмів ініціації та регуляції апоптозу нейтрофілів за участю каспаз 7 і 9 у пацієнтів із коморбідною патологією ХОЗЛ і АГ є перспективним напрямом сучасних досліджень. Такі дані можуть стати підґрунтям для корекції терапевтичних схем і сприятимуть оптимізації лікування таких пацієнтів для досягнення стабільної та тривалої ремісії захворювання.

Фінансування

Стаття є фрагментом ініціативної НДР «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармако-терапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп», державний реєстраційний № 0114U001393 (2014–2017).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8727-8889

Тягла О. С., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2807-6846

Кулинич Р. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8416-0639

Солов'юк О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна; лікар-ендокринолог вищої категорії.

ORCID ID: 0000-0002-1503-4559

Якименко В. В., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8867-6501

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

ORCID ID: 0000-0002-2619-3846

Information about the authors:

Kraidashenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tiahla O. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kulynych R. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yakymenko V. V., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Oncology and Oncosurgery, 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.



Роман Кулинич (Roman Kulynych)
cardiolog1978@gmail.com

References

- Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. *Cells*. 2024;13(22):1838. doi: [10.3390/cells13221838](https://doi.org/10.3390/cells13221838)
- Chaves SR, Rego A, Santos-Pereira C, Sousa MJ, Côte-Real M. Current and novel approaches in yeast cell death research. *Cell Death Differ*. 2025;32(2):207-18. doi: [10.1038/s41418-024-01298-2](https://doi.org/10.1038/s41418-024-01298-2)
- Mahajan A, Sharma G, Thakur K, Raza K, Singh G, Katara OP. Autoimmune diseases and apoptosis: Targets, challenges, and innovations. In: *Clinical Perspectives and Targeted Therapies in Apoptosis*. Elsevier; 2021. p. 285-327. Available from: [10.1016/B978-0-12-815762-6.00009-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815762-6.00009-3)
- Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-86. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318061](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061)
- Almanzar G, Alarcon JC, Garzon R, Navarro AM, Ondo-Méndez A, Prelog M. Hypoxia and activation of hypoxia inducible factor alpha as influencers of inflammatory helper T cells in autoimmune disease – a link between cancer and autoimmunity. *Front Immunol*. 2025;16:1633845. doi: [10.3389/fimmu.2025.1633845](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1633845)
- Lalier L, Vallette F, Manon S. Bcl-2 Family Members and the Mitochondrial Import Machineries: The Roads to Death. *Biomolecules*. 2022;12(2):162. doi: [10.3390/biom12020162](https://doi.org/10.3390/biom12020162)
- Nguyen T, Gillet G, Popgeorgiev N. Caspases in the Developing Central Nervous System: Apoptosis and Beyond. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:702404. doi: [10.3389/fcell.2021.702404](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.702404)
- Green DR. The Death Receptor Pathway of Apoptosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022;14(2):a041053. doi: [10.1101/cshperspect.a041053](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041053)
- Voss AK, Strasser A. The essentials of developmental apoptosis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-148. doi: [10.12688/f1000research.21571.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.21571.1)
- Macri F, Vigorito I, Castiglione S, Faggiano S, Casaburo M, Fanotti N, et al. High Phosphate-Induced JAK-STAT Signalling Sustains Vascular Smooth Muscle Cell Inflammation and Limits Calcification. *Biomolecules*. 2023;14(1):29. doi: [10.3390/biom14010029](https://doi.org/10.3390/biom14010029)
- Cao Y, Cao Y, Liu J, Ye Y, Jiang M. Comprehensive Review of Mechanisms and Translational Perspectives on Programmed Cell Death in Vascular Calcification. *Biomolecules*. 2025;15(12):1640. doi: [10.3390/biom15121640](https://doi.org/10.3390/biom15121640)
- Gagliardi M, Ashizawa AT. Making Sense of Antisense Oligonucleotide Therapeutics Targeting Bcl-2. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):97. doi: [10.3390/pharmaceutics14010097](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010097)
- Guedes JP, Mendes F, Machado BO, Manon S, Côte-Real M, Chaves SR. Yeast NatB Regulates Cell Death of Bax-Expressing Cells. *Biomolecules*. 2025 Dec 12;15(12):1731. doi: [10.3390/biom15121731](https://doi.org/10.3390/biom15121731)
- Gupta VA, Ackley J, Kaufman JL, Boise LH. BCL2 Family Inhibitors in the Biology and Treatment of Multiple Myeloma. *Blood Lymphat Cancer*. 2021;11:11-24. doi: [10.2147/BLCTT.S245191](https://doi.org/10.2147/BLCTT.S245191)
- Li M. The role of P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) in ovarian development, cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Apoptosis*. 2021;26(5-6):235-47. doi: [10.1007/s10495-021-01667-z](https://doi.org/10.1007/s10495-021-01667-z)
- Dabravolski SA, Markin AM, Andreeva ER, Eremin II, Orekhov AN, Melnichenko AA. Emerging role of pericytes in therapy of cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113928. doi: [10.1016/j.biopha.2022.113928](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113928)
- Guedes JP, Boyer JB, Elurbide J, Carte B, Redeker V, Sago L, et al. NatB Protects Procaspase-8 from UBR4-Mediated Degradation and Is Required for Full Induction of the Extrinsic Apoptosis Pathway. *Mol Cell Biol*. 2024;44(9):358-71. doi: [10.1080/10985549.2024.2382453](https://doi.org/10.1080/10985549.2024.2382453)
- Zykova SS, Gessel T, Galembikova A, Mozhaitshev ES, Borisevich SS, Igidov N, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 α , a Novel Molecular Target for a 2-Aminopyrrole Derivative: Biological and Molecular Modeling Study. *Cancers (Basel)*. 2025;18(1):115. doi: [10.3390/cancers18010115](https://doi.org/10.3390/cancers18010115)
- Yang L, Dai R, Wu H, Cai Z, Xie N, Zhang X, et al. Unspliced XBP1 Counteracts β -Catenin to Inhibit Vascular Calcification. *Circ Res*. 2022;130(2):213-29. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.319745](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319745)
- Guedes JP, Baptista V, Santos-Pereira C, Sousa MJ, Manon S, Chaves SR, et al. Acetic acid triggers cytochrome c release in yeast heterologously expressing human Bax. *Apoptosis*. 2022;27(5-6):368-81. doi: [10.1007/s10495-022-01717-0](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01717-0)
- Feoktistova M, Makarov R, Yazdi AS, Panayotova-Dimitrova D. RIPK1 and TRADD Regulate TNF-Induced Signaling and Ripoptosome Formation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12459. doi: [10.3390/ijms222212459](https://doi.org/10.3390/ijms222212459)
- Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):204. doi: [10.1038/s41392-023-01468-7](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01468-7)
- Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death Differ*. 2022;29(5):946-60. doi: [10.1038/s41418-022-00988-z](https://doi.org/10.1038/s41418-022-00988-z)
- Rego A, Ribeiro A, Côte-Real M, Chaves SR. Monitoring yeast regulated cell death: trespassing the point of no return to loss of plasma membrane integrity. *Apoptosis*. 2022;27(9-10):778-86. doi: [10.1007/s10495-022-01748-7](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01748-7)
- Zhang C, Liu J, Wang J, Zhang T, Xu D, Hu W, et al. The Interplay Between Tumor Suppressor p53 and Hypoxia Signaling Pathways in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:648808. doi: [10.3389/fcell.2021.648808](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.648808)
- Vidavsky N, Kunitake J, Estroff LA. Multiple Pathways for Pathological Calcification in the Human Body. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(4):e2001271. doi: [10.1002/adhm.202001271](https://doi.org/10.1002/adhm.202001271)
- Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol*. 2022;12:985363. doi: [10.3389/fonc.2022.985363](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363)

