

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 3(31), вересень – грудень 2019 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)

проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)

проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)

д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)

академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джєннаро Пагано (Неаполь, Італія)

проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)

проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)

L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)

Roland Frankenberger (Memphis, USA)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)

V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)

E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідчення про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

ДАК України в галузі фармацев-
тичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти
і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

Журнал включений

до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 3 від 22.10.2019 р.
Підписано до друку
25.10.2019 р.

Редакція:

Начальник редакційно-
видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полупан

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,
м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідчення про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x84/8.
© Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 10/19.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 3 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С.

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Федотов С. О., Гоцуля А. С.

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

Мєдведєва К. П., Донченко А. О., Васюк С. О.

Застосування похідних хінону для спектрофотометричного визначення лікарських засобів

Сафонов А. А., Захарський В. В.

Дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Бігдан О. А.Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів**Шепета Ю. Л., Лозинський А. В., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.**

Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксadiaзол-2-тіолу

Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В. В., Панасенко О. І.

In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Кошовий О. М., Гамуля О. В.Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України**Мозуль В. І., Аксьонова І. І., Панасенко О. І.**

Дослідження хімічного складу волошки розлогої

Муга М. М., Кошовий О. М., Ільїна Т. В., Бородіна Н. В., Скибіцька М. І.Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України**Івасюк І. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І.**Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.)**Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладішев В. В.**

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Аль Насір Ейяд, Дроздов А. Л., Лисянская А. П., Харапонова Е. Б.

Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

ORIGINAL RESEARCH

238 Hotsulia A. S.

Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

245 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

250 Miedvedieva K. P., Donchenko A. O., Vasiuk S. O.

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

256 Safonov A. A., Zazharskyi V. V.

Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

260 Bihdan O. A.Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone**266 Shepeta Yu. L., Lozynskyi A. V., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.**

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

270 Karpun Ye. O., Karpenko Yu. V., Parchenko V. V., Panasencko O. I.

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

276 Borodina N. V., Kovalov V. M., Koshovyi O. M., Hamulia O. V.Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora**285 Mozul V. I., Aksonova I. I., Panasencko O. I.**The study of chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam.**291 Myha M. M., Koshovyi O. M., Ilina T. V., Borodina N. V., Skybitska M. I.**Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora**298 Ivasiuk I. M., Marchyshyn S. M., Budniak L. I.**Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)**304 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V.**

Study of excipients influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

309 Al Nasir Eiad, Drozdov O. L., Lysianska H. P., Kharaponova O. B.

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бушусєва І. В., Борисенко Н. М.

Впровадження нових технологій і фінансове забезпечення інноваційної діяльності фармацевтичної галузі сектора ветеринарної медицини на основі розвитку пріоритетних напрямів регіонів України

Жамалі Карім, Ткаченко Н. О., Гладисhev В. В., Рижкова С. Є.

Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції

Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Британова Т. С., Книш Є. Г.

Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

Кісєєва О. П., Бушусєва І. В.

Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області)

Колесник М. Ю., Соколова М. В.

Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортиазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Ніканоров О. К., Кормільцев В. В., Жарова І. О., Лазарева О. Б., Кравчук Л. Д.

Динаміка показників електроспондилографії осіб із болями у спині під впливом програми фізичної реабілітації. Фізична реабілітація осіб із болями у спині

Дорошенко Е. Ю., Малахова С. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Шаповалова І. В., Сазанова І. О., Олійник М. О., Світлична Т. С.

Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футзалу)

Варакута О. А., Куш О. Г.

Реактивність лімфоїдного компонента пародонта під час використання різних пломбувальних матеріалів на тлі експериментального цукрового діабету

Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, Аслі Метін Махмутоглу, Сезгін Гюнез, Ахмет Тевфік Сунтер

Оцінювання практики створення родоводу та застосування стандартизованого пацієнта студентами медичного факультету

Аніщенко М. А.

Інформована згода в педіатричній практиці: проблеми українського законодавства та перспективи їх вирішення

З ювілеєм!

ORIGINAL RESEARCH

314 Bushuieva I. V., Borysenko N. M.

The introduction of new technologies and financial support for the innovational pharmaceutical industry in the veterinary medicine sector based on the development of priority areas of the Ukrainian regions

322 Gamali Karim, Tkachenko N. O., Hladyshev V. V., Ryzhkova S. Ye.

Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and its derivatives that are used in treatments for Alopecia

329 Hotsulia A. S., Mikolasiuk O. O., Brytanova T. S., Knysh Ye. H.

Market analysis of dietary supplements that affect the respiratory function

334 Kilieieva O. P., Bushuieva I. V.

Analysis of the use of cosmetics in the combination therapy of acne and rosacea in the outpatient treatment (the Zaporizhzhia region case)

339 Kolesnyk M. Yu., Sokolova M. V.

The effectiveness of therapy with valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the left atrial myocardium condition in women with arterial hypertension in postmenopause

346 Samura B. B., Panasenko M. O.

Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

352 Nikanorov O. K., Kormiltsev V. V., Zharova I. O., Lazareva O. B., Kravchuk L. D.

Dynamics of the electrospindilography indices of the individuals with back pain under the influencing of the physical rehabilitation program. Physical rehabilitation of the individuals with back pain

357 Doroshenko E. Yu., Malakhova S. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Shapovalova I. V., Sazanova I. O., Oliinyk M. O., Svitlychna T. S.

Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)

365 Varakuta O. A., Kushch O. H.

Reactivity of the lymphoid component of the periodontium using various filling materials against experimental diabetes mellitus

372 Gulgez Neslihan Tas Kurt Hekim, Asli Metin Mahmutoglu, Sezgin Gunes, Ahmet Tefvik Sunter

Assessment of practice of pedigree drawing and application of standardized patient in medical faculty students

379 Anishchenko M. A.

Informed consent in pediatric practice: problems of Ukrainian legislation and prospects for their solution

385 Happy anniversary!



Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

A. S. Hotsulia*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Pyrrole, 1,2,4-triazole and indole derivatives belong to the group of aza-heterocyclic compounds, which have been associated with significant advances in the development of new drugs. Combining these heterocycles in one molecule increases the likelihood of detecting among these compounds substances with a certain kind of biological activity.

The aim of the work was to optimize the conditions of synthesis and study the properties of S-alkyl derivatives of 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol containing pyrrole and indolpropane fragments in their structure.

Materials and methods. Pyrrole and indole-3-butyric acid were used as key starting reagents. 4-Phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol was obtained by acylation, hydrazinolysis, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate followed by intramolecular heterocyclization. For the synthesis of 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol, the reaction of the interaction of the potassium salt of indole-3-butyric acid with bromethane was carried out to obtain the appropriate ester. Subsequent stages of chemical conversion included hydrazinolysis reactions, the addition of phenylisothiocyanate, and alkaline cyclization. The structure of the obtained compounds was confirmed by data of elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy and IR-spectrophotometry. The individuality of substances was established by using high performance liquid chromatography with diode-array and mass spectrometric detection.

Results. S-alkyl derivatives of 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol have been synthesized and their structure was established and studied physical properties. The synthesized compounds have been subjected to the *in silico* molecular docking study against the kinases of anaplastic lymphoma by using the 2XP2 ligand, lanosterol 14- α -demethylase by using the 3LD6 ligand, cyclooxygenase-2 by using the ligand which were downloaded from the protein data bank (PDB).

Conclusions. Molecular docking has shown the ability of the synthesized compounds to influence the kinase activity of anaplastic lymphoma, cyclooxygenase-2 and lanosterol-14- α -demethylase.

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

A. С. Гоцуля

Похідні піролу, 1,2,4-тріазолу та індолу належать до групи азагетероциклічних сполук, з використанням яких пов'язані значущі успіхи у сфері створення нових лікарських засобів. Поєднання цих гетероциклів в одній молекулі дає змогу підвищити ймовірність виявлення серед відзначених сполук речовин із певним видом біологічної активності.

Мета роботи – оптимізація умов синтезу та дослідження властивостей S-алкілпохідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу, які містять у своїй структурі пірольний та індолпропановий фрагменти.

Матеріали та методи. Як ключові вихідні реагенти використали пірол та індол-3-бутанову кислоту. За допомогою реакцій ацилювання, гідразинолізу, нуклеофільного приєднання фенілізотіоціанату з наступною внутрішньомолекулярною гетероциклізацією одержали 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол. Для синтезу 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу попередньо провели реакцію взаємодії калієвої солі індол-3-бутанової кислоти з брометаном, що дало змогу одержати відповідний естер. Наступні стадії хімічного перетворення включали реакції гідразинолізу, приєднання фенілізотіоціанату та лужної циклізації. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектроскопії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією.

Результати. Синтезували S-алкілпохідні 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, довели їхню будову та дослідили фізичні властивості. Синтезовані сполуки піддані докінговим дослідженням *in silico* для визначення можливого впливу на кіназу анапластичної лімфоми з використанням ліганду 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу з використанням ліганду 3LD6, циклооксигеназу-2 з використанням ліганду 4ZOL, які одержані з Банку даних білків (PDB).

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184166>

UDC: 547.748.3'792'367.057.022.03
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184166

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 238–244

Key words: pyrrole, 1,2,4-triazole, indole, physical-chemical properties, molecular docking.

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

Received: 08.08.2019 // Revised: 25.08.2019 // Accepted: 31.08.2019

Висновки. Молекулярний докінг показав здатність синтезованих сполук впливати на активність кінази анапластичної лімфоми, ланостерол 14- α -деметилази та циклооксигенази-2.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 238–244

Синтез, строение и свойства некоторых производных 5-R-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола

А. С. Гоцуля

Производные пиррола, 1,2,4-триазола и индола относятся к группе азаетероциклических соединений, с использованием которых связаны значительные успехи в области создания новых лекарственных средств. Сочетание данных гетероциклов в одной молекуле позволяет повысить вероятность установления среди указанных соединений веществ с определенным видом биологической активности.

Цель работы – оптимизация условий синтеза и исследования свойств S-алкилпроизводных 5-R-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола, содержащих в своей структуре пиррольный и индолпропановый фрагменты.

Материалы и методы. В качестве ключевых исходных реагентов использованы пиррол и индол-3-бутановая кислота. С помощью реакций ацилирования, гидразиолиза, нуклеофильного присоединения фенилизотиоцианата с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией получен 4-фенил-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиол. Для синтеза 5-(3-(индол-3-ил)пропил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола предварительно проведена реакция взаимодействия калиевой соли индол-3-бутановой кислоты с бромэтаном, что позволило получить соответствующий эфир. Следующие стадии химического превращения включали реакции гидразиолиза, присоединение фенилизотиоцианата и щелочной циклизации. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ^1H ЯМР-спектроскопии и ИК-спектроскопии. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричной и масс-спектрометрической детекцией.

Результаты. Синтезированы S-алкилпроизводные 5-(3-(индол-3-ил)пропил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола и 4-фенил-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиола, доказано их строение и исследованы физические свойства. Синтезированные соединения подвергнуты докинговому исследованию *in silico* для определения возможного влияния на киназу анапластической лимфомы с использованием лиганда 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазы с использованием лиганда 3LD6, ЦОГ-2 с использованием лиганда 4ZOL, которые получены из Банка данных белков (PDB).

Выводы. Молекулярный докинг продемонстрировал возможность синтезированных соединений влиять на активность киназы анапластической лимфомы, ланостерол 14- α -деметилазы и циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: пиррол, 1,2,4-триазол, индол, физико-химические свойства, молекулярный докинг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 238–244

Research in the field of indole compounds has been and remains relevant in the chemistry of heterocycles [1–3]. The reason for this interest is the participation of indole derivatives in the metabolic processes of living systems as biologically active compounds [6]. Derivatives of 1,2,4-triazole and pyrrole, which are structural fragments of a number of known drugs, are of no less interest [4,5]. A variety of chemical modification methods that can be used with respect to these heterocyclic systems, high biological potential with low toxicity give these objects of research all the signs of relevance and practical significance. During the last few years derivatives of indole have attracted much attention because of their special biological activity in medicine and agriculture.

Aim

The aim of our work was to search for promising compounds from the point of biological activity in a series of derivatives that combine heterocyclic fragments of pyrrole, 1,2,4-triazole, and indole.

Materials and methods

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined

in open capillary tubes in a “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N) were performed using the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectra (4000 – 400 cm^{-1}) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe_4 as internal standard in $\text{DMSO}-d_6$ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Chemistry

Sodium 4-(indol-3-yl)butanoate. To a mixture of 0.01 mol of 4-(indol-3-yl)butyric acid and 0.01 mol of sodium bicarbonate was added 15 ml of water. This mixture was boiled for 7 hours and evaporated.

Ethyl 4-(indol-3-yl)butanoate. A mixture of 0.01 mol of sodium 4-(indol-3-yl)butanoate was dissolved in 15.0 ml of DMSO at 80 $^{\circ}\text{C}$ and the equivalent of ethyl bromide was added. It was heated at 80 $^{\circ}\text{C}$ for 12 hours. Cooled down. The resulting solution was slowly poured into 60 ml of water. Orange oil was immediately formed and crystallized into orange crystals. This compound had a characteristic unpleasant odor. The crystalline precipitate formed was filtered off and dried.

4-(Indol-3-yl)butanhydrazide. To a solution of 0.01 mol of ethyl 4-(indol-3-yl)butanoate in 20 ml of ethanol was added 0.022 mol of hydrazine monohydrate. It was heated to boiling for 6 hours. The resulting solution was slowly poured into 60 ml of water. Yellow crystals were formed immediately. The crystalline precipitate formed was filtered off and dried.

2-(4-(Indol-3-yl)butanoyl)-N-phenylhydrazinocarbothioamide. 4-(Indol-3-yl)-butanhydrazide was dissolved in a minimal amount of propan-2-ol and the equivalent of phenylisothiocyanate was added. It was heated for 6 hours. It was evaporated to form light yellow oil which gradually crystallized.

5-(3-(Indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol. To 0.01 mol of synthesized 2-(4-(indol-3-yl)butanoyl)-N-phenylhydrazinocarbothioamide was added 0.011 mol of NaOH as a 7% solution, heated to dissolution and 1 hour afterwards. Then 10 ml of water was added and neutralized with ethane acid. A white crystalline precipitate is formed. This compound was crystallized from propan-2-ol.

Alkylderivatives of 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol. To dissolved in 30 ml of propan-1-ol mixture of 0.005 mol of the corresponding thiol and an equivalent amount of sodium hydroxide was added an equivalent amount of halogenalkane (iodomethane, iodoethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromopentane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane, 1-bromodecane). This mixture was heated for 2 hours, cooled, the precipitate was filtered, washed with water and crystallized from methanol.

Molecular docking

Molecular docking was performed to obtain structural information on the interaction of the synthesized compounds and the corresponding biological structure. For this purpose, the X-ray crystal structures of the corresponding biological targets from the protein database (PDB-ID) in complex with the standard ligand were previously downloaded: kinases of anaplastic lymphoma in the complex of crizotinib (2XP2), lanosterol 14- α -demethylase with ketoconazole (3LD6), cyclooxygenase-2 with indomethacin (4Z0L). The ligands (crizotinib, ketoconazole, indomethacin) were previously removed from the primary structures. It was carried out the joining of different ligands to the protein using AUTODOCK. The conformations of the ligand were analyzed in terms of energy, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between the ligand and the receptor protein. A detailed analysis of the ligand-receptor interactions was performed and the final coordinates of the ligand and receptor were saved as pdb files. The binding energy (FEB) of all compounds was calculated.

Results and discussion

Optimal conditions were determined and 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol, 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol with their new derivatives were synthesized. Acetylation reactions in diethyl ether, nucleophilic substitution, addition in an alcoholic medium, and intermolecular alkaline heterocyclization were used to obtain

the starting thiol. The preparation of the original 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and its physical-chemical properties were described in previous work [7]. The alkylation reactions were carried out with the synthesized thiols. The structure of the obtained compounds was confirmed by ^1H NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry and elemental analysis.

According to the IR spectroscopic data of the compounds 2.7, 2.8 which have triazole-3-thione structure, the observation of C=S stretching bands at 1380–1365 cm^{-1} and the absence of an absorption at about 2595–2550 cm^{-1} region cited for SH group have proved that these compounds were in the thionic form. In the IR-spectrum of synthesized alkyl derivatives observe deformation vibrations of alkyl groups in ranges from 630 to 1400 cm^{-1} and H-C-H fragment in a narrow area of frequency 1475–1370 cm^{-1} . For example, for CH_3 -group δ -vibrations occupied area at 1373–1380 cm^{-1} . Valence vibrations of bonds of C-H alkyl groups form bands in area 3100–2850 cm^{-1} . 840–780 cm^{-1} occupies a band of average intensity with a complex circuit that has several peaks (skeletal vibrations of C-C bonds). The synthesized compounds are also characterized by valence vibrations of the C=C bond of the aromatic rings at 1563–1515 cm^{-1} .

In the ^1H NMR spectra of compounds (2.2, 2.6, 2.8, 2.19-2.28) NH proton of the indole ring was seen as singlet at about 10.88–10.14 ppm. The integral intensity of the multiplet signals of the phenyl substituent protons, which are in the range 7.58–6.96 ppm, corresponds to their number in the proposed structures. The signal due to indol- CH_2 -methylene protons, present in all compounds, appeared at 3.03–2.09 ppm, as triplet or multiplet. Protons of the S-alkyl fragments (2.9–2.28) resonate in a strong field as a triplet or multiplet in area 3.21–0.84 ppm.

In the chromatic mass spectra, individual peaks of quasimolecular ions $[M+1]$ are recorded, which have a high intensity, which confirms the structure and identity of the compounds 2.7, 2.8-2.28.

2-(4-(Indol-3-yl)propyl)-N-phenylhydrazine-1-carbothioamide (2.4). Yield 89%, m. p. 132–133 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR, δ (ppm): 1.09 (t, 3H, CH_3), 1.98 (q, 2H, CH_2), 2.36 (t, 2H, CH_2), 3.12 (m, 2H, CH_2), 3.42 (q, 2H, CH_2), 3.55 (s, 2H, Ar-CH_2), 6.96 (m, 1H, H-5), 7.05 (m, 1H, H-6), 7.21 (d, 1H, CH), 7.32 (d, 1H, H-7), 7.55 (d, 1H, H-4), 7.78 (t, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.08 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.62 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 10.88 (s, 1H, NH indole). Anal. calcd. (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C, 59.18; H, 6.62; N, 18.41. Found: C, 59.04; H, 6.63; N, 18.45.

5-(3-(Indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (2.8). Yield 91%, m. p. 191–192 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR, δ (ppm): 2.11–2.14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.39 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.94–2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 6.98 (t, 1H, H-5 indole), 7.06 (t, 1H, CH indole), 7.09 (t, 1H, H-6), 7.24–7.29 (m, 2H, H-7 CH indole), 7.41–7.45 (dd, 2H, C_6H_5), 9.44 (s, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.61 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.65 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 10.55 (s, 1H, NH indole), 13.45 (s, 1H, SH). Anal. calcd. (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C 68.24; H 5.43; N 16.75; 9.59. Found: C 68.08; H 5.42; N 16.71; 9.61.

3-(Methylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.9). Yield: 71 %; m. p.: 168-171 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.87 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.56 – 7.51 (m, 3H, C₆H₅), 7.45 (d, 2H, C₆H₅), 7.41 – 7.35 (m, 2H, C₆H₅), 7.20 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.94 (d, 1H, CH pyrrol), 2.75 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₃H₁₂N₄S: C, 60.92; H, 4.72; N, 21.86; S, 12.51. Found: C, 61.07; H, 4.71; N, 21.92; S, 12.48.

3-(Ethylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.10). Yield: 74 %; m. p.: 189-191 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.92 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.56 – 7.46 (m, 3H, C₆H₅), 7.40 (d, 2H, C₆H₅), 7.20 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.94 (d, 1H, CH pyrrol), 3.20 (q, J = 5.1 Hz, 2H, CH₂), 1.41 (t, J = 5.1 Hz, 3H, CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₄H₁₄N₄S: C, 62.20; H, 5.22; N, 20.72; S, 11.86. Found: C, 62.05; H, 5.21; N, 20.77; S, 11.89.

4-Phenyl-3-(propylthio)-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.11). Yield: 83 %; m. p.: 177-179 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.92 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.54 – 7.49 (m, 3H, C₆H₅), 7.41 (d, 2H, C₆H₅), 7.24 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.93 (d, 1H, CH pyrrol), 3.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.73-1.70 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.04 (t, J = 5.3 Hz, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₅H₁₆N₄S: C, 63.35; H, 5.67; N, 19.70; S, 11.27. Found: C, 63.19; H, 5.68; N, 19.65; S, 11.30.

3-(Butylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.12). Yield: 76 %; m. p.: 193-195 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.92 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.55 – 7.44 (m, 5H, C₆H₅), 7.25 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.93 (d, 1H, CH pyrrol), 3.15 (t, J = 8.3 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.71-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43-1.39 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.95 (t, J = 5.3 Hz, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₆H₁₈N₄S: C, 64.40; H, 6.08; N, 18.78; S, 10.74. Found: C, 64.56; H, 6.09; N, 18.73; S, 10.71.

3-(Pentylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.13). Yield: 71 %; m. p.: 217-219 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.98 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.57 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.47 (d, 2H, C₆H₅), 7.25 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.91 (d, 1H, CH pyrrol), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.71-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.42 – 1.37 (m, 4H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.90 (t, J = 5.4 Hz, 2H, S-(CH₂)₄-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₇H₂₀N₄S: C, 65.35; H, 6.45; N, 17.93; S, 10.26. Found: C, 65.17; H, 6.46; N, 17.88; S, 10.29.

3-(Hexylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.14). Yield: 75 %; m. p.: 265-268 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.95 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.58 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.46 (d, 2H, C₆H₅), 7.26 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.93 (d, 1H, CH pyrrol), 3.17 (t, J = 7.9 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.70-1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.35 – 1.28 (m, 6H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.93 – 0.87 (m, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₈H₂₂N₄S: C, 66.22; H, 6.79; N, 17.16; S, 9.82. Found: C, 66.07; H, 6.78; N, 17.20; S, 9.84.

3-(Heptylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.15). Yield: 71 %; m. p.: 170-172 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.99 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.57 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.49 (d, 2H, C₆H₅), 7.25 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 1H, CH

pyrrol), 6.94 (d, 1H, CH pyrrol), 3.18 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.73-1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.37 – 1.29 (m, 8H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₄-CH₃), 0.94 – 0.89 (m, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₉H₂₄N₄S: C, 67.02; H, 7.11; N, 16.46; S, 9.42. Found: C, 67.19; H, 7.12; N, 16.42; S, 9.39.

3-(Octylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.16). Yield: 71 %; m. p.: 143-145 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 8.02 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.58 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.43 (d, 2H, C₆H₅), 7.24 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.88 (d, 1H, CH pyrrol), 3.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.74-1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.32 – 1.24 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.94 – 0.89 (m, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₂₀H₂₆N₄S: C, 67.76; H, 7.39; N, 15.80; S, 9.04. Found: C, 67.61; H, 7.40; N, 15.76; S, 9.06.

3-(Nonylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.17). Yield: 71 %; m. p.: 138-140 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 8.00 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.44 (d, 2H, C₆H₅), 7.25 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.87 (d, 1H, CH pyrrol), 3.15 (t, J = 7.9 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.72-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.31 – 1.22 (m, 12H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₆-CH₃), 0.92 – 0.85 (m, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₂₁H₂₈N₄S: C, 68.44; H, 7.66; N, 15.20; S, 8.70. Found: C, 68.61; H, 7.65; N, 15.24; S, 8.68.

3-(Decylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.18). Yield: 71 %; m. p.: 168-171 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 8.02 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H, CH pyrrol), 7.61 – 7.54 (m, 3H, C₆H₅), 7.40 (d, 2H, C₆H₅), 7.24 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H, CH pyrrol), 6.85 (d, 1H, CH pyrrol), 3.15 (t, J = 7.9 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 1.74 – 1.72 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.29 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.27 – 1.21 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.93 – 0.85 (m, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₂₂H₃₀N₄S: C, 69.07; H, 7.90; N, 14.65; S, 8.38. Found: C, 68.93; H, 7.92; N, 14.68; S, 8.36.

3-(3-(5-(Methylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.19). Yield: 82 %; m. p.: 226-228 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 10.16 (s, 1H, NH indole), 7.45-7.38 (dd, 2H, C₆H₅), 7.37 (d, 1H, H-7 CH indole), 7.18 (d, 1H, H-2 indole), 7.13 (t, 1H, H-6 indole), 7.01 (t, 1H, H-5 indole), 2.97 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 2.34 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.09 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂). Anal. calcd. for C₂₀H₂₀N₄S: C, 68.94; H, 5.79; N, 16.08; S, 9.20. Found: C, 68.77; H, 5.80; N, 16.04; S, 9.22.

3-(3-(5-(Ethylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.20). Yield: 76 %; m. p.: 231-233 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 10.17 (s, 1H, NH indole), 7.57-7.51 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48-7.45 (t, 1H, C₆H₅), 7.38-7.33 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.17 (d, 1H, C²H indole), 7.13 (t, 1H, C⁶H indole); 7.04 (t, 1H, C⁵H indole); 3.21-3.19 (m, 2H, S-CH₂-CH₃), 3.01 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.41 (t, 3H, S-CH₂-CH₃). Anal. calcd. for C₂₁H₂₂N₄S: C, 69.58; H, 6.12; N, 15.46; S, 8.84. Found: C, 69.73; H, 6.11; N, 15.49; S, 8.82.

3-(3-(4-Phenyl-5-(propylthio)-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.21). Yield: 69 %; m. p.: 202-204 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 10.15 (s, 1H, NH indole), 7.59-7.52 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.37-7.32 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅);

7.20 (d, 1H, C²H indole), 7.14 (t, 1H, C⁶H indole), 7.06 (t, 1H, C⁵H indole), 3.17 (t, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 3.03 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.87 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.29-2.25 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.76-1.73 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.07 (t, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Anal. calcd. for C₂₂H₂₄N₄S C, 70.18; H, 6.43; N, 14.88; S, 8.51. Found: C, 70.02; H, 6.42; N, 14.85; S, 8.53.

3-(3-(5-(Butylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.22). Yield: 75 %, m. p.: 286-288 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.19 (s, 1H, NH indole), 7.55-7.49 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.36-7.31 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅), 7.19 (d, 1H, C²H indole), 7.12 (t, 1H, C⁶H indole), 7.05 (t, 1H, C⁵H indole), 3.19 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 3.01 (2H, t, CH₂-CH₂-CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.70-1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.39-1.36 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 1.06 (t, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Anal. calcd. for C₂₃H₂₆N₄S C, 70.73; H, 6.71; N, 14.35; S, 8.21. Found: C, 70.55; H, 6.69; N, 14.39; S, 8.23.

3-(3-(5-(Pentylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.23). Yield: 78 %, m. p.: 217-219 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.18 (s, 1H, NH indole), 7.55-7.49 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.46 (t, 1H, C₆H₅), 7.34-7.29 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅), 7.19 (d, 1H, C²H indole), 7.13 (t, 1H, C⁶H indole), 7.06 (t, 1H, C⁵H indole), 3.13 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 3.02 (2H, t, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.69-1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.41-1.36 (m, 4H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.92 (t, 3H, S-(CH₂)₄-CH₃). Anal. calcd. for C₂₄H₂₈N₄S C, 71.25; H, 6.98; N, 13.85; S, 7.92. Found: C, 71.42; H, 7.00; N, 13.82; S, 7.90.

3-(3-(5-(Hexylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.24). Yield: 81 %, m. p.: 265-268 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.19 (s, 1H, NH indole); 7.51-7.57 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.45 (t, 1H, C₆H₅), 7.34-7.29 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.18 (d, 1H, C²H indole), 7.13 (t, 1H, C⁶H indole); 7.08 (t, 1H, C⁵H indole); 3.22 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.76-1.73 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.40-1.36 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.33-1.27 (m, 4H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₂-CH₃), 0.94 (t, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃). Anal. calcd. for C₂₅H₃₀N₄S C, 71.73; H, 7.22; N, 13.38; S, 7.66. Found: 71.57; H, 7.20; N, 13.41; S, 7.68.

3-(3-(5-(Heptylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.25). Yield: 64 %, m. p.: 197-199 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.18 (s, 1H, NH indole); 7.57-7.52 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.37-7.35 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.18 (d, 1H, C²H indole), 7.12 (t, 1H, C⁶H indole), 7.06 (t, 1H, C⁵H indole); 3.17-3.14 (m, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 3.00 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.20-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.76-1.72 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.48-1.45 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.41-1.39 (m, 6H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₃-CH₃), 0.91 (t, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃). Anal. calcd. for C₂₆H₃₂N₄S C, 72.18; H, 7.46; N, 12.95; S, 7.41. Found: C, 72.36; H, 7.48; N, 12.92; S, 7.39.

3-(3-(5-(Octylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.26). Yield: 76 %, m. p.: 241-243 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.17 (s, 1H, NH indole), 7.59-7.54 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.39-7.35 (m, 3H, C⁷H indole,

C₆H₅), 7.21 (d, 1H, C²H indole), 7.14 (t, 1H, C⁶H indole); 7.07 (t, 1H, C⁵H indole); 3.22 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.87 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.71 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.28-1.45 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.84-0.88 (t, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃). Anal. calcd. for C₂₇H₃₄N₄S C, 72.61; H, 7.67; N, 12.54; S, 7.18. Found: C, 72.44; H, 7.65; N, 12.57; S, 7.20.

3-(3-(5-(Nonylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.27). Yield: 77 %, m. p.: 229-231 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.13 (s, 1H, NH indole), 7.56-7.52 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.45 (t, 1H, C₆H₅), 7.32-7.29 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.18 (d, 1H, C²H indole), 7.12 (t, 1H, C⁶H indole); 7.07 (t, 1H, C⁵H indole); 3.19-3.16 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.16 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.70-1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.48-1.42 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.38-1.25 (m, 10H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₅-CH₃), 0.88 (t, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃). Anal. calcd. for C₂₈H₃₆N₄S C, 73.00; H, 7.88; N, 12.16; S, 6.96. Found: C, 72.83; H, 7.86; N, 12.19; S, 6.98.

3-(3-(5-(Decylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.28). Yield: 68 %, m. p. 214-216 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.16 (s, 1H, NH indole), 7.56-7.51 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.38-7.34 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.17 (d, 1H, C²H indole), 7.11-7.09 (t, 1H, C⁶H indole); 7.07-7.04 (t, 1H, C⁵H indole); 3.16-3.12 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 3.01 (2H, t, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89-2.87 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.15-2.12 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.67-1.63 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.48-1.44 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.39-1.31 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.92 (t, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃). Anal. calcd. for C₂₉H₃₈N₄S C, 73.37; H, 8.07; N, 11.80; S, 6.75. Found: C, 73.52; H, 8.09; N, 11.77; S, 6.73.

Molecular modeling was performed to evaluate in advance the prospects of further biological testing *in vitro* for the presence of antagonistic activity. A series of test compounds showed binding levels, at the average and below average, according to scoring functions. Docking experiments of synthesized compounds (2.8, 2.19–2.28) with the 2XP2 (ALK tyrosine kinase receptor) receptor revealed that compounds 2.8, 2.19 and 2.20 are the most active with a calculated binding energy of 7.6 kcal/mol (Table 1).

Table 1. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with anaplastic lymphoma kinase (2XP2)

N	*E _{min} , kcal/mol	N	*E _{min} , kcal/mol
2.8	-7,6	2.24	-7,2
2.19	-7,6	2.25	-7,3
2.20	-7,6	2.26	-7,1
2.21	-7,4	2.27	-7,1
2.22	-7,4	2.28	-7,2
2.23	-7,3	Crizotinib	-9,4

*E_{min}: the minimum energy of complex formation, kcal/mol.

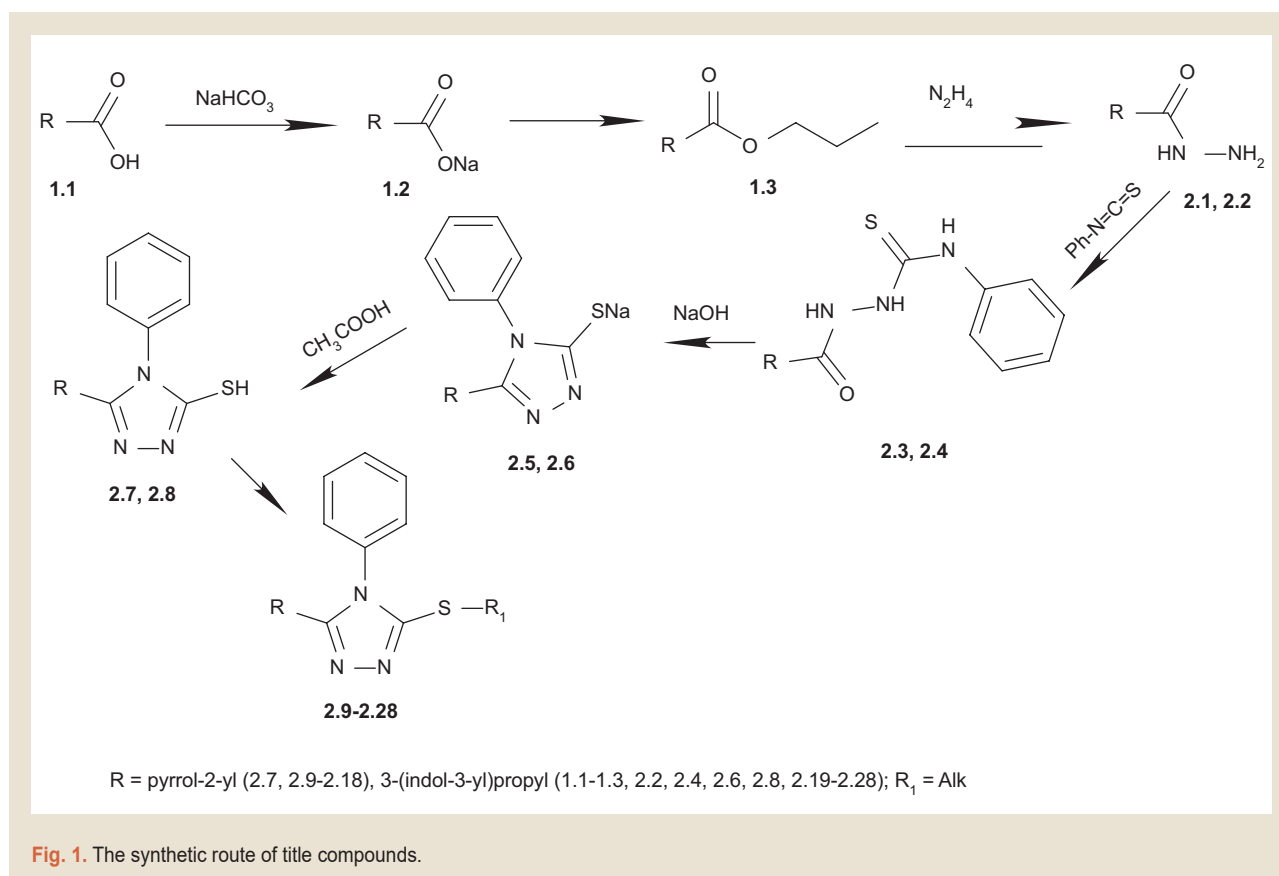


Fig. 1. The synthetic route of title compounds.

Table 2. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with COX-2 (4Z0L)

N	$E_{\min}^*$ kcal/mol	N	$E_{\min}^*$ kcal/mol
3.6	-8,9	3.22	-9,8
3.17	-9,4	3.23	-9,6
3.18	-9,5	3.24	-9,7
3.19	-9,7	3.25	-9,9
3.20	-8,5	3.26	-9,8
3.21	-9,8	nido-dicarbaborate indomethacin	-19,9

* $E_{\min}$: the minimum energy of complex formation, kcal/mol.

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

N	$E_{\min}^*$ kcal/mol	N	$E_{\min}^*$ kcal/mol
3.6	-8,7	3.22	-8,5
3.17	-8,5	3.23	-8,5
3.18	-8,5	3.24	-8,5
3.19	-8,5	3.25	-7,7
3.20	-7,9	3.26	-8,8
3.21	-8,5	Ketoconazole	-10,1

* $E_{\min}$: the minimum energy of complex formation, kcal/mol.

In order to investigate the probability of detection of molecules with anti-inflammatory activity, the interaction parameters with the active center of cyclooxygenase-2 (COX-2) were studied (Table 2).

According to the forecast, the strongest complex with COX-2 forms compounds 3.21, 3.22, 3.25 and 3.26. Tyr 385 and Ser 530 have been shown to be the most significant amino acid residues of the ligand binding site. Most ligands interact with the following aminoacid fragments of the active center of COX-2: Arg 120, His 90, Glu 524, Phe 518, Pro 528, Ser 353, Tyr 355, Tyr 385 and Val 349.

Docking of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives and reference compound (ketoconazole) against the generated homology model for lanosterol-14 α -demethylase was carried out (Table 3).

The molecular docking experiment was established that the synthesized compounds 3.6, 3.17–3.26 exhibit free energy of binding values from -7.7 to -8.8 kcal/mol. Molecular docking analysis also has shown that the complexes of the synthesized compounds interact with the 3LD6 protein with the best rates of change in Gibbs free energy in the Trp 213 region.

Conclusions

1. A universal method for the preparation of alkyl derivatives of 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(pyrrol-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol was developed.

2. The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by ^1H NMR, IR and LC-MS spectra, elemental analysis.

3. Molecular docking has shown the ability of the synthesized compounds to influence the kinase activity of anaplastic lymphoma, COX-2 and lanosterol-14- α -demethylase.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line of this class of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physicochemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

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

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Boraie, A. T. A., ElAshry, E. S. H., & Duerkop, A. (2016). Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10(1). doi: 10.1186/s13065-016-0165-0
- [2] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Abbas Bukhari, S. N., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.024
- [3] Kaur, R., Dwivedi, A. R., Kumar, B., & Kumar, V. (2016). Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16, 465-489.
- [4] Lin, K., Chile, L.-E., Zhen, S. C., Boyd, P. D. W., Ware, D. C., & Brothers, P. J. (2014). Pyrrole pincers containing imidazole, pyrazole and 1,2,4-triazole groups. *Inorganica Chimica Acta*, 422, 95-101. doi: 10.1016/j.ica.2014.07.022
- [5] Roman, G., Bostănu, A.-C., Năstăsă, V., & Mareş, M. (2019). Design, synthesis, and evaluation of the antimycobacterial activity of 3-mercapto-1,2,4-triazole-pyrrole hybrids. *Turkish journal of chemistry*, 43(2), 531-546. doi: 10.3906/kim-1811-4
- [6] Shirinzadeh, H., Ince, E., Westwell, A., Gurer-Orhan, H., & Suzen, S. (2016). Novel indole-based melatonin analogues substituted with triazole, thiadiazole and carbothioamides: studies on their antioxidant, chemopreventive and cytotoxic activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1312-1321. doi: 10.3109/14756366.2015.1132209
- [7] Hotsulia, A. S., Verba, D. P., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2017). Syntez ta doslidzhennia vlastyvostei pokhidnykh 4-fenil-5-(1H-pirol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv [Synthesis and study of the properties of derivatives 4-phenyl-5-(1H-pyrrol-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Pharmaceutical journal*, 1, 59-66. [in Ukrainian].



Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

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

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Studies in the field of chemistry and pharmacology of derivatives of thiadiazole and 1,2,4-triazole are promising and relevant, which is associated with significant success in creating new drugs based on them. The combination of these heterocycles in one molecule makes it possible to increase the probability of detecting substances with a certain type of biological activity among the synthesized compounds.

The aim of the work was to optimize the synthesis and study of the properties of S-alkyl derivatives of 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione, containing a thiadiazole fragment in their structure, as well as the prediction of possible biological activity to rating the prospects of further studies *in vivo* and *in vitro*.

Materials and methods. As a key starting reagent, 3-amino-1-phenylthiourea was used. Using the reaction between the starting reagent and carbon disulfide in DMF, thion was obtained, which was further alkylated with isopropyl chloroacetate. The resulting reaction product was then used for subsequent transformations using hydrazinolysis reactions, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate and intramolecular alkaline heterocyclization. A number of S-derivatives of the obtained 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were synthesized by the interaction with haloalkanes in the presence of an equivalent amount of alkali in alcoholic medium. The structure of the obtained compounds was confirmed by elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy, and IR-spectrophotometry. The individuality of substances was established by high performance liquid chromatography. For the synthesized substances, an individual calculated screening was performed using the PASS Online[®] software product.

Results. The procedure for preparing 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione was optimized. The optimal synthesis conditions were determined S-alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, the structure was established the obtained substances and their physical properties were studied. With the help of computer-assisted prediction Pass Online[®], a promising direction for further studies of the biological activity of the target reaction products was determined.

Conclusions. A series of S-alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were obtained, the structure of these compounds was confirmed by physical-chemical methods of analysis. At the next stages of the study, it would be planned to establish indicators of the antimicrobial activity of the synthesized substances.

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля

Дослідження в галузі хімії та фармакології похідних тіадіазолу та 1,2,4-тріазолу – перспективні та актуальні, що пов'язано із чималими успіхами створення нових лікарських засобів на їхній основі. Поеднання цих гетероциклів в одній молекулі дає можливість підвищити ймовірність виявлення серед синтезованих сполук речовин із певним видом біологічної активності.

Мета роботи – оптимізація умов синтезу та дослідження властивостей S-алкілпохідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять у своїй структурі тіадіазольний фрагмент, а також прогнозування можливої біологічної активності для оцінювання перспективності дальших досліджень *in vivo* та *in vitro*.

Матеріали та методи. Як ключовий вихідний реагент використали 3-аміно-1-фенілсечовину. За допомогою реакції взаємодії вихідного реагенту з карбон дисульфідом у середовищі ДМФА отримали тіон, який надалі проалкілований ізопропіловим естером кислоти хлороетанової. Продукт реакції використали для дальших перетворень із використанням реакцій гідразінолізу, нуклеофільного приєднання фенілізотіоціанату та внутрішньомолекулярної лужної гетероциклізації. Ряд S-похідних одержаного 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону синтезували взаємодією з галогеналканами за наявності еквівалентної кількості лугу у спиртовому середовищі. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектрофотометрії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою вискоєфективної

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184170>

UDC: 547.748.3'792'367.057.022.03
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184170

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 245–249

Key words: thiadiazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, screening studies.

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

Received: 09.08.2019 // Revised: 27.08.2019 // Accepted: 05.09.2019

рідинної хроматографії. Для синтезованих речовин здійснили індивідуальний розрахунковий скринінг за допомогою програмного продукту PASS On-line®.

Результати. Оптимізували методику отримання 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону. Визначили оптимальні умови синтезу S-алкілпохідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, встановили будову отриманих речовин і дослідили їхні фізичні властивості. За допомогою комп'ютерного прогнозування PASS On-line® визначили перспективний напрям наступних досліджень біологічної активності цільових продуктів реакції.

Висновки. Синтезували ряд S-алкілпохідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, структура яких підтверджена фізико-хімічними методами аналізу. На наступних етапах досліджень планується встановлення показників антимікробної активності синтезованих речовин.

Ключові слова: тіадіазол, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, прескринінгові дослідження.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 245–249

Синтез и свойства некоторых S-производных 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля

Исследования в области химии и фармакологии производных тиадиазола и 1,2,4-триазола являются перспективными и актуальными, что связано со значительными успехами создания на их основе новых лекарственных средств. Сочетание данных гетероциклов в одной молекуле позволяет повысить вероятность обнаружения среди синтезированных соединений веществ с определенным видом биологической активности.

Цель работы – оптимизация условий синтеза и исследования свойств S-алкилпроизводных 5-R-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона, содержащих в своей структуре тиадиазольный фрагмент, а также прогнозирование возможной биологической активности для оценки перспективности дальнейших исследований *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. В качестве ключевого исходного реагента использована 3-амино-1-фенилмочевина. С помощью реакции взаимодействия исходного реагента с карбон дисульфидом в среде ДМФА получен тион, который в дальнейшем проалкилирован изопропиловым эстером кислоты хлорэтановой. Полученный продукт реакции использован для последующих превращений с использованием реакций гидразинолиза, нуклеофильного присоединения фенилизотиоцианата и внутримолекулярной щелочной гетероциклизации. Ряд S-производных полученного 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона синтезирован взаимодействием с галогеналканами в присутствии эквивалентного количества щелочи в спиртовой среде. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ¹H ЯМР-спектроскопии и ИК-спектрофотометрии. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для синтезированных веществ проведен индивидуальный расчетный скрининг с помощью программного продукта PASS On-line®.

Результаты. Оптимизирована методика получения 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона. Определены оптимальные условия синтеза S-алкилпроизводных 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, установлено строение полученных веществ и исследованы их физические свойства. С помощью компьютерного прогнозирования Pass Online® определено перспективное направление дальнейших исследований биологической активности целевых продуктов реакции.

Выводы. Синтезирован ряд S-алкилпроизводных 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, структура которых подтверждена физико-химическими методами анализа. На последующих этапах исследований планируется установление показателей антимикробной активности синтезированных веществ.

Ключевые слова: тиадиазол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, прескрининговые исследования.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 245–249

The prospect of pharmaceutical research remains the search for biologically active substances among molecules that combine heterocyclic moieties of different nature [1–5, 7–9]. Examples of such fragments are 1,2,4-triazole and thiadiazole, which have significant synthetic and pharmacological potential [6].

Aim

The aim of the work was the synthesis and study of S-alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione.

Materials and methods

As the starting compound, 4-phenylthiosemicarbazide was used, which in the DMF medium, it was mixed with carbon

disulfide and formed 5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-thione. The resulting reaction product was subjected to alkylation with prop-2-yl ester of 2-chloroethanoic acid followed by hydrazinolysis, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate and intramolecular alkaline heterocyclization.

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined in open capillary tubes in a “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N, S) were performed using the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany) (Table 1). IR spectra (4000–400 cm⁻¹) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ¹H NMR spectra (400 MHz) were recorded

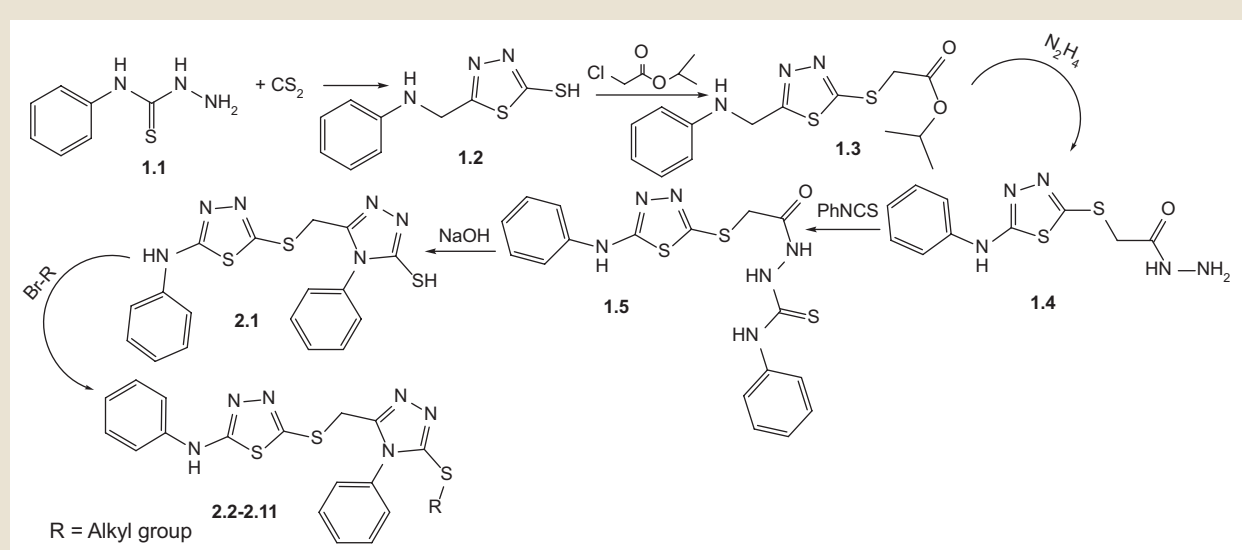


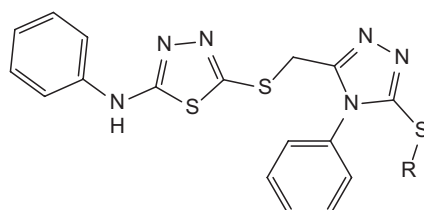
Fig. 1. The synthetic route of title compounds.

at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe₄ as internal standard in DMSO-*d*₆ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione (Table I). To a previously obtained solution of 0.005 mol sodium

hydroxide and 0.005 mol of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione in 30 ml propane-1-ol was added an equivalent amount of alkylation reagent (iodomethane, bromomethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromopentane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane, 1-bromodecane), the mixture was boiled for one hour, cooled, white crystalline substances, crystallized from propan-2-ol (Fig. 1).

Table 1. Characterization data of synthesized compounds



№	R	M. p., °C	Yield, %	Molecular formula	Found, %				Calculated, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
2.1	H	235–237	79	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ S ₃	51.37	3.53	21.15	24.07	51.24	3.54	21.09	24.13
2.2	CH ₃	220–222	63	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ S ₃	52.28	3.90	20.41	23.24	52.41	3.91	20.37	23.31
2.3	CH ₃ -CH ₂ -	218–216	80	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ S ₃	53.62	4.24	19.65	22.61	53.50	4.25	19.70	22.55
2.4	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	206–208	81	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ S ₃	54.64	4.59	19.11	21.77	54.52	4.58	19.07	21.83
2.5	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	201–203	73	C ₂₁ H ₂₂ N ₆ S ₃	55.36	4.89	18.54	21.11	55.48	4.88	18.49	21.16
2.6	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	195–197	66	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ S ₃	56.52	5.14	17.89	20.47	56.38	5.16	17.93	20.52
2.7	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	189–191	76	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ S ₃	57.37	5.44	17.36	19.88	57.23	5.43	17.40	19.93
2.8	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	183–185	86	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ S ₃	57.88	5.69	16.88	19.40	58.03	5.68	16.92	19.36
2.9	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	186–187	73	C ₂₅ H ₃₀ N ₆ S ₃	58.93	5.93	16.42	18.78	58.79	5.92	16.46	18.83
2.10	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -	176–178	74	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ S ₃	59.36	6.16	16.06	18.28	59.51	6.15	16.02	18.33
2.11	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	183–185	84	C ₂₇ H ₃₄ N ₆ S ₃	60.03	6.34	15.63	17.80	60.19	6.36	15.60	17.85

Results and discussions

The synthesis of the targeted S-substituted derivatives of 1,2,4-triazole compounds has been carried out. The optimization of the reaction conditions was carried out in methanol, using sodium hydroxide, at different temperatures and times of reactions. The purity of the new compounds was proved in acceptable error range by elemental analyses, and their identities were confirmed by ^1H NMR and IR spectra. Sets of signal protons of the S-alkyl fragment were fixed in the expected magnetic field, and their parameters correspond to the literature. For example, methyl group proton signals are expressed at 2.75 ppm as a singlet (2.2). Increasing the length of the alkyl chain helps to shift the proton signals toward a stronger field (+ I- and + M-effects). Thus, the proton signals of the methyl fragment (2.2–2.11) gradually changed to 0.85 ppm; the proton signals of the methylene moiety were observed in the strong field in the form of a triplet (3.11–3.23 ppm) or multiplets (1.22–1.42 ppm, 1.65–1.75 ppm). In the area of absorption of aromatic protons, there are signals in the form of multiplets (6.91–7.68 ppm).

The IR spectra of the synthesized compounds (2.1–2.11) show characteristic absorption bands that reflect the valence or deformation vibrations of the structural elements of the molecule: 3473–3419 cm^{-1} (amino groups), 3346–3293 cm^{-1} (amino groups), 1612–1578 cm^{-1} (amino groups). In the IR-spectrum of synthesized alkyl derivatives (2.2–2.11) observe deformation vibrations of alkyl groups in ranges from 645 to 1390 cm^{-1} and H-C-H fragment in a narrow area of frequency 1485–1360 cm^{-1} .

In the mass spectrum, there are molecular ion peaks and fragment ion peaks that confirm this structure.

4-Phenyl-5-((5-(phenylamine-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione (2.1). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.76 (s, 1H, NH), 7.62–7.59 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.55–7.48 (m, 5H, C_6H_5), 7.41–7.36 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.99 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$).

5-((5-Methylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.2). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.64 (s, 1H, NH), 7.68–7.63 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.55–7.48 (m, 5H, C_6H_5), 7.44–7.38 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.98 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 4.72 (s, 2H, CH_2), 2.75 (s, 3H, CH_3).

5-((5-Ethylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.3). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.61 (s, 1H, NH), 7.66–7.60 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.53–7.45 (m, 5H, C_6H_5), 7.41–7.36 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.97 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 4.70 (s, 2H, CH_2), 3.23 (s, 2H, CH_2), 1.40 (s, 3H, CH_3).

N-Phenyl-5-((4-phenyl-5-propylthio-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.4). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.58 (s, 1H, NH), 7.63–7.59 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.51–7.44 (m, 5H, C_6H_5), 7.38–7.33 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.95 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.17 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.74–1.71 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.07 (t, 3H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$).

5-((5-Butylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.5). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.31 (s, 1H, NH), 7.62–7.58 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$),

7.49–7.43 (m, 5H, C_6H_5), 7.36–7.33 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.93 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.15 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$), 1.70–1.67 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.42–1.38 (m, 2H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.97 (t, 3H, $\text{S-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$).

5-((5-Pentylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.6). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.29 (s, 1H, NH), 7.61–7.58 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.49–7.42 (m, 5H, C_6H_5), 7.35–7.32 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.91 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.11 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.70–1.66 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$), 1.40–1.35 (m, 4H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$), 0.88 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, $\text{S-(CH}_2)_4\text{-CH}_3$).

5-((5-Hexylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.7). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.26 (s, 1H, NH), 7.59–7.56 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.48–7.42 (m, 5H, C_6H_5), 7.33–7.29 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.92 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.16 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 1.69–1.67 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.33–1.27 (m, 6H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 0.93–0.88 (m, 3H, $\text{S-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$).

5-((5-Heptylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.8). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.26 (s, 1H, NH), 7.57–7.54 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.48–7.42 (m, 5H, C_6H_5), 7.32–7.27 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.92 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.19 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.72–1.69 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 1.35–1.27 (m, 8H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 0.92–0.88 (m, 3H, $\text{S-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$).

5-((5-Octylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.9). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.31 (s, 1H, NH), 7.59–7.56 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.49–7.43 (m, 5H, C_6H_5), 7.32–7.27 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.95 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.19 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.71–1.65 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.31–1.24 (m, 10H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 0.93–0.89 (m, 3H, $\text{S-(CH}_2)_7\text{-CH}_3$).

5-((5-Nonylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.10). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.31 (s, 1H, NH), 7.57–7.54 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.49–7.43 (m, 5H, C_6H_5), 7.31–7.25 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.94 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.14 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 1.71–1.67 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.31–1.22 (m, 12H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 0.91–0.85 (m, 3H, $\text{S-(CH}_2)_8\text{-CH}_3$).

5-((5-Decylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.11). ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 9.24 (s, 1H, NH), 7.58–7.55 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 7.49–7.44 (m, 5H, C_6H_5), 7.33–7.27 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.93 (t, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 3.13 (t, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_3$), 1.75–1.72 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 1.33–1.30 (m, 2H, $\text{S-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.26–1.21 (m, 12H, $\text{S-(CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 0.92–0.85 (m, 3H, $\text{S-(CH}_2)_9\text{-CH}_3$).

The prediction of biological activity spectra obtained with the computer PASS program demonstrated that most synthesized compounds were predicted to have antimicrobial activity ($\text{Pa} = 50\text{--}68\%$). It is also noteworthy that for the most compounds a possible anti-tuberculosis effect is predicted ($\text{Pa} = 35\text{--}45\%$).

Conclusions

The synthesis and peculiarities of the course of the reactions of the stepwise production of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-

1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were presented in this work. It was optimized S-alkylation reactions of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. Based on virtual screening using PASS Online®, the possibility of more in-depth studies of *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity has been demonstrated.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line of this class of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physicochemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

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

Information about authors:

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

Fedotov S. O., 5th year Student of the Pharmaceutical Faculty № 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

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

Федотов С. О., студент 5 курсу І фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Федотов С. О., студент 5 курса I фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Asif, M. (2016). A review on pharmacological potentials of various substituted thiadiazole analogs. *International Journal of Current Research in Applied Chemistry & Chemical Engineering*, 2(2), 1-26.
- [2] Küçükgülzel, Ş., & Çikla-Süzcü, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 97, 830-870. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033
- [3] Odyntsova, V. M., & Pruglo Ye. S. (2015). Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivatives. *Zaporozhye medical journal*, 2(89), 93-96. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42123>
- [4] Saidov, N., Kadamov, I., Georgiyants, V., & Taran, A. (2014). Planning, Synthesis, and Pharmacological Activity of Alkyl Derivatives of 3-Mercapto-4-Phenyl-5-Arylaminoethyl-1,2,4-Triazole-(4H). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(11), 581-585. doi: 10.1007/s11094-014-1011-0
- [5] Sayed, S., Khalil, M., & Raslan, M. (2014). Synthesis of pyrazole, 1,3-dithiolan and thiophene derivatives pendant to thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole moiety. *European Journal Of Chemistry*, 5(2), 356-362. doi: 10.5155/eurjchem.5.2.356-362.1022
- [6] Szulczyk, D., Tomaszewski, P., Józwiak, M., Kozioł, A., Lis, T., & Collu, D. et al. (2017). Synthesis and Biological Activities of Ethyl 2-(2-pyridylacetate) Derivatives Containing Thiourea, 1,2,4-triazole, Thiadiazole and Oxadiazole Moieties. *Molecules*, 22(3), 409. doi: 10.3390/molecules22030409
- [7] Pruhlo, Ye. S. (2016). Aktoprotekorna aktivnist 5-(2-bromfenil)-4-amino-4N-1,2,4-triazol-3-tionu ta yoho S-pokhidnykh [Actoprotective activity of 5-(2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thione and its S-derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 67-70. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.61438 [in Ukrainian].
- [8] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. H., & Sameliuk, Yu. H. (2018). Syntez novykh alkilsulfonil(sulfinil) pokhidnykh 1,2,4-triazolu na osnovi (3-(alkiltio)-4-R-1,2,4-triazol-5-il)(fenil)metanoliv [Synthesis of new alkylsulfonil(Sulfinyl)-1,2,4-triazole derivatives based on (3-(Alkylthio)-4-R-1,2,4-thiazole-5-yl)(phenyl)methanol's]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 23-28. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123641 [in Ukrainian].
- [9] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2017). Syntez, fizyko-khimichni vlastyosti pokhidnykh 2-((4-R-5-(tiofen2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetohidrazydiv [Synthesis, physical-chemical properties of 2-((4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 20-25. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93432 [in Ukrainian].



Застосування похідних хінону для спектрофотометричного визначення лікарських засобів

К. П. Медведєва^{B-D}, А. О. Донченко^{C-E}, С. О. Васюк^{A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – розробка та валідація спектрофотометричних методик аналізу ацетилцистеїну та стрептомицину сульфату, що придатні для використання під час стандартизації досліджуваних речовин у субстанціях і лікарських формах.

Матеріали та методи. У дослідженні використали робочі стандартні зразки ацетилцистеїну, стрептомицину сульфату. Як органічні аналітичні реагенти застосували похідні хінону: натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат і 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон. Оптичну густину продуктів реакції вимірювали за допомогою спектрофотометра «Specord 200».

Результати. У результаті експериментальних досліджень визначили оптимальні умови взаємодії реагентів із лікарськими речовинами, які досліджували. Вивчили чинники, що впливають на характер спектра поглинання та повноту утворення продуктів реакції: природа розчинника, pH реакційної суміші, кількість і порядок додавання реагентів, температура, час перебігу та стійкість продуктів реакцій з часом. Встановлено, що натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат взаємодіє зі стрептомицину сульфатом у лужному середовищі з утворенням забарвленої сполуки з максимумом абсорбції при 560 нм. Реакція взаємодії 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з ацетилцистеїном перебігає в середовищі ДМФА за умови нагрівання реакційної суміші протягом 10 хв за температури 95 °С. Максимум абсорбції спостерігали при 425 нм. Здійснили валідацію розроблених методик. Визначили основні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування. Підпорядкування закону Бера визначили в межах 4,48–8,40 мг/100 мл для ацетилцистеїну та 2,00–8,00 мг/100 мл для стрептомицину сульфату. Методами неперервних змін і молярних співвідношень встановили коефіцієнти стехіометричних співвідношень компонентів, які реагують, у досліджуваних реакціях.

Висновки. Встановили оптимальні умови перебігу реакції взаємодії ацетилцистеїну з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном і стрептомицину сульфату з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом. Розробили нові спектрофотометричні методики кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин, які апробовано на лікарських формах. Доведено, що розроблені методики вирізняються простотою, відтворюваністю та експресністю.

Применение производных хинона для спектрофотометрического определения лекарственных средств

К. П. Медведєва, А. А. Донченко, С. А. Васюк

Цель работы – разработка и валидация спектрофотометрических методик анализа ацетилцистеина и стрептомицина сульфата, пригодных для использования при стандартизации исследуемых веществ в субстанциях и лекарственных формах.

Материалы и методы. В исследовании использованы рабочие стандартные образцы ацетилцистеина и стрептомицина сульфата. Как органические аналитические реагенты применены производные хинона: натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат и 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон. Оптическую плотность продуктов реакции измеряли с помощью спектрофотометра «Specord 200».

Результаты. В результате экспериментальных исследований определены оптимальные условия взаимодействия реагентов с исследуемыми лекарственными веществами. Изучены факторы, влияющие на характер спектра поглощения и полноту образования продуктов реакции: природа растворителя, pH реакционной смеси, количество и порядок добавления реагентов, температура, время протекания и устойчивость продуктов реакций со временем. Установлено, что натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат взаимодействует со стрептомицина сульфатом в щелочной среде с образованием окрашенного соединения с максимумом абсорбции при 560 нм. Реакция взаимодействия 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона с ацетилцистеином протекает в среде ДМФА при нагревании реакционной смеси в течение 10 мин при температуре 95 °С. Максимум абсорбции отмечен при 425 нм. Проведена валидация разработанных методик. Определены основные валидационные характеристики: специфичность, линейность, прецизионность, правильность, робастность и диапазон применения. Подчинение закону Бера наблюдали в пределах 4,48–8,40 мг/100 мл для ацетилцистеина и 2,00–8,00 мг/100 мл для стрептомицина сульфата. Методами непрерывных изменений и молярных соотношений установлены коэффициенты стехиометрических соотношений реагирующих компонентов в исследуемых реакциях.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



[http://pharmed.
zsmu.edu.ua/article/
view/184173](http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184173)

УДК: 547.567:615.2/4.074:543.422.3
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184173

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 250–255

Ключові слова: ацетилцистеїн, стрептомицину сульфат, 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон, натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат, спектрофотометрія, кількісне визначення, валідація.

*E-mail: svitlanavasyuk@gmail.com

Надійшла до редакції: 30.07.2019 // Після доопрацювання: 09.08.2019 // Прийнято до друку: 28.08.2019

Выводы. Установлены оптимальные условия протекания реакции взаимодействия ацетилцистеина с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном и стрептомицина сульфата с натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом. Разработаны новые спектрофотометрические методики количественного определения исследуемых лекарственных веществ, которые апробированы на лекарственных формах. Доказано, что разработанные методики отличаются простотой, воспроизводимостью и экспрессностью.

Ключевые слова: ацетилцистеин, стрептомицина сульфат, 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон, натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат, спектрофотометрия, количественное определение, валидация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 250–255

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

K. P. Miedviedieva, A. O. Donchenko, S. O. Vasiuk

The aim of this research is the development and validation of spectrophotometric methods for the determination of acetylcysteine and streptomycin sulfate, suitable for the standardization of test substances and analysis dosage forms.

Materials and methods. The substances of the acetylcysteine and the streptomycin sulfate, the quinone derivatives (the solutions of sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone), as the analytical color reagents, were used for the experiment. The spectrophotometer Specord 200 for measuring the optical density was applied.

Results. According to experimental data, the optimal conditions between the test substances and the added reagents were established. The factors affecting the character of the absorbance spectrum and the value of absorbance: the nature of the solution medium, the amount of added reagents, pH of the reaction mixture, conduction period of the reaction and reaction product resistance in time have been studied for the development of a methods of quantitative determination of acetylcysteine and streptomycin sulfate on based reactions with quinone derivatives.

It was experimentally established that the sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate with streptomycin sulfate in the alkaline medium to form a colored composition with maximum light absorbance at 560 nm. The solution of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with acetylcysteine in the DMFA medium to form a colored composition with maximum light absorbance at 425 nm. It was necessary to heat it on the water bath for 10 min at 95 °C for more complete conduction period of reaction.

According to SPU, the procedure of validation was determined. It has been proved that the developed techniques of the quantitative determination based on such characteristics as linearity, accuracy, validity, application range and robustness. The obedience to the Beer's Law is 4.48–8.40 mg/100 ml for acetylcysteine and 2.00–8.00 mg/100 ml for streptomycin sulfate. Stoichiometric ratios of the reaction mixture component have been established by means of the method of isomolar series and continuous change method.

Conclusion. As a result of this work, the optimal reaction conditions for the reaction of acetylcysteine with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone and streptomycin sulfate with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate have been established. Based on the obtained data, new spectrophotometric methods for the quantitative determination of the investigated drugs were developed and tested on the dosage forms. It is proved that the developed methods are simple, reproducible and expressive.

Key words: acetylcysteine, streptomycin sulfate, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate, spectrophotometry, assay, validation studies.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 250–255

Обіг фальсифікованих лікарських засобів становить глобальну загрозу для здоров'я населення. Протягом останніх років і на національному, і на міжнародному рівнях підвищуються вимоги до якості ліків. У зв'язку з цим набуває значення вдосконалення та створення нових методів аналізу якості лікарських засобів. Для сучасних фармацевтичних підприємств одним із найдоступніших методів аналізу залишається спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях спектра. Спектрофотометричні методики є точними, експресними, дають можливість швидко здійснювати контроль показників якості та безпеки продукції, однак потребують використання органічних реагентів, які здатні утворювати з досліджуваними речовинами забарвлені сполуки.

Пріоритетним напрямом дослідження нині є застосування хінонів та їхніх похідних як органічних реагентів для аналізу лікарських речовин [1,2]. У науковій літературі наведена інформація щодо використання похідних хінону для аналізу цефалоспоринових [3–5] і β-лактамних антибіотиків [6]. Відомою є спектрофотометрична

методика кількісного визначення диклофенаку натрію на основі реакції з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом у лужному середовищі (рН 11,9) з максимумом абсорбції при 456 нм [7]. Для аналізу антигеморагічних лікарських засобів застосовують реагент Гіббса (2,6-дихлор-*m*-бензохінон-4-хлорід). Так, амінокапронова кислота взаємодіє з реагентом при нагріванні протягом 10 хв за температури 50 °C, оптичну густину вимірюють при 680 нм [8]. У роботі [9] описано визначення протимігренозних анальгетиків на основі реакцій із *n*-хлоранілом. Успішно застосовують методику аналізу метопрололу тартрату, засновану на утворенні продукту взаємодії лікарської речовини та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (дихлону) з максимумом абсорбції при 493 нм [10]. Також рекомендовано використовувати для кількісного визначення лікарських речовин антрахінонові барвники – хіналізарин [11] та алізариновий червоний [12,13].

Беручи до уваги високу специфічність, селективність і чутливість реакцій із застосуванням хінонів та їхніх похідних, актуальність дослідження взаємодії цих реагентів

із лікарськими речовинами та створення нових методик аналізу лікарських засобів не викликає сумнівів.

Мета роботи

Розробка та валідація спектрофотометричних методик аналізу ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату, придатних для використання під час стандартизації досліджуваних речовин у субстанціях і лікарських формах.

Матеріали і методи дослідження

Для розробки методик кількісного визначення як об'єкти дослідження використали робочі стандартні зразки ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату. Як органічні аналітичні реагенти застосували похідні хінону: 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон (Sigma-Aldrich), натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат (ПрАТ «ШЗХР») та розчинники кваліфікацій «х.ч.», «ч.д.а.» та «фарм.»: вода очищена, ДМФА, NaOH.

Дослідили лікарські форми промислового виробництва:

- порошок для приготування ін'єкційного розчину – «Стрептоміцин» 1,0 г стрептоміцину сульфату (корпорація ARTERIUM) серія 83343;
- розчин для ін'єкцій – «Інгаміст» 100 мг/мл ацетилцистеїну (БАТ «Юрія-Фарм», серія EA68/1-1).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200 (Analytic Jena, ФРН), ваги електронні ABT-120-5DM (Kern & Sohn, ФРН), водяна баня Memmert WNB 7-45 (MEMMERT, ФРН), мірний посуд класу А.

Методи кількісного аналізу досліджуваних лікарських речовин

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну.

Точну наважку ацетилцистеїну (0,0400 г) вміщували в мірну колбу ємністю 25,00 мл, розчиняли та доводили до позначки розчином ДМФА, ретельно перемішували. 1,00 мл готового розчину обробляли 0,50 мл 4 % розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, перемішували. Реакційну суміш нагрівали 10 хв на водяній бані за температури 95 °С. Після охолодження розчин кількісно переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл і доводили розчином ДМФА до позначки. Оптичну густину вимірювали на тлі компенсаційного розчину за довжини хвилі 425 нм.

Методика кількісного визначення стрептоміцину сульфату. Точну наважку стрептоміцину сульфату (0,0300 г) вміщували у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводили до позначки водою та ретельно перемішували. До 1,00 мл одержаного розчину додавали 1,00 мл 2,0 % розчину натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонату та 1,00 мл 0,2 М розчину NaOH. Суміш витримували протягом 10 хв, нагрівали 5 хв на водяній бані за температури 85 °С. Після охолодження розчин кількісно переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл і доводили очищеною водою до позначки. Оптичну густину вимірювали на тлі компенсаційного розчину за довжини хвилі при 560 нм.

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну в розчині для ін'єкцій. 1,00 мл ін'єкційного розчину вміщували в мірну колбу ємністю 100,0 мл та доводили розчином ДМФА до позначки. 1,60 мл одержаного розчину переносили в мірну колбу на 25,00 мл та аналізували за загальною методикою.

Методика кількісного визначення стрептоміцину сульфату в порошку для приготування ін'єкційного розчину. Точну наважку лікарської форми (0,0315 г) вміщували в мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводили до позначки водою та ретельно перемішували. 1,00 мл одержаного розчину аналізували за загальною методикою.

Результати та їх обговорення

На початковому етапі розробки спектрофотометричних методик аналізу ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату дослідили вплив на перебіг реакцій природи розчинника, концентрації досліджуваних речовин і реагентів, умов проведення дослідів (температура, рН реакційної суміші, кількість і порядок додавання реагентів, час перебігу реакції).

У результаті для проведення реакцій взаємодії ацетилцистеїну з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном обрано ДМФА, стрептоміцину сульфату з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом – воду очищену за наявності розчину NaOH.

Протягом дослідження встановили, що під час взаємодії натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонату зі стрептоміцину сульфатом у лужному середовищі утворюється забарвлена сполука з максимумом світлопоглинання при 560 нм. Визначили, що реакційну суміш необхідно витримувати близько 10 хв за кімнатної температури, далі нагрівати протягом 5 хв за температури 85 °С.

У випадку взаємодії 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з ацетилцистеїном реакція перебігає в середовищі ДМФА за умови нагрівання реакційної суміші протягом 10 хв за температури 95 °С. Максимум світлопоглинання спостерігали при 425 нм.

На *рис. 1 і 2* наведені спектри поглинання продуктів реакцій досліджуваних лікарських речовин з обраними реагентами. За оптимальних умов здійснення аналізу встановили максимуми світлопоглинання та розрахували аналітичні показники чутливості відповідних реакцій (*табл. 1*).

Визначення валідаційних характеристик. Наступний етап дослідження – валідація розроблених методик. Валідація аналітичної методики передбачає чітке формулювання аналітичного завдання – з якою метою використовують методику. Для методик кількісного визначення лікарських речовин встановлюють валідаційні характеристики, висвітлені у ДФУ та спеціалізованій літературі [14–16].

Лінійність. Підпорядкування основному закону світлопоглинання спостерігали в межах 4,48–8,40 мг/100 мл для ацетилцистеїну та 2,00–8,00 мг/100 мл для стрептоміцину сульфату, тому саме в цих межах визначали лінійність.

Таблиця 1. Аналітичні показники чутливості досліджуваних реакцій

Лікарська речовина	λ_{max} , нм	ϵ	W_s	C_{min} , мкг/мл
Стрептоміцину сульфат	560	$1,16 \cdot 10^4$	0,125	6,28
Ацетилцистеїн	425	$0,109 \cdot 10^3$	1,49	0,88

Таблиця 2. Числові показники лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
Ацетилцистеїн			
$b \pm (s_b)$	$0,9712 \pm (0,0191)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$2,9025 \pm (1,9506)$	$ a \leq \Delta a = t(95\%;7) \cdot s_a = 3,696$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	1,056	$\leq \Delta_{As}(\%)/t(95\%;7) = 1,054$	відповідає
r	0,9987	$\geq 0,9984$	відповідає
Стрептоміцину сульфат			
$b \pm (s_b)$	$1,0036 \pm (0,0245)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$-0,1043 \pm (2,4635)$	$ a \leq \Delta a = t(95\%;7) \cdot s_a = 4,668$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,9426	$\leq \Delta_{As}(\%)/t(95\%;7) = 1,056$	відповідає
r	0,9978	$\geq 0,9970$	відповідає

Таблиця 3. Визначення точності на рівні збіжності ($n = 9$, $p = 0,95$)

Лікарська форма	Вміст	Метрологічні характеристики				
		$\bar{X}$	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{As}\%$
«Інгаміст», розчин для ін'єкцій	100 мг/мл	0,103	$4,41 \cdot 10^{-4}$	1,28	2,38	1,60
«Стрептоміцин», порошок для приготування ін'єкційного розчину	1,0 г	1,03	$1,09 \cdot 10^{-3}$	1,06	1,97	3,20

Таблиця 4. Результати визначення правильності методом добавок

Лікарська форма	ΔZ	$\Delta \bar{Z}$	$ \bar{Z} - 100 $
«Інгаміст», розчин для ін'єкцій	99,30	6,37	0,700
«Стрептоміцин», порошок для приготування ін'єкційного розчину	99,20	1,07	0,800

Залежність абсорбції від концентрації аналізованих речовин наведено на рис. 3.

Методом найменших квадратів за допомогою регресійного аналізу розраховували числові показники лінійної залежності (табл. 2).

За даними таблиці 2, розраховані показники відповідають критеріям щодо параметрів лінійної залежності, встановленим ДФУ, тому розроблені методики є лінійними. Діапазон застосування методики кількісного визначення ацетилцистеїну становить 70–130 %, стрептоміцину сульфату – 80–120 %.

Прецизійність. Під час аналізу визначали ще одну валідаційну характеристику – прецизійність. Для вивчення точності на рівні збіжності проаналізували 9 розчинів, концентрації яких варіювалися в досліджуваному діапазоні методики (плюс розчин порівняння, концентрація якого близька до номінальної). Дані таблиці 3 свідчать

про прецизійність розроблених методик згідно з вимогами ДФУ, оскільки Δ_x не перевищує $\Delta_{As}\%$.

Правильність. Методом добавок встановлювали правильність розроблених методик. Протягом експерименту порівнювали величини абсорбції досліджуваних зразків і тих самих зразків із додаванням певної кількості розчину стандарту досліджуваної лікарської речовини (табл. 4).

Робастність. Черговість і кількість доданих реагентів, розчинників, температура та час нагрівання, стабільність досліджуваних розчинів у часі – фактори, що здатні впливати на величину абсорбції, допомагають оцінити робастність на етапі розроблення методів аналізу. Доведено, що розчини стійкі (30 хв), а на величину оптичної густини забарвлених розчинів несуттєво впливають зміни кількості доданих реагентів ($\pm 10\%$), температури та часу нагрівання.

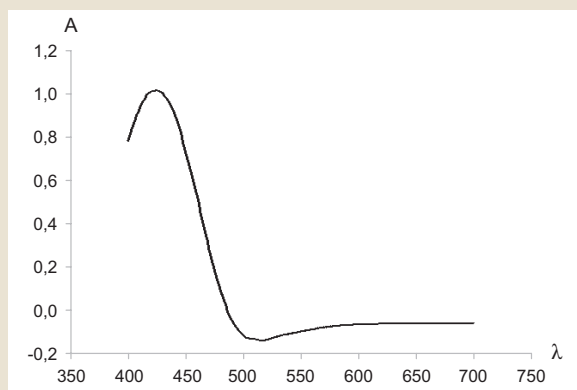


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції ацетилцестеїну з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном.

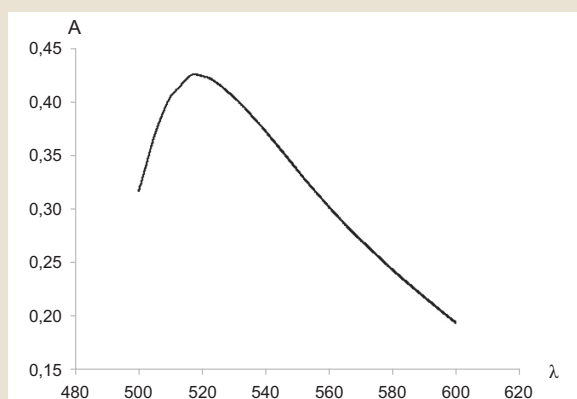


Рис. 2. Спектр поглинання продукту реакції стрептоміцину сульфату з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом.

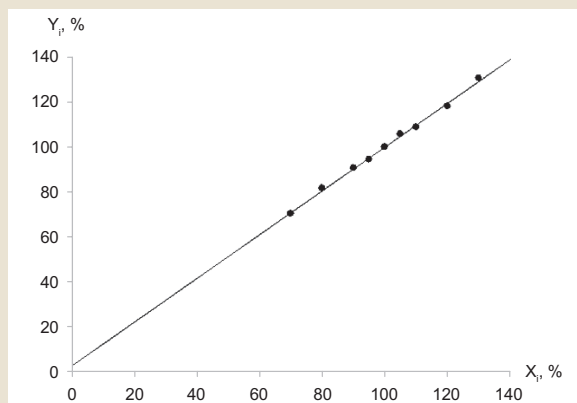


Рис. 3. Графічна залежність абсорбції від концентрації АЦЦ.

Висновки

1. Емпірично визначили оптимальні умови перебігу взаємодії між похідними хінону та досліджуваними лікарськими речовинами. Доволі висока чутливість реакцій підтверджена розрахованими межами виявлення (0,88 мкг/мл і 6,28 мкг/мл для ацетилцестеїну та стрептоміцину сульфату відповідно).

2. Розробили спектрофотометричні методики кількісного визначення ацетилцестеїну та стрептоміцину

сульфату у 2 лікарських формах (розчині для ін'єкцій «Інгаміст» і порошку для приготування ін'єкційного розчину «Стрептоміцин»).

3. Здійснили процедуру валідації розроблених методик відповідно до вимог ДФУ.

4. За такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування розроблені методики є валідними, характеризуються доступністю, можуть бути рекомендовані для дальшого контролю якості наведених лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Надалі дослідження можуть бути присвячені розробленню оригінальних спектрофотометричних методик аналізу лікарських засобів на основі реакцій із такими похідними хінону, як 2,6-дихлор-*n*-бензохінон-4-хлорід і хіналізарин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Медведєва К. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7260-5728

Донченко А. О., канд. фарм. наук, асистент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3511-1339

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1569-9374

Сведения об авторах:

Медведєва К. П., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Донченко А. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Васюк С. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Miedvedieva K. P., PhD, Senior Lecturer of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Donchenko A. O., PhD, Assistant of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Vasiuk S. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Медведєва К. П. Розробка спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських речовин, що містять первинну аліфатичну аміногрупу: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2015. 151 с.
- [2] Донченко А. О., Васюк С. О., Портна К. П. Використання 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону для спектрофотометричного визначення ацетилцестеїну в лікарських препаратах. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 1. С. 36-39. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41374>
- [3] Rani M. E. Spectrophotometric determination of cefadroxil with 2,3 – dichloro-5,6 dicyano-1, 4-benzoquinone. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3. Issue 9. P. 1196-1200.

- [4] Validated spectrophotometric methods for determination of cefdinir in pure and dosage forms through charge transfer complexation using alizarin derivatives / Sheikh R., Amin A., Gouda A., Zahran D. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 2. Issue 6. P. 11-18.
- [5] Ali Ahmed S., Elbashir A., Aboul-Enein H. New spectrophotometric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *Arabian Journal Of Chemistry*. 2015. Vol. 8. Issue 2. P. 233-239. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.08.012
- [6] Kumari N. A., Vasundhara A. A novel method development for spectrophotometric determination of ertapenem in bulk and injection formulations by NQS. *International Journal of Science Technology and Management*. 2016. Vol. 5. Issue 1. P. 1-9.
- [7] Rashid Q. N., Bakir M. H., Baban S. O. Spectrophotometric determination of Diclofenac Sodium in pure form and in the pharmaceutical preparations. *Tikrit Journal of Pure Science*. 2016. Vol. 21. Issue 3. P. 76-80.
- [8] Shantier S. W., Gadkariem E. A., Mohamed R. Development of colorimetric method for the analysis of aminocaproic acid using DCQ. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 4. Issue 4. P. 234-240.
- [9] Spectrophotometric Determination of Certain Antimigraine Drugs in Pharmaceutical Formulations Using p-Chloranil Reagent; Application to Content Uniformity Testing / Omar M., Hammad M., Eltoukhi W. *Analytical Chemistry Letters*. 2017. Vol. 7. Issue 5. P. 611-622.
- [10] Donchenko A., Vasyuk S. Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 33-42. doi: 10.1501/eczfak_0000000600
- [11] Lima M. F., Cassella R. J., Pacheco W. F. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 53. Issue 3. P. 1-8. doi: 10.1590/s2175-97902017000300075
- [12] Development and validation of spectrophotometric methods for the determination of esomeprazole magnesium in pharmaceutical formulations / H. A. Makka et al. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 6. Issue 2. P. 1344-1359. doi: 10.20959/wjpps20172-8635
- [13] Abdulrahman S., Basavaiah K. Use of alizarin red S as a chromogenic agent for the colorimetric determination of dothiepin hydrochloride in pharmaceutical formulations. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2014. Vol. 18. Issue 2. P. 107-114. doi: 10.1016/j.jscs.2011.05.018
- [14] Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. *Фармаком*. 2006. № 1/2. С. 35-44.
- [15] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с
- [16] Эрмер Й., Миллер Джон Х. МакБ. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик. Москва : Группа компаний ВИАЛЕК, 2013. 512 с.
- [2] Donchenko, A. O., Vasyuk, S. O., & Portna, K. P. (2015). Vykorystannya 2,3-dykhloro-1,4-naftokhinonu dlia spektrofotometrychnoho vyznachennia atsetyltsysteinu v likarskykh preparatakh [Spectrophotometric determination of acetylcysteine in pharmaceutical formulations using 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 36-39. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41374>
- [3] Rani M. (2014). Spectrophotometric determination of cefadroxil with 2,3 – dichloro-5,6 dicyano-1, 4-benzoquinone. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(9), 1196-1200.
- [4] Sheikh, R., Amin, A., Gouda, A., & Zahran, D. (2017). Validated spectrophotometric methods for determination of cefdinir in pure and dosage forms through charge transfer complexation using alizarin derivatives. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(6), 11-18.
- [5] Ali Ahmed, S., Elbashir, A., & Aboul-Enein, H. (2015). New spectrophotometric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *Arabian Journal Of Chemistry*, 8(2), 233-239. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.08.012
- [6] Kumari, N., & Vasundhara, A. (2016). A novel method development for spectrophotometric determination of ertapenem in bulk and injection formulations by NQS. *International Journal of Science Technology and Management*, 5(1), 1-9.
- [7] Rashid, Q. N., Bakir, M. H., & Baban, S. O. (2016). Spectrophotometric determination of Diclofenac Sodium in pure form and in the pharmaceutical preparations. *Tikrit Journal of Pure Science*, 21(3), 76-80.
- [8] Shantier, S. W., Gadkariem, E. A., & Mohamed R. (2015). Development of colorimetric method for the analysis of aminocaproic acid using DCQ. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(4), 234-240.
- [9] Omar, M., Hammad, M., & Eltoukhi, W. (2017). Spectrophotometric Determination of Certain Antimigraine Drugs in Pharmaceutical Formulations Using p-Chloranil Reagent; Application to Content Uniformity Testing. *Analytical Chemistry Letters*, 7(5), 611-622. doi: 10.1080/2297928.2017.1372208
- [10] Donchenko, A., & Vasyuk, S. (2018). Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 42(1), 33-42. doi: 10.1501/eczfak_0000000600
- [11] Lima, M., Cassella, R., & Pacheco, W. (2017). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 53(3). doi: 10.1590/s2175-97902017000300075
- [12] Makka, H. A., Mukhtar, M. E., Choudhary, M. I., Ahmed, S., & Saeed, A. E. M. (2017). Development and validation of spectrophotometric methods for the determination of esomeprazole magnesium in pharmaceutical formulations. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 1344-1359. doi: 10.20959/wjpps20172-8635
- [13] Abdulrahman, S., & Basavaiah, K. (2014). Use of alizarin red S as a chromogenic agent for the colorimetric determination of dothiepin hydrochloride in pharmaceutical formulations. *Journal Of Saudi Chemical Society*, 18(2), 107-114. doi: 10.1016/j.jscs.2011.05.018
- [14] Grizodub A. I. (2006). Standartnye procedury validatsii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv [Standard validation procedures for drug quality control]. *Farmakom*, 1/2, 35-44. [in Russian].
- [15] (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. Vol. 1. P. 1128. [in Ukrainian].
- [16] Jermer, J., & Miller, D. (2013). Validatsiya metodik v farmaceuticheskoy analize. Primery nailuchshey praktiki [Method validation in pharmaceutical analysis. Best practice examples]. Moscow. [in Russian].

References

- [1] Miedviedieva, K. P. (2015). *Rozrobka spektrofotometrychnykh metodyk kilkisnogo vyznachennia likarskykh rehovyn shcho mistiat pervynnu alifatychnu aminohrupu (Dis... kand. farm. nauk). [Spectrophotometric method development for the quantitative determination of drugs containing the primary aliphatic amino group. Dr. farm. sci. diss.]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].



Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

A. A. Safonov^{*1,A-D}, V. V. Zazharskyi^{2,A-C,E,F}

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Dnipro State Agrarian and Economic 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

Introduction. 1,2,4-Triazole derivatives have already proven themselves to be compounds with low toxicity and high antimicrobial, antifungal, antiviral, hepatoprotective activity.

The aim of work is to research the anti-tuberculosis activity of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol on the bacteria strain *M. bovis*.

Materials and methods. At the beginning of the experiment, the effect of the drug concentration and the pH of the medium on the growth rate of the culture at 37 °C was detected. *M. bovis* 100 passage was selected for this purpose, which was cultured at 37 °C with 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol at the indicated concentrations in a thermostat for 3 months on medium with pH 6.5 (ten test tubes with each medicine concentration) and pH 7.1 (ten test tubes with each medicine concentration). *M. bovis* 100 passage was used as a control without the addition of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol to the medium.

Results. The results of the experiment show that the effect of the drug at different concentrations on the medium with a pH 6.5 same with pH 7.1.

Growth of pathogenic strain *M. bovis* 100 passages throughout the observation period (90 days) have been absence for all of the test (0.1 %, 0.5 % and 1.0 %) concentrations of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol.

Conclusion. It can be concluded that 0.1 %, 0.5 % and 1.0 % concentration of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol influence on the culture properties pathogenic strain *M. bovis*, which cultured on the medium with pH 6.5 and pH 7.1 at 37 °C, while holding back growth, having a tuberculostatic effect.

Дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

А. А. Сафонов, В. В. Захарський

Одна з основних проблем у сучасній оперативній і терапевтичній медицині та фармації – захворювання, що спричинені мікробними інфекціями.

Похідні 1,2,4-тріазолів зарекомендували себе як сполуки з низькою токсичністю та високою протимікробною, протигрибковою, протівірусною, гепатопротекторною активністю.

Мета роботи – дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу щодо бактерії штаму *M. bovis*.

Матеріали та методи. На початку дослідження виявили вплив концентрації препарату та pH середовища на інтенсивність росту культури за температури 37 °C. Для цього відібрали *M. bovis* 100 пасажу, який культивували за температури 37 °C із 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолом у зазначених концентраціях у термостаті протягом 3 місяців на середовищі з pH 6,5 (10 пробірок із кожною концентрацією препарату) та pH 7,1 (10 пробірок із кожною концентрацією препарату). Як контроль використали *M. bovis* 100 пасажу без додавання до середовища 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

Результати. 0,1 %, 0,5 % та 1,0 % концентрації 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу активно впливають на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis*, що культивовані на середовищі з pH 6,5 та pH 7,1 при температурі 37 °C, стримуючи ріст і розвиток, володіючи туберкулостатичною дією.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 256–259

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184178>

UDC: 615.31:547.792]:615.28]-047.67
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184178

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 256–259

Key words: 1,2,4-triazole, anti-tuberculosis activity, heterocyclic compounds.

***E-mail:** 8Safonov@gmail.com

Received: 02.08.2019 // Revised: 13.08.2019 // Accepted: 28.08.2019

Исследование противотуберкулезной активности 5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола

А. А. Сафонов, В. В. Захарский

Одной из основных проблем в современной оперативной и терапевтической медицине и фармации являются заболевания, вызванные микробными инфекциями. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя как соединения с низкой токсичностью и высоким противомикробным, противогрибковым, противовирусным, гепатопротекторным действием.

Цель работы – исследование противотуберкулезной активности 5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола на бактерии штамма *M. bovis*.

Материалы и методы. В начале опыта исследовали влияние концентрации препарата и pH среды на интенсивность роста культуры при температуре 37 °С. Для этого отбирали *M. bovis* 100 пассажа, который культивировали при температуре 37 °С с 5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолом в указанных концентрациях в термостате в течение 3 месяцев в среде с pH 6,5 (10 пробирок с каждой концентрацией препарата) и pH 7,1 (10 пробирок с каждой концентрацией препарата). В качестве контроля использовали *M. bovis* 100 пассажа без добавления к среде 5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола.

Результаты. Таким образом, 0,1 %, 0,5 % и 1,0 % концентрации 5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола активно влияют на культуральные свойства патогенного штамма *M. bovis*, культивируемого на среде с pH 6,5 и pH 7,1 при температуре 37 °С, сдерживая рост и развитие, обладая туберкулостатическим действием.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 256–259

One of the main problems in modern surgical, therapeutic medicine and pharmacy is diseases caused by microbial infections. The diversity of modern antibiotics is astounding. However, along with high antimicrobial activity, they have a number of side effects. One of the main problems is the additive microorganisms to existing substances.

Thus, there is the question of the creation of new antimicrobial medicines. 1,2,4-Triazole derivatives have already proven themselves [1–8] as compounds with low toxicity and high antimicrobial, antifungal, antiviral, hepatoprotective activity [9–14].

The aim

The aim of work is to research the anti-tuberculosis activity of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thioles on the bacteria strain *M. bovis*.

Materials and methods

Cultivation and biomass accumulation for strains of *M. bovis* was carried out on an egg nutrient medium, which was identical in composition to the standard one manufactured by SE “Veterinary Medicine” (Kharkiv, Ukraine). 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol was added to the medium to obtain concentrations 0.1 %, 0.5 %, 1.0 %. Measurement of the required amount of the medicine was performed according to GOST 27025-86. The solutions were prepared according to the methods described in GOST 4212-76 and GOST 4517-87.

Tinctorial properties, morphological features and the timing of primary growth, its intensity and the nature of the subculture of the isolated and accumulated mycobacteria were studied. Number, size, shape, surface, consistency, pigmentation, transparency, gloss and emulsification in saline solution performed the analysis and evaluation of the colonies.

The tinctorial properties of mycobacteria were determined by preparing smears from colonies (cultures) stained with the Zill–Nielsen method and examining them under im-

mersion of a SUNNY XS series microscope with a digital microscopic complex “Mykmed-2-1600”. The morphology of mycobacteria was determined by length, thickness, shape, nature of cell ends, granularity and location.

Gravimetric measurements were performed on laboratory electronic analytical scales model ESJ-200-4(US).

Results and discussion

At the beginning of the experiment, the effect of the medicine concentration and the pH of the medium on the growth rate of the culture at 37 °C was detected. *M. bovis* 100 passage, which was cultured at 37 °C with 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol at the indicated concentrations in a thermostat for three months on medium with pH 6.5 (ten test tubes with each drug concentration) and pH 7.1 (ten test tubes with each drug concentration) was selected for this purpose. *M. bovis* 100 passage without the addition of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol to the medium have been used as a control.

After these and after cultivation at 37°C, the growth of mycobacterium colonies was recorded and characterized.

As a result, data on the effect of concentrations of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol on the cultivation of *M. bovis* at 37°C on medium with different pH on the culture growth rate were obtained.

The data on the cultural properties of *M. bovis* 100 passage, which was cultured on medium with a pH 7.1, which contains 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in three concentrations was summarized in Table 1.

Until the 7th day of the experiment, the growth of the culture of *M. bovis* 100 passage in the control group on medium with a pH 7.1 at 37 °C was not observed.

The results are given in Table 1, showed no growth of *M. bovis* culture 100 passage in all (0.1 %, 0.5 % and 1.0 %) concentrations of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol throughout the observation period (90 days), indicating the tuberculostatic effect of the drug.

Table 1. Characterization of the cultural properties of *M. bovis* 100 passage, which cultured on medium with a pH 7.1 at 37 °C

Day of experience	Control	The concentration of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol		
		0.1 %	0.5 %	1.0 %
7th day of experience	A rough raid	There is no growth	There is no growth	There is no growth
14th day of experience	Rough raid and single white colonies along the sowing line	There is no growth	There is no growth	There is no growth
30th day of experience	Solid growth. Smooth, small colonies of whitish color	Unchanged	Unchanged	Unchanged
60th day of experience	Solid growth. Smooth, small colonies of whitish color	There is no growth	There is no growth	There is no growth
90th day of experience	Solid growth	There is no growth	There is no growth	There is no growth

Table 2. Characterization of the cultural properties of 100 passages of *M. bovis*, which cultured on medium with a pH of 7.1 at 37 °C

Day of experience	Control	The concentration of the drug isoniazid		
		0.1 %	0.5 %	1.0 %
7th day of experience	Mucoid plaque	Mucoids plaque is yellow	Mucoids plaque	There is no growth
14th day of experience	Unchanged	Unchanged	Single smooth colonies	There is no growth
30th day of experience	Numerous colonies are white	Single colonies are whitish	Small colonies are white	There is no growth
60th day of experience	Solid growth. Smooth, small colonies of whitish color	The number of single small colonies increased slightly	Small colonies are white	There is no growth
90th day of experience	Solid growth	Solid growth	The number of single small colonies increased slightly	There is no growth

Table 3. Characterization of the cultural properties of *M. bovis* 100 passage, cultured on medium with pH 6.5 at 37 °C

Day of experience	Control	The concentration of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol		
		0.1 %	0.5 %	1.0 %
7th day of experience	Single colonies along the sowing line	There is no growth	There is no growth	There is no growth
14th day of experience	Solid growth. Colonies are small, white, smooth	There is no growth	There is no growth	There is no growth
30th day of experience	Solid growth. Colonies are small, white, smooth	There is no growth	There is no growth	There is no growth
60th day of experience	Solid growth. Colonies are small, white, smooth	There is no growth	There is no growth	There is no growth
90th day of experience	Solid growth. Colonies are small, white, smooth	There is no growth	There is no growth	There is no growth

Table 4. Characterization of the cultural properties of 100 passages of *M. bovis* cultured on medium with pH of 6.5 with isoniazid at 37 °C

Day of experience	Control	The concentration of the medicine isoniazid		
		0.1 %	0.5 %	1.0 %
7th day of experience	Mucoid plaque	Single colonies are whitish	A rough raid	There is no growth
14th day of experience	Single colonies whitish color	Unchanged	Single smooth colonies	There is no growth
30th day of experience	Numerous colonies are white	Single colonies are whitish	Small colonies are white	Single small colonies along the sowing line
60th day of experience	Solid growth. Colonies are small, white, smooth	Growth of whitish, single smooth colonies	Growth of whitish, single smooth colonies	Unchanged
90th day of experience	Solid growth. Colonies are small, white, smooth	The number of single small colonies increased	The number of single small colonies increased	The number of single small colonies increased

Table 3 summarizes the data on the cultural properties of *M. bovis* 100 passage, which was cultured in a medium with pH 6.5, which contained 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in three concentrations.

Until the 7th day of the experiment, the growth of the culture of 100 passages of *M. bovis* on a medium with pH 6.5 at 37 °C was not observed.

The results of the experiment show that the effect of the substance at different concentrations on the medium with pH 6.5 and pH 7.1 are the same. It was marked lack of growth of pathogenic strain *M. bovis* 100 passages throughout the observation period (90 days) for the all test (0.1 %, 0.5 % and 1.0 %) concentrations of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. Thus, it can be concluded that 0.1 %, 0.5 % and 1.0 % concentration of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol actively influence the culture properties pathogenic strain *M. bovis* cultured on medium with pH 6.5 at 37°C, which holding back growth and having a tuberculostatic effect.

The low concentration (0.1 % and 0.5 %) of the medicine isoniazid on the medium with pH 6.5 and 7.1 at 37°C was not inhibited the growth of pathogenic *M. bovis* 100th passage unlike 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.

Thus, tables 1-4 had shown that 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol had higher anti-tuberculosis activity than the medicine isoniazid.

Conclusions

Thus, it can be concluded that 0.1 %, 0.5 % and 1.0 % concentration of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol actively influence the culture properties pathogenic strain *M. bovis* cultured on medium with pH 6.5 at 37 °C, which holding back growth and having a tuberculostatic effect.

Funding

The research was carried out within the SRW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physical-chemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective activity" state registration number is 0118U007143 (2018–2023).

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

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

Zazharskyi V. V., PhD, Associate Professor, Department of Epizotology and Infectious Diseases of Animals, Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

Відомості про авторів:

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

Зажарський В. В., доцент каф. епізотології та інфекційних хвороб тварин, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. природных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Зажарский В. В., доцент каф. эпизотологии и инфекционных болезней животных, Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет, Украина.

References

- [1] El-Wahab, H., Abdel-Rahman H. M., Gamal-Eldin, S. A., & El-Geny, M. A. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540-552.
- [2] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyy, Yu. M. et al. (2016). *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu* [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [3] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazol-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*, 1(10), 26-30.
- [4] Rud, A., Kaplaushenko, A., & Yurchenko, I. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 105-109. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122126
- [5] Wu, J., Yin, L., Liu, Y., Zhang, H., Xie, Y., & Wang, R., et al. (2019). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383-388. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.036
- [6] Hassan, A., Mohamed, N., Aly, A., Tawfeek, H., Bräse, S., & Nieger, M. (2019). Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *Chemistry Select*, 4(2), 465-468. doi: 10.1002/slct.201802870
- [7] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J., Kennedy, A., & Macías, M. (2019). Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted Fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*, 75(3), 359-371. doi: 10.1107/s2053229619002572
- [8] Hulina, Yu., & Kaplaushenko, A. (2016). *Syntez i fizyko-khimichni vlastyosti 2-(5-(1N-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh (propanovykh), 2-, 4-(5-(1N-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoinykh kyslot ta yikh solei* [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiomethyl)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(21), 32-37. doi: 10.14739/2409-2932.2016.2.71115 [in Ukrainian].
- [9] Tang, Y., Yu, F., Huang, L., & Hu, Z. (2019). The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. doi: 10.1002/jcla.22644
- [10] Lindberg, E., Hammarström, H., Ataollahi, N., & Kondori, N. (2019). Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Scientific Reports*, 9(1):3838. doi: 10.1038/s41598-019-40280-8
- [11] Gautier-Veyret, E., Truffot, A., Bailly, S., Fonrose, X., Thiebaut-Bertrand, A., & Tonini, J., et al. (2019). Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 33(2), 232-238. doi: 10.1111/fcp.12422
- [12] Johnston, S., Puhalla, S., Wheatley, D., Ring, A., Barry, P., & Holcombe, C. et al. (2019). Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor – positive early breast cancer: PALLET trial. *Journal Of Clinical Oncology*, 37(3), 178-189. doi: 10.1200/jco.18.01624
- [13] Mitwally, M., & Casper, R. (2001). Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility And Sterility*, 75(2), 305-309. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01705-2
- [14] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., Pruglo, Ye. S., & Frolova, Yu. S. (2018). *Vstanovlennia pokaznykh diuretychnoi dii (3-tio-4-R-4N-1,2,4-triazol-5-il)(fenil) metanoliv ta yikh pokhidnykh* [Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 215-219. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004 [in Ukrainian].



Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів

О. А. Бігдан*

Запорізький державний медичний університет, Україна

1,2,4-тріазол – унікальна гетероциклічна система, що протягом багатьох десятиліть залишається об'єктом пильної уваги науковців різних напрямів. Цей факт зумовлений особливими властивостями 1,2,4-тріазолу та його похідних. З погляду хімії, це дуже реакційноздатний гетероцикл, який схильний до модифікацій за різними «активними» центрами, що дає можливість постійно поповнювати «бібліотеку» перспективних молекул. Крім того, похідні 1,2,4-тріазолу є біологічно активними сполуками, що виявляють різні види фармакологічної активності залежно від природи замісників. Як відомо, арсенал сучасної медицини постійно поповнюється синтетичними ліками, серед них дуже багато тих, в яких діючі речовини за хімічною будовою є похідними 1,2,4-тріазолу.

Аналіз фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками. Також відомо, що 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфеніл)етанон і 2-[5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1,2-дифеніл)етанон проявляють виражену протисудомну активність, інші застосовують як субстанції протимікробного лініменту, імуномодельовального лікарського засобу тощо.

Окремої уваги заслуговує серія сполук, які є стимуляторами росту, а також мають схильність пригнічувати ріст мікобактерій. Перспективним напрямом хімічного моделювання похідних 1,2,4-тріазолу є синтез 5-(2,3-фторфеніл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-іолів і продуктів відновлення деяких із них, а також 3-(2-фторфеніл)-6- R_2 -[1,2,4]тріазол[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів і 3-(2,3-фторфеніл)-6- R_2 -7H[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів. Усе це створює передумови до появи речовин із високою фармакологічною активністю. Під час упровадження найперспективніших субстанцій велике значення має метод ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини.

Мета роботи – вивчити протисудомну активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів, встановити деякі закономірності між будовою сполук та їхньою активністю.

Матеріали та методи. Вивчення протисудомної активності 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів здійснили за тестом взаємодії з засобами, які збуджують центральну нервову систему. Досліди виконували на інтактних білих щурах лінії Вістар вагою 160–190 г, по 5 тварин у кожній групі. Як судомні моделі використовували коразол-індуковані судоми, які викликали підшкірним введенням коразолу в дозі 100 мг/кг. Далі тварин поміщали в індивідуальні прозорі плексигласові камери і спостерігали за ними протягом 1 години. Реєстрували 6 показників судом: латентний період, кількість тварин із генералізованими клонічними або тоніко-клонічними судомами у групі, кількість тварин із тонічною екстензією, летальність і тривалість життя.

Результати. Сполуки виявляли високу протисудомну активність. Так, на тлі введення 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфеніл)етанону, 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етанону та 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етанону латентний період настання судом під дією коразолу збільшується на 57,1 %, 67,3 % та 28,6 % відповідно ($p < 0,05$), а тривалість судом скорочується на 33,4 %, 31,5 % та 38,9 % відповідно ($p < 0,05$). Це свідчить про нейропротективну та мембраностабілізуючу дію відповідних 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. Препарати порівняння мідокалм і фенобарбітал збільшують латентний період настання судомних реакцій на 51,0 % і 34,7 % ($p < 0,05$), а тривалість судом скорочувалась при цьому на 20,4 % та 14,9 % ($p < 0,05$) відповідно.

Висновки. Уперше дослідили протисудомну активність деяких 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом. Встановили, що 3 сполуки виявились активними: 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфеніл)етанон, 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етанон та 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етанон. У деяких випадках простежили закономірності між будовою молекул та їхньою активністю.

Противосудорожная активность 2-((5-(3,4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанон

А. А. Бигдан

1,2,4-триазол – уникальная гетероциклическая система, которая в течение многих десятилетий остается объектом пристального внимания ученых разных направлений. Этот факт обусловлен особыми свойствами 1,2,4-триазола и его производных. С химической

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



[http://pharmed.
zsmu.edu.ua/article/
view/184183](http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184183)

УДК: 615.31:547.792'53.024:615.213.015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184183

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 260–265

Ключові слова: протисудомні засоби, 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанони, «будова – дія».

*E-mail: abigdana@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.07.2019 // Після доопрацювання: 27.08.2019 // Прийнято до друку: 10.09.2019

точки зрения, это очень реакционноспособный гетероцикл, который склонен к модификациям по разным «активным» центрам, что позволяет постоянно пополнять «библиотеку» перспективных молекул. Кроме того, производные 1,2,4-триазола являются биологически активными соединениями, которые проявляют различные виды фармакологической активности в зависимости от природы заместителей. Как известно, арсенал современной медицины постоянно пополняется синтетическими лекарствами, среди которых очень много тех, действующие вещества которых по химическому строению являются производными 1,2,4-триазола.

Анализ научной литературы показывает, что производные 1,2,4-триазола – малотоксичные или практически нетоксичные соединения. Также известно, что 2-[5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-(4-хлорфенилэтанон) и 2-[5-(фуран-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-илтио]-1,2-дифенилэтанон проявляют выраженную противосудорожную активность, другие применяют как субстанции противомикробного линимента, иммуномодулирующие лекарственные средства.

Отдельного внимания заслуживает серия соединений, которые обладают ростстимулирующими свойствами, имеют склонность подавлять рост микобактерии. Перспективное направление химического моделирования производных 1,2,4-триазола – синтез 5-(2,3-фторфенил)-4-((арил,гетерил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов и продуктов восстановления некоторых из них, а также 3-(2-фторфенил)-6- R_1 -[1,2,4]триазол[3,4-b][1,3,4]тиадиазол и 3(2,3-фторфенил)-6- R_2 -7H[1,2,4]триазол[3,4-b][1,3,4] тиадиазин. Все указанное создает предпосылки к появлению веществ с высокой фармакологической активностью. На пути внедрения перспективных субстанций большое значение имеет метод идентификации и количественного определения действующего вещества.

Цель работы – изучение противосудорожной активности 2-((5-(3,4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов, установление некоторых закономерностей между строением соединений и их активностью.

Материалы и методы. Изучение противосудорожной активности 2-((5-(3,4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов проведено по тесту взаимодействия со средствами, которые возбуждают центральную нервную систему. Опыты проведены на интактных белых крысах линии Вистар весом 160–190 г, по 5 животных в каждой группе. В качестве судорожных моделей использовали коразол-индуцированные судороги, которые вызвали подкожным введением коразола в дозе 100 мг/кг. Далее животных помещали в индивидуальные прозрачные плексигласовые камеры и наблюдали за ними в течение 1 часа. Регистрировали 6 показателей судорог: латентный период, количество животных с генерализованными клоническими или тонико-клоническими судорогами в группе, количество животных с тонической экстензией, летальность и продолжительность жизни.

Результаты. Полученные соединения проявляют высокую противосудорожную активность. Так, на фоне введения 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-(3-фторфенилэтанона), 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-(4-фторфенилэтанона) и 2-((5-(4-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-(4-фторфенилэтанона) латентный период наступления судорог под действием коразола увеличивается на 57,1 %, 67,3 % и 28,6 % соответственно ($p < 0,05$), а продолжительность судорог сокращается на 33,4 %, 31,5 % и 38,9 % соответственно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о нейропротекторном и мембраностабилизирующем действии соответствующих 2-((5-(3-4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов. Препараты сравнения мидокалм и фенобарбитал увеличивают латентный период наступления судорожных реакций на 51,0 % и 34,7 % ($p < 0,05$), а продолжительность судорог сокращалась при этом на 20,4 % и 14,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Выводы. Впервые исследована противосудорожная активность некоторых 2-((5-(3,4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов на модели коразоловых судорог. Установлено, что 3 соединения оказались активными: 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-(3-фторфенилэтанон), 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-(4-фторфенилэтанон) и 2-((5-(4-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-(4-фторфенилэтанон). В некоторых случаях установлены закономерности между строением молекул и их активностью.

Ключевые слова: противосудорожные средства, 2-((5-(3,4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтаноны, «строение – действие».

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 260–265

Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanone

O. A. Bihdan

The aim of work is to study of the anticonvulsant activity of 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanones, the establishment of some laws between the structure of compounds and their activity.

Materials and methods. The study of the anticonvulsant activity of 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanones was carried out according to the test of interaction with agents that excite the central nervous system.

The experiments were performed on the intact white rats of the Vistar line, weight 160–190 g, five animals in each group. As convulsive models, corazole-induced convulsions were used, which was caused by subcutaneous administration of corazole at a dose of 100 mg/kg.

Then the animals were placed in individual transparent flexiglas cameras and watched them for one hour. Six indicators of convulsions were recorded: the latent period, the number of animals with generalized clonic or tonic-clonic convulsions in the group, the number of animals with tonic extension, mortality and life expectancy.

Results. The resulting compounds exhibit high anticonvulsant activity. So, against the background of the introduction of 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-амино-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(3-fluorophenylethanone), 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-амино-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone) and 2-((5-(4-fluorophenyl)-4-метил-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone), the latent period of the onset of convulsions under the influence of corazole increases by 57.1 %, 67.3 % and 28.6 %, respectively ($P < 0.05$), and the duration of convulsions is reduced by 33.4 %, 31.5 % and 38.9 %, respectively ($P < 0.05$), which indicates the neuroprotective and membrane stabilizing effect of the corresponding 2-((5-(3-4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanones. Comparison preparations of

midocalm and phenobarbital increase the latent period of the onset of convulsive reactions by 51.0 % and 34.7 % at ($P < 0.05$), and the duration of convulsions decreased by 20.4 % and 14.9 % at ($P < 0.05$) respectively.

Conclusions. The anticonvulsant activity of some 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-aryletanones was studied for the first time on a model of corazole convulsions. Three active compounds are 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(3-fluorophenylethanone), 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone) and 2-((5-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone). In some cases, regularities were revealed between the structure of molecules and their activity.

Key words: anticonvulsants, 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-aryletanones, "structure – action".

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 260–265

1,2,4-тріазол – унікальна гетероциклічна система, що протягом багатьох десятиліть залишається об'єктом пильної уваги науковців різних напрямів [1]. Цей факт зумовлений особливими властивостями 1,2,4-тріазолу та його похідних [2,3].

З погляду хімії, це дуже реакційноздатний гетероцикл, який схильний до модифікацій за різними «активними» центрами, що дає можливість постійно поповнювати «бібліотеку» перспективних молекул. Крім того, похідні 1,2,4-тріазолу є біологічно активними сполуками, котрі виявляють різні види фармакологічної активності залежно від природи замісників [4,5]. Арсенал сучасної медицини постійно поповнюється синтетичними ліками, серед них дуже багато діючих речовин, які за хімічною будовою є похідними 1,2,4-тріазолу [4].

Аналіз фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або майже нетоксичними сполуками [6]. Також відомо, що 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанон) та 2-[5-(фуран-2-іл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1,2-дифенілетанон проявляють виражену протисудомну активність [5,6], а інші застосовують як субстанції протимікробного лініменту [7,9], імуномодельовального лікарського засобу [8] тощо.

Окремої уваги заслуговує серія сполук, які є стимуляторами росту [10,14], мають схильність пригнічувати ріст мікобактерії [11]. Перспективним напрямом хімічного моделювання похідних 1,2,4-тріазолу є синтез 5-(2-,3-фторфеніл)-4-((арил-,гетерил)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів і продуктів відновлення деяких із них [12], а також 3-(2-фторфеніл)-6- R_1 -[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів і 3-(2-,3-фторфеніл)-6- R_2 -7*H*[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів [13]. Усе це створює передумови для появи речовин із високою фармакологічною активністю. Під час упровадження найперспективніших субстанцій велике значення має метод ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини [15].

Мета роботи

Вивчення протисудомної активності 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів, встановлення деяких закономірностей між будовою сполук та їхньою активністю.

Матеріали і методи дослідження

Попередні синтетичні дослідження показують можливість отримання з високими виходами 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів [1]. Також вивчили фізико-хімічні властивості та довели будову цих сполук [1]. Встановили, що 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанони розчинні в органічних розчинниках, майже нерозчинні у воді.

Вивчення протисудомної активності 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів здійснили за тестом взаємодії з засобами, котрі збуджують центральну нервову систему [4]. Досліди виконували на інтактних білих щурах лінії Вістар вагою 160–190 г, по 5 тварин у кожній групі. Як судомні моделі використали коразол-індуковані судоми, що викликали підшкірним введенням коразолу в дозі 100 мкг/кг.

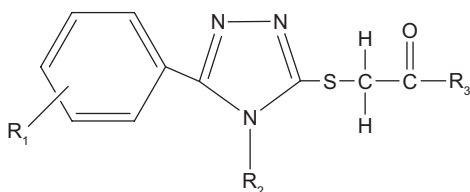
Далі тварин поміщали в індивідуальні прозорі плексигласові камери та спостерігали за ними протягом 1 години. Реєстрували 6 показників судом: латентний період, кількість тварин із генералізованими клонічними або тоніко-клонічними судомами у групі, кількість тварин із тонічною екстензією, летальність і тривалість життя.

Експериментальна частина

Досліджувані речовини (3–5 % водна суспензія, стабілізована твіном-80) вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до підшкірного введення коразолу. Критерій оцінювання протисудомної активності – зміни латентного періоду початку судом та їхня тривалість. Протисудомну активність речовин порівнювали з сталонними препаратами мідокалмом і фенобарбіталом. Результати наведені в таблиці 1.

Результати та їх обговорення

Встановили, що сполуки (5, 6, 10; табл. 1) виявляють високу протисудомну активність. Так, на тлі введення 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(3-фторфенілетанону) (5), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-фторфенілетанону) (6) і 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-фторфенілетанону) (10) латентний період настання судом під дією коразолу збільшується на 57,1 %, 67,3 %, 28,6 % відповідно ($p < 0,05$), а тривалість судом скорочується на 33,4 %, 31,5 % і 38,9 % відповідно

Таблиця 1. Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом

Сполуки	R_1	R_2	R_3	Доза, мг/кг	Коразол, 100 мк/кг			
					Латентний період, хв	Тривалість судом, хв	Ефект взаємодії	% померлих
1	3-F	CH ₃	феніл	10,3	3,3 ± 0,23	7,2 ± 0,22	--	40
2	3-F	NH ₂	феніл	10,8	4,4 ± 0,28	3,7 ± 0,29	+	20
3	3-F	NH ₂	2-бромфеніл	11,4	5,3 ± 0,21	3,4 ± 0,16	+	20
4	3-F	NH ₂	2-фторфеніл	11,3	3,5 ± 0,33	7,6 ± 0,15	-	20
5	3-F	NH ₂	3-фторфеніл	11,6	7,7 ± 0,26	3,6 ± 0,26	+++	0
6	3-F	NH ₂	4-фторфеніл	12,7	8,2 ± 0,74	3,7 ± 0,13	+++	0
7	3-F	NH ₂	4-метоксифеніл	13,2	3,7 ± 0,33	8,2 ± 0,26	--	40
8	4-F	CH ₃	феніл	10,5	5,7 ± 0,27	3,9 ± 0,21	+	20
9	4-F	CH ₃	3-фторфеніл	11,2	4,3 ± 0,24	4,2 ± 0,17	+	20
10	4-F	CH ₃	4-фторфеніл	12,3	6,3 ± 0,23	3,3 ± 0,24	+++	0
11	4-F	CH ₃	2-бромфеніл	13,6	5,5 ± 0,54	3,6 ± 0,12	+	0
Мідокалм	-	-	-	10,0	7,4 ± 0,31	4,3 ± 0,08	+++	0
Фенобарбітал	-	-	-	10,0	6,6 ± 0,25	4,6 ± 0,11	+++	0
Контроль	-	-	-	-	4,9 ± 0,17	5,4 ± 0,17	---	60

Ефект взаємодії: +: слабкий ефект, ++: протисудомна дія, +++: виражені протисудомні дії, ++++: повний захист від судом, -: відсутність протисудомної дії, --: клонічні судоми, ---: виражені клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою екстензії, ----: клоніко-тонічні судоми зі смертю тварин.

($p < 0,05$). Це свідчить про нейропротективну та мембраностабілізуючу дію відповідних 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. Препарати порівняння мідокалм і фенобарбітал збільшують латентний період настання судомних реакцій на 51,0 % і 34,7 % ($p < 0,05$), а тривалість судом скорочувалась на 20,4 % і 14,9 % ($p < 0,05$) відповідно.

Заміна 3-фторфенацильного або 4-фторфенацильного радикала при атомі сульфуру 1,2,4-тріазолового ядра на фенацильний з одночасною зміною аміногрупи на метильну групу при четвертому положенні 1,2,4-тріазолу призводить до зменшення протисудомної активності (1, 2; *табл. 1*). Введення 4-метоксифенацильного радикала не призводить до збільшення протисудомного ефекту, а навпаки зменшує латентний період настання судом та підвищує їхню тривалість (7; *табл. 1*). Аналізуючи результати, слід зазначити, що 3 сполуки виявились активними: 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфенілетанон) (5; *табл. 1*), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) (6; *табл. 1*) і 2-((5-(4-фтор-

феніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) (10; *табл. 1*), а сполука 6 перевищує препарат порівняння мідокалм на 10 % на коразоловій моделі судом.

Висновки

1. Уперше дослідили протисудомну активність деяких 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом.

2. Встановили, що 3 сполуки виявились активними: 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфенілетанон), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) та 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон). У деяких випадках простежили закономірності між будовою молекул та їхньою активністю. Довели, що 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) перевищує препарат порівняння мідокалм на 10 % на коразоловій моделі судом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about the author:

Bihdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Бігдан О. А. Фізико-хімічні властивості 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та їхніх відновлених систем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. № 2. С. 116122. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.170972
- [2] Дослідження реакцій гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу / Бігдан О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Парченко В. В. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1. С. 90-97. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62048
- [3] Вивчення впливу 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних на тривалість етаміналнатрієвого сну / А. Г. Каплаушенко, Т. О. Панасенко, Є. Г. Книш та ін. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 6. С. 75-78.
- [4] Машковский М. Д. Лекарственные средства. Москва: Медицина, 2000. Т. 1. 621 с.
- [5] 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-(4-хлорфенілетанон), який проявляє протисудомну активність : пат. 16835 Україна / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, Т. О. Панасенко та ін. № u200603321 ; заявл. 27.03.06 ; опубл. 15.08.06, бюл. № 8.
- [6] Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фармацев. наук. Київ, 2006. 207 с.
- [7] Chromatographic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole / V. P. Martynyshyn, V. M. Hunchak, A. I. Yaroshenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 806-811. doi: 10.13140/RG.2.2.35871.61609
- [8] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріж. держ. медичний ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.
- [9] Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine / R. Shcherbyna, V. Parchenko, V. Martynyshyn, V. Hunchak. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 43-52. doi: 10.1501/Eczfak-0000000601
- [10] Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum / O. Bihdan, A. Gotsulya, V. Parchenko, O. Izhboldin. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 2. P. 1156-1160.
- [11] Influence of 3-(3-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-7h-[1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazine on the cultural properties of pathogenic mycobacterium Bovis / O. Bihdan, V. Parchenko, V. Zazharskyi, et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9. Issue 6. P. 166-170.
- [12] Studying of physico-chemical properties of 5-(2-(3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl) ylidene) amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their

retrievalproducts / O. Bihdan, V. Parchenko, V. Zazharskyi. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 464-474.

- [13] Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-r1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4] thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6- r2-7 h [1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] tiadiazines / O. Bihdan, V. Parchenko. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9. Issue 3. P. 463-470.
- [14] Studying Of 2-((5-R-4-R1-4H-1,2,4-Triazole-3-Yl)Thio)Acetic Acid Salts Influence On Growth And Progress Of Blackberries (KIOVA Variety) Propagules / R. Shcherbyna, D. Danilchenko, V. Parchenko, et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 8. Issue 3. P. 975-979.
- [15] The development of HPLC-DAD method for determination of active pharmaceutical ingredient in the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate substance / R. Shcherbyna, V. Parchenko, B. Varynskyi, A. Kaplaushenko / *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2019 Vol. 32, Issue 1. P. 5-9.

References

- [1] Bihdan, O. A. (2019). Fyzyko-khimichni vlastyivosti 2-((5-(3,4-florfenil)-4- R_2 -1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-aryletanoniv ta yikhnikh vidnovlenykh system [Physical-chemical properties of 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-arylethanons and their reduced systems]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 116122. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.170972 [in Ukrainian].
- [2] Bihdan, O. A., Panasencko, O. I. Knysh, Je. G., & Parchenko, V. V. (2016). Doslidzhennja reakcij heterotsyklizatsii 3-tio- ta 3-tio-4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazolu [Heterocyclization reactions study of 3-thio and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 90-97. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62048 [in Ukrainian].
- [3] Kaplaushenko, A. H., Panasencko, T. O., Knysh, Ye. H., Panasencko, O. I., Samura, B. A., & Shykova V. V. (2008). Vychennia vplyvu 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-3-tioniv ta yikh S-pokhidnykh na trvalist etaminalnatrievoho snu [Study of the influence of 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-3-thiones and their S-derivatives on the duration of ethaminic sodium]. *Zaporozhye medical journal*, 6, 75-78. [in Ukrainian].
- [4] Mashkovskij, M. D. (2000). *Lekarstvennye sredstva [Medicines]*. Vol. 1. Moskva. [in Russian].
- [5] 2-[5-(furan-2-il)-4-fenil-4N-1,2,4-tryazol-3-ilitio]-1-(4-khlorfeniletanon), yakyy proiavljaie protysudomnu aktyvnist. pat. 16835 Ukraina [2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4h-1,2,4-triazol-3-ylthio]-1-(4-chlorophenylethanone), revealing an anticonvulsant activity. pat. 16835] / Knysh, Je. G., Parchenko, V. V., Panasencko, T. O., Samura, I. B., Litovchenko, A. L. & Samura, B. A.; № u200603321 ; zaiavl. 27.03.06 ; opubl. 15.08.06, biul. 8. [in Ukrainian].
- [6] Parchenko, V. V. (2006). *Syntezy, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yakyy mistyat yadro furanu*. (Dis. ... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione containing the core of furan. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [7] Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., & Parchenko, V. V. (2019). Chromatographic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Vol. 10. Issue 1. P. 806-811. doi: 10.13140/RG.2.2.35871.61609.
- [8] Parchenko, V. V. (2014). *Syntezy, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzhamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [9] Shcherbyna, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., & Hunchak, V. (2018). Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4h-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 42(1), 43-52. doi: 10.1501/eczfak_0000000601
- [10] Bihdan, O., Gotsulya, A., Parchenko, V., & Izhboldin, O. (2019). Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 10(2), 1156-1160.

- [11] Bihdan, O., Parchenko, V., Zazharskyi, V., Fotina, T., & Davydenko P. (2018). Influence Of 3-(3-Fluorophenyl)-6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]-Triazolo-[3,4-B][1,3,4]Thiadiazine On The Cultural Properties Of Pathogenic Mycobacterium Bovis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9(6), 166-170.
- [12] Bihdan, O., Parchenko, V., & Zazharskyi, V. (2019). Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl) ylidene) amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their retrieval products. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 10(1), 464-474.
- [13] Bihdan, O., Parchenko, V. (2018). Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-*r*1-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-*r*2-7 h [1,2,4] triazolo [3,4-*b*][1,3,4] tiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9(3), 463-470.
- [14] Shcherbyna, R., Danilchenko, D., Parchenko, V., Panasenko, O., Knysh, Ye., Hromyh, N., & Lyholat, Yu. (2017). Studying of 2-((5-*r*4-*r*1-4h-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid salts influence on growth and progress of blackberries (KIOVA variety) propagules. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 8(3), 975-979.
- [15] Shcherbyna, R., Parchenko, V., Varynskyi, B., & Kaplaushenko, A. (2019). The development of HPLC-DAD method for determination of active pharmaceutical ingredient in the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate substance. *Current Issues In Pharmacy And Medical Sciences*, 32(1), 5-9. doi: 10.2478/cipms-2019-0001



Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

Ю. Л. Шепета^{*1,A,C,D}, А. В. Лозинський^{2,C,D}, І. О. Нектегаєв^{2,B}, Р. Б. Лесик^{2,A,E,F}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Сучасні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – популярні та ефективні лікарські засоби, що широко застосовуються у клінічній практиці. Але ця група лікарських засобів характеризується також великою кількістю побічних реакцій, тому отримання нових безпечних і високоактивних НПЗП є одним із пріоритетних завдань для сучасної фармацевтичної та медичної хімії.

Мета роботи – вивчення протизапальної активності речовин із групи S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах.

Матеріали та методи. Дослідження антиексудативної активності сполук виконали на моделі карагенінового набряку лап щурів, кількісно ефект оцінювали за показником пригнічення запальної реакції.

Результати. Протягом досліджень ідентифікували ряд високоактивних S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з антиексудативним ефектом у межах 42,4–44,6 %, що співвідноситься з дією еталонних лікарських засобів диклофенаку натрію та кеторолаку.

Висновки. Результати свідчать про наявність вираженої антиексудативної активності S-заміщених похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу, що актуалізує поглиблене вивчення цього класу гетероциклічних сполук.

Исследование антиэкссудативной активности S-алкилированных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола

Ю. Л. Шепета, А. В. Лозинский, И. А. Нектегаев, Р. Б. Лесик

Несмотря на значительную популярность и эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также их широкое использование в клинической практике, данная группа лекарственных средств характеризуется также большим количеством побочных эффектов, поэтому получение новых безопасных и эффективных НПВП является одним из приоритетных заданий для современной фармацевтической и медицинской химии.

Цель работы – изучение противовоспалительной активности S-алкилированных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола с фрагментом диклофенака в молекулах.

Материалы и методы. Исследование антиэкссудативной активности соединений проводили на модели каррагенинового отека лап крыс, количественно эффект оценивали по показателям угнетения воспалительной реакции.

Результаты. При проведении исследований идентифицировали ряд высокоактивных S-алкилированных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола с антиэкссудативной активностью в пределах 42,4–44,6%, что соразмерно с эффектом эталонных лекарственных средств диклофенака натрия и кеторолака.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной антиэкссудативной активности в ряду S-замещенных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола, актуализируя вопросы изучения данного класса гетероциклических соединений.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, каррагениновый отек, диклофенак, S-алкилированные 1,3,4-оксадиазол-тиолы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 266–269

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184184>

УДК: 615.276:547.789:542.91
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184184

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 266–269

Ключові слова: протизапальна активність, карагеніновий набряк, диклофенак, S-алкіловані 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу.

***E-mail:** shepeta.yulia@gmail.com

Надійшла до редакції: 23.08.2019 // Після доопрацювання: 29.08.2019 // Прийнято до друку: 04.09.2019

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

Yu. L. Shepeta, A. V. Lozynskyi, I. O. Nektiehaiev, R. B. Lesyk

Despite the popularity and efficiency of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their widespread usage in clinical practice, this group of drugs is also characterized by numerous side effects, so obtaining of new safe NSAIDs is one of the priority tasks for modern pharmaceutical and medical chemistry.

Aim. Studying of the anti-inflammatory activity of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives with diclofenac fragment in the molecules.

Materials and methods. The study of antiexudative activity of the compounds was carried out on the model of carrageenan-induced rat paw inflammation, quantitatively the effect was estimated by the index of inhibition of the inflammatory reaction.

Results. During the research, highly active S-alkylated derivatives of 1,3,4-oxadiazole-2-thiol with antiexudative activity in the range of 42.4–44.6 % were identified, which is commensurate with the effects of the reference drugs diclofenac sodium and ketorolac.

Conclusions. The obtained results indicate the presence of high antiexudative activity in a group of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives, which actualizes the in-depth study of this class of heterocyclic compounds.

Key words: anti-inflammatory activity, carrageenan-induced rat paw inflammation, diclofenac, S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-2-thiols.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 266–269

Пошук ефективних і безпечних протизапальних лікарських засобів – актуальна проблема сучасної медицини та фармації. Незважаючи на широкий спектр показань до застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є низка побічних ефектів цієї групи лікарських засобів (ЛЗ). До найчастіших і найнебезпечніших реакцій організму належать ускладнення з боку органів травного тракту. Так, згідно з останніми статистичними даними, в осіб, які приймають НПЗП, у 10–20 % випадків розвивається пептична виразка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. Також у науковій літературі наявні численні повідомлення про ризик зростання кардіоваскулярних ускладнень на тлі приймання нестероїдних протизапальних засобів [2,3].

Один із перспективних методів подолання проблеми ульцерогенності цієї групи ЛЗ – скринінг потенційних протизапальних агентів серед нових класів хімічних сполук. Значущий потенціал для дизайну протизапальних засобів мають 1,3,4-оксадіазол-2-тіолі, серед них ідентифікували високоселективні інгібітори ЦОГ-2/5-ЛОГ [4]. Структурна модифікація 1,3,4-оксадіазол-2-тіольного фрагмента до його S-алкілованих похідних поліпшує ряд молекулярних параметрів, тому названа стратегія оптимізації лікоподібних молекул – перспективна для пошуку високоафінних лігандів із протизапальними властивостями серед похідних оксадіазолу.

Синтез цільових сполук здійснювали в умовах реакції S-алкілювання заміщених похідних оксадіазолу N-заміщеними 2-хлороацетамідами ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів і похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу, що дало можливість отримати групу S-алкілованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах. Це детально висвітлили в попередніх дослідженнях [5]. Для виконання планованого експерименту вивчили антиексудативну активність серед S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах.

Мета роботи

Оцінити антиексудативний ефект і гостру токсичність ряду S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – 10 сполук серед S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах (рис. 1).

Для вивчення протизапальної активності зазначених похідних обрали модель карагенінового набряку лап білих щурів [6]. Для експерименту використали нелінійних білих щурів обох статей, середня маса особин – 190–250 г. Для розвитку запальної реакції тваринам в асептичних умовах робили ін'єкції 2 % розчину карагеніну субплантарно. Розвиток запальної реакції супроводжувався збільшенням об'єму враженої кінцівки, ступінь вираженості запалення встановлювали онкометричним методом. Вимірювання здійснювали на початку досліду та через 4 години після введення флогогенного агента. За 40 хв до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили речовини, що досліджували. У контрольній групі тварин набряк, що спровокований карагеніном, не коригували введенням сторонніх речовин. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих лікарських засобів у середньотерапевтичних дозах: вольтарен – 8 мг/кг, кетанов – 10 мг/кг.

Антиексудативний ефект сполук кількісно оцінювали, використовуючи показник пригнічення запальної реакції, що розрахований за формулою:

$$AEA = \frac{\Delta V_k - \Delta V_{dr}}{\Delta V_k} \cdot 100 \%,$$

де ΔV_k – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у групі контролю, ΔV_{dr} – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у дослідній групі.

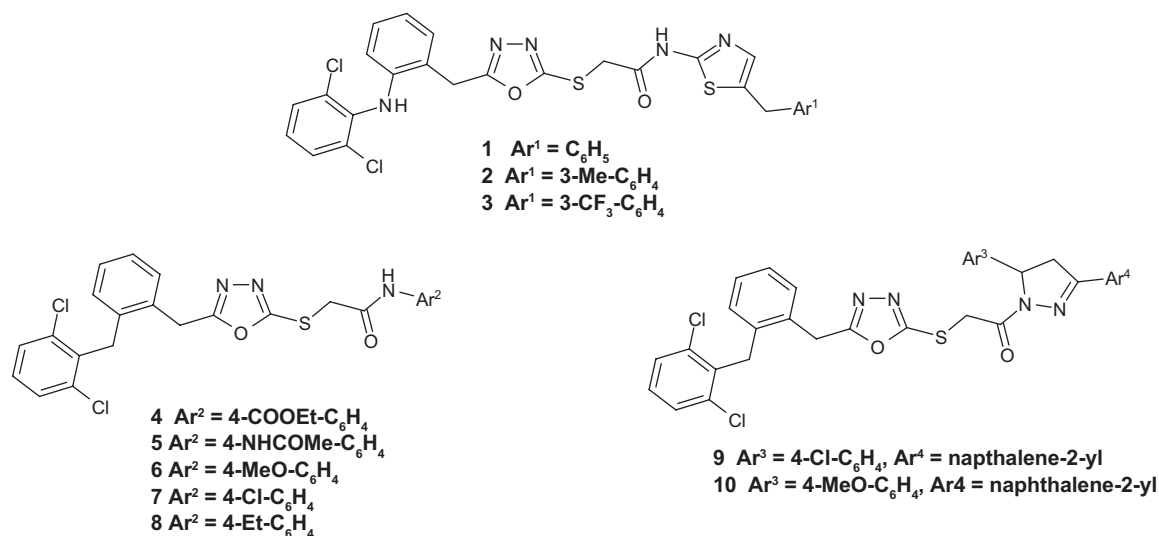


Рис. 1. Структурні формули сполук, що досліджували.

Токсикометричні дослідження синтезованої сполуки вивчали за відомою методикою [6]. Речовину вводили в дозах 500 мг/кг, 800 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг при одноразовому парентеральному введенні суспензії речовини білим мишам обох статей масою 18–22 г. Як контроль використовували групу тварин, яким уведено воду очищену. За тваринами спостерігали протягом 14 днів.

У результаті токсикометричних досліджень встановили, що значення LD_{50} дає можливість класифікувати синтезовані сполуки як V клас безпеки, що за ступенем токсичності та небезпеки відповідають вимогам до лікарських засобів.

Таблиця 1. Протизапальна (антиексудативна) активність сполук

Сполука або еталонний ЛЗ	Доза, мг/кг	LD_{50} , мг/кг	Показник пригнічення запальної реакції
Вольтарен	8		43,3 %
Кетанов	10		37,8 %
1	50	550	13,0 %
2	50	660	41,5 %
3	50	720	40,3 %
4	50	560	30,1 %
5	50	680	43,7 %
6	50	710	42,4 %
7	50	640	41,6 %
8	50	730	44,6 %
9	50	600	19,3 %
10	50	580	26,3 %

Результати та їх обговорення

За результатами вивчення антиексудативної активності важливо відзначити, що практично всі тестовані похідні (крім сполук 1, 9, 10) проявили помітну антиексудативну активність. Крім того, ідентифікували 3 високоактивні сполуки, дія яких зіставна в умовах експерименту з активністю еталонних лікарських засобів – диклофенаку натрію та кетанову (табл. 1). Результати вивчення антиексудативної активності нових S-алкілованих похідних 1,2,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах 1–10 дають можливість встановити певні закономірності щодо залежності «структура – антиексудативна активність». Так, найвищу

активність спостерігали для оксадіазолів алкілованих N-заміщеними 2-хлороацетамідами ароматичних амінів (сполуки 5, 6, 8), що містять 4-етил-, 4-метоксифенільний, чи 4-N-ацетиламінофенільний фрагменти в амідному залишку. Зокрема, показник пригнічення запальної реакції сполукою 5 становить 43,7 %, для сполуки 6 – 42,4 %, а для сполуки 8 величина антиексудативної активності становить 44,6 %, що еквівалентно ефекту еталонних лікарських засобів. Дослідження оксадіазолів одержаних алкілюванням хлорацетамідами на основі 3,5-діарилпіразолінів і 2-аміно-5-бензилтіазолів показало зниження рівня протизапального ефекту сполук.

Висновки

1. Показано, що похідні S-заміщених 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу мають достатній рівень протизапальної дії при низьких токсикометричних параметрах *in vivo*, що свідчить про їхню перспективність для поглиблених досліджень з метою оцінювання як потенційні нестероїдні протизапальні агенти.

2. За результатами фармакологічних досліджень ідентифікували високоактивні сполуки 5, 6, 8 з антиексудативною дією в межах 42,4–44,6 %, що зіставна з ефектом еталонних лікарських засобів диклофенаку натрію та кеторолаку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Шепета Ю. Л., асистент каф. фармацевтичної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Лозинський А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Нектегаєв І. О., старший лаборант каф. фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Шепета Ю. Л., ассистент каф. фармацевтической химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
Лозинский А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Нектегаев И. А., старший лаборант каф. фармакологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Shepeta Yu. L., Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.
Lozynskiy A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Nektiehaiev I. O., Senior Laboratory Assistant of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Shah R. Dyspepsia and Helicobacter pylori. *BMJ*. 2007. Vol. 334. P. 41-43. doi: 10.1136/bmj.39014.468900.be
- [2] Anwar A., John Anwar I., Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends In Cardiovascular Medicine*. 2015. Vol. 25. Issue 8. P. 726-735. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.006
- [3] Pirlamarla P., Bond R. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends In Cardiovascular Medicine*. 2016. Vol. 26. Issue 8. P. 675-680. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.011
- [4] 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities / Boschelli D. et al. *Journal Of Medicinal Chemistry*. 1993. Vol. 36. Issue 13. P. 1802-1810. doi: 10.1021/jm00065a002
- [5] Синтез s-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах / Шепета Ю.Л. та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3-4. С. 81-86.
- [6] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.

References

- [1] Shah, R. (2007). Dyspepsia and Helicobacter pylori. *BMJ*, 334, 41-43. doi: 10.1136/bmj.39014.468900.be
- [2] Anwar, A., John Anwar, I., & Delafontaine, P. (2015). Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends In Cardiovascular Medicine*, 25(8), 726-735. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.006
- [3] Pirlamarla, P., & Bond, R. (2016). FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends In Cardiovascular Medicine*, 26(8), 675-680. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.011
- [4] Boschelli, D., Connor, D., Bornemeier, D., Dyer, R., Kennedy, J., & Kuipers, P. et al. (1993). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 36(13), 1802-1810. doi: 10.1021/jm00065a002
- [5] Shepeta, Yu. L., Leliukh, M. I., Roman, O. M., Zimenkovskiy, B. S., & Lesyk, R. B. (2015). Syntez s-alkilovanykh poxidnykh 1,3,4-oksadiazol-2-tiolu z frahmentamy dyklofenaku ta ibuprofenu v molekulakh [Synthesis of s-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thiol derivatives containing diclofenac and ibuprofen fragments in molecules]. *Clinical pharmacy, pharmacotherapy & medical standartization*, 3-4, 81-86. [in Ukrainian].
- [6] Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : metodychni rekomendatsii [Preclinical study of medicines: methodological recommendations]*. Kiev: Avicenna. [in Ukrainian].



In silico дослідження нових похідних бис-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Є. О. Карпун^{*1,A-E}, Ю. В. Карпенко^{2,A,B,C}, В. В. Парченко^{1,A,C,E,F}, О. І. Панасенко^{1,A,F}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Запорізький національний університет, Україна

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

Поєднання двох циклів 1,2,4-тріазолу з утворенням нових гібридів – бис-1,2,4-тріазолів із різними функціональними замісниками і фармакофорами – можуть становити перспективний клас біологічно активних сполук. Лужні фосфатази належать до широкого семейства ферментів ектонуклеотидаз, які відповідають за каталітичне дефосфорилювання нуклеозидних фосфатів і впливають на метаболізм організму.

Мета роботи – провести віртуальний скринінг і молекулярний докінг вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів, перспективних як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів лужної фосфатази.

Матеріали та методи. Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою. Віртуальний скринінг сполук виконали за допомогою комп'ютерної програми PASS. Молекулярний докінг провели за допомогою програми Autodock 4.2.6. Скринінг здійснили на кристалографічній структурі ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» (1SHN).

Результати. Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу демонструє перспективність пошуку інгібіторів лужної фосфатази, гістидинкінази, нуклеотидного й фосфатазного обміну, діуретичної та антинеопластичної активності у ряді цих сполук. Сполуки мають досить великий спектр біологічної активності, а найбільш спрямована з них – інгібітор лужної фосфатази та протипухлинна дія. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» з відповідними значеннями -7,08 ккал/моль і -7,88 ккал/моль. Виявили, що атоми Карбону замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра беруть участь у взаємодії за допомогою водневого зв'язку з молекулами води та амінокислотним залишком THR B:435. Атом Карбону був донором електронів для водневого зв'язку щодо -Alkyl до THR B:435 (2,11 Å). Отже, перспективною є структурна модифікація цього ядра за 4 положенням та атому Сульфуру.

Висновки. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямків біорегуляторів, які можуть бути потенційними інгібіторами лужної фосфатази та антинеопластичними агентами. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», що забезпечена водневими зв'язками з молекулами води та амінокислотним залишком треоніну, великою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків.

In silico исследование новых производных бис-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тионов

Е. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, В. В. Парченко, О. И. Панасенко

Сочетание двух циклов 1,2,4-триазола с образованием новых гибридов – бис-1,2,4-триазолов с различными функциональными заместителями и фармакофорами – могут представлять перспективный класс биологически активных соединений. Щелочные фосфатазы принадлежат к широкому семейству ферментов эктонуклеотидаз, которые отвечают за каталитическое дефосфорилирование нуклеозидных фосфатов и влияют на метаболизм организма.

Цель работы – провести виртуальный скрининг и молекулярный докинг исходных 4-алкил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов, перспективных в качестве объектов исследований биологических свойств ингибиторов щелочной фосфатазы.

Материалы и методы. Синтез соединений осуществлен по общеизвестной методике. Виртуальный скрининг соединений проведен с помощью компьютерной программы PASS. Молекулярный докинг проводили с помощью программы Autodock 4.2.6. Скрининг проведен на кристаллографической структуре фермента «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» (1SHN).

Результаты. Анализ результатов компьютерного прогноза демонстрирует перспективность поиска ингибиторов щелочной фосфатазы, гистидинкиназы, нуклеотидного и фосфатазного обмена, диуретической и антинеопластической активности в ряду данных соединений. Соединения имеют достаточно большой спектр биологической активности, а наиболее направлена из них – ингибитор щелочной фосфатазы и противоопухолевое действие. Молекулярный докинг показал высокую аффинность избранных

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184186>

УДК: 547.792'286.2.057:004.94:544.16-047.58
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184186

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 270–275

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, молекулярний докінг, віртуальний скринінг.

*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Надійшла до редакції: 18.07.2019 // Після доопрацювання: 30.07.2019 // Прийнято до друку: 12.08.2019

соединений к ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» с соответствующими значениями -7,08 ккал/моль и -7,88 ккал/моль. Установлено, что атомы углерода заместителя в 4 положении 1,2,4-триазольных ядер участвуют во взаимодействии с помощью водородной связи с молекулами воды и с аминокислотным остатком THR B: 435. Атом углерода выступал донором электронов для водородной связи в отношении -Alkyl к THR B: 435 (2,11 Å). Исходя из сказанного, перспективна структурная модификация данного ядра по 4 положению и атому Сульфура.

Выводы. Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска среди приведенных двух направлений биорегуляторов, которые могут быть потенциальными ингибиторами щелочной фосфатазы и антинеопластическими агентами. Молекулярный докинг показал высокую аффинность избранных соединений к ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», которая обеспечена водородными связями с молекулами воды и аминокислотным остатком треонина, большим количеством гидрофобных связей, отрицательно или положительно заряженных частиц, полярных связей.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, молекулярный докинг, виртуальный скрининг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 270–275

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

Ye. O. Karpun, Yu. V. Karpenko, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko

A combination of two rings of 1,2,4-triazole with the formation of new hybrids, bis-1,2,4-triazoles, with various functional groups and pharmacophores may comprise a promising class of the biologically active compounds. Alkaline phosphatases belong to a broad family of enzymes, ectonucleotidases, which are responsible for the dephosphorylation of nucleoside phosphates and have an impact on the metabolic processes in the organism.

The purpose of this work was to conduct virtual screening and molecular docking of the initial 4-alkyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, which are promising bioactive compounds capable of inhibiting alkaline phosphatase.

Materials and methods. All compounds were synthesized by the general method. Virtual screening was held using PASS software. Molecular docking research was done using Autodock 4.2.6 software. The screening was held on the crystallographic structure of the “EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase” (1SHN) enzyme.

Results. The analysis of the computer-based prognosis demonstrated that the research of the inhibition of alkaline phosphatase, histininkinase, nucleotide and phosphatase metabolism, diuretic and antineoplastic properties among these compounds is relevant. The compounds exhibit a wide array of biological activities, among which the inhibition of alkaline phosphatase and antitumor activity are the most immediate. Molecular docking was showed that the compounds had a high affinity to the “EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase” (1SHN) enzyme, specifically -7.08 kcal/mol and -7.88 kcal/mol, respectively. It was established that Carbon atoms at the 4-position of 1,2,4-triazole reacted with water molecules (using hydrogen bond) and the amino acid residue of the THR B:435. The Carbon was acted as an electron donor in the hydrogen bond with the relation of -Alkyl to THR B:435 (2.11 Å). According to this research, this structural modification of 1,2,4-triazole is promising.

Conclusions. The data of computer prognosis show promise the search of bioregulators among the studied compounds on two promising directions: alkaline phosphatase inhibition and antineoplastic activity. Molecular docking was showed the high affinity of the selected compounds to the “EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase” (1SHN) enzyme, which may be present due to water molecules (using hydrogen bond) and the amino acid residue of the threonine, high number of hydrophobic bonds, negatively and positively charged particles, and polar bonds.

Key words: triazoles, synthesis, molecular docking simulations, virtual screening.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 270–275

Науковий вектор досліджень фармацевтичної галузі доводить, що пошук нових ліків серед синтетичних сполук є одним із найперспективніших напрямів. Тому головним завданням є вдале обрання об'єкта досліджень. Вітчизняні науковці приділяють багато уваги гетероциклічній системі 1,2,4-тріазолу [1,2]. Це зумовлено такими факторами: низька токсичність, різноманітна біологічна активність, а також висока реакційна здатність 1,2,4-тріазолу [3,4]. Ключовим етапом у створенні оригінальних та ефективних ліків є виявлення нових молекул у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, що дають змогу створити сприятливі умови на шляху пошуку нових ліків з унікальними властивостями. Тому, на нашу думку, цікавим є поєднання двох циклів 1,2,4-тріазолу. Біс-1,2,4-тріазоли в поєднанні з різними функціональними замісниками та фармакофорами можуть становити перспективний клас біологічно активних сполук.

Лужні фосфатази (AP; EC 3.1.3.1) широко представлені у природі та знаходяться в багатьох організмах – від бактерій до людини [5]. Лужні фосфатази належать до широкого сімейства ферментів ектонуклеотидаз, які відповідають за каталітичне дефосфорилювання нуклеозидних фосфатів [6]. Однак лужні фосфатази є розсіяними ферментами та здатні гідролізувати різноманітні фосфомоноєфіри разом з іншими фосфатвмісними сполуками, як-от неорганічний пірофосфат (PPi) та поліфосфати, фосфат глюкози та фосфатидати [7]. Також відомо, що лужні фосфатази каталізують певні реакції трансфосфорилювання та виявляють оптимальну дію при лужному pH. Аденозин монофосфат (АМФ) є важливим субстратом лужної фосфатази, його дефосфорилювання призводить до вивільнення аденозину, важливої сигнальної молекули, що також бере участь у пуринергічній сигналізації клітин.

У ссавців лужні фосфатази представлені як ферменти, що полегшують абсорбцію поживних речовин через мембрану клітин, каталізуючи їхнє дефосфорилування, та служать джерелом неорганічного фосфату. Лужні фосфатази наявні в усіх тканинах і відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу організму [8]. Підвищений або знижений рівень ферменту викликає різні патологічні стани. Наприклад, стан, коли рівень кишкової лужної фосфатази (IAP) недостатній для детоксикації всієї кількості коменсальних бактерій, визначили як причину запальних захворювань кишечника [9].

Підвищений рівень може призвести до низки проблем: ожиріння, яке спричинене непропорційними внутрішньоклітинними жировими складками; порушення мінералізації, що зумовлюють ушкодження опорно-рухового апарату; порушення обміну речовин, що пошкоджують нирки та печінку. У цьому сенсі потужні інгібітори ізоферментів лужної фосфатази можуть слугувати корисними терапевтичними засобами під час лікування артеріальної кальцифікації, остеоартриту, рахіту, холециститу, ниркової остеодистрофії, інфаркту міокарда тощо [10].

Мета роботи

Провести віртуальний скринінг і молекулярний докінг вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів, перспективних як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів лужної фосфатази.

Матеріали і методи дослідження

Предметом дослідження стали вихідні сполуки: 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол (1), 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол (2). Синтез сполук 1 і 2 здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботах [11,12]. Ці похідні синтезовані за відомою схемою, надалі використовували для комп'ютерного прогнозування.

Віртуальний скринінг сполук виконали за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Комп'ютерна система PASS прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 1200 видів біологічної активності [13]. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура – активність» для речовин із навчальної вибірки, що містить понад 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу система наводить як список назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) та відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно в підвибірках активних і неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. Pa та Pi інтерпретують як оцінки ступеня належності речовини до класів ак-

тивних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина Pa і чим менша величина Pi, тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

Молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Autodock 4.2.6 [14]. Скринінг виконали на кристалографічній структурі ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», який взятий із банку даних RCSB The Protein Data Bank, код кристалу – 1SHN [15]. Візуалізували за допомогою програми Discovery Studio Visualizer. Сітка поля для зв'язування: 124 Å × 126 Å × 126 Å, що було досить просторим, аби охопити всю область ферменту. Усі використані програми є в загальному доступі.

Результати та їх обговорення

Передбачення вірогідності прояву речовиною конкретних видів біологічної активності дають змогу визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної речовини, і які речовини з тих, що є в розпорядженні дослідника, найімовірніше матимуть необхідні ефекти. З теоретично можливих будуть відібрані найбільш вірогідні базові структури нових сполук із необхідною біологічною дією, що найбільше відповідає завданням дослідження. Базуючись на даних комп'ютерного прогнозу, дослідник може виявити нові ефекти, механізми дій для раніше вивчених речовин. Результати попереднього оцінювання загального біологічного потенціалу сполук наведені в *таблиці 1*.

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показав перспективність пошуку інгібіторів лужної фосфатази, гістидин кінази, нуклеотидного й фосфатазного обміну, діуретичної та антинеопластичної активності у ряді цих сполук. Важливим моментом прогнозування досліджуваних речовин є відсутність у них високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенності та ембріотоксичності.

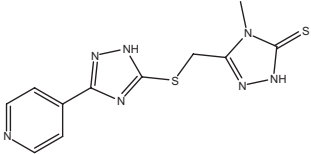