28. Liang J, Zhao W, Tong P, Li P, Zhao Y, Li H, et al. Comprehensive molecular characterization of inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) for therapeutic targeting in cancer. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):7. doi: [10.1186/s12920-020-0661-x](https://doi.org/10.1186/s12920-020-0661-x)
29. Shi X, Yan K, Ding R, Ma Y, Liang Q, Sun Z. Long-term exposure to silica nanoparticles induces DNA damage by activating ferritinophagy in the lungs. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2026;310:119723. doi: [10.1016/j.ecoenv.2026.119723](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2026.119723)
30. Liu N, Meng B, Zeng L, Yin S, Hu Y, Li S, et al. Discovery of a novel rice-derived peptide with significant anti-gout potency. *Food Funct*. 2020;11(12):10542-53. doi: [10.1039/d0fo01774d](https://doi.org/10.1039/d0fo01774d)
31. Cui Y, Luo L, Zeng Z, Liu X, Li T, He X, et al. MFG-E8 stabilized by deubiquitinase USP14 suppresses cigarette smoke-induced ferroptosis in bronchial epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2023;14(1):2. doi: [10.1038/s41419-022-05455-8](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05455-8)
32. Heinbockel L, Marwitz S, Schromm AB, Watz H, Kugler C, Ammerpohl O, et al. Identification of novel target genes in human lung tissue involved in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2255-9. doi: [10.2147/COPD.S161958](https://doi.org/10.2147/COPD.S161958)
33. Wang D, Liu W, Wang L, Zhang N, Huang X, Chen H. Association of the single-nucleotide polymorphism in the MFG-E8 gene with coronary heart disease in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25(1):397. doi: [10.1186/s12872-025-04860-z](https://doi.org/10.1186/s12872-025-04860-z)
34. Ruotsalainen SE, Surakka I, Mars N, Karjalainen J, Kurki M, Kanai M, et al. Inframe insertion and splice site variants in MFG8 associate with protection against coronary atherosclerosis. *Commun Biol*. 2022;5(1):802. doi: [10.1038/s42003-022-03552-0](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03552-0)
35. Aliyar AA, Eldar AS, Sadig SA, Mubariz GT, Adil MN, Aydın AS. Advances in the Study of Bronchial and Vascular Architecture of Lungs in the Rat's Model: from Morphogenesis to Disease Modelling. *Cell Physiol Biochem*. 2025;59(6). doi: [10.33594/000000834](https://doi.org/10.33594/000000834)
36. Jiang A, Li J, He Z, Liu Y, Qiao K, Fang Y, et al. Renal cancer: signaling pathways and advances in targeted therapies. *MedComm* (2020). 2024;5(8):e676. doi: [10.1002/mco2.676](https://doi.org/10.1002/mco2.676)
37. Citi V, Fallica AN, Salerno L, Virzi NF, Ciaffaglione V, Intagliata S, et al. Semi-Synthetic H₂S Releasing Compounds with Antioxidant and Vasorelaxant Properties. *ACS Med Chem Lett*. 2025;17(1):199-210. doi: [10.1021/acsmchemlett.5c00624](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5c00624)
38. Unnisa A, Greig NH, Kamal MA. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 Mediated Apoptosis: A Multimodal Therapeutic Target in Traumatic Brain Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(4):1001-1012. doi: [10.2174/1570159X20666220327222921](https://doi.org/10.2174/1570159X20666220327222921)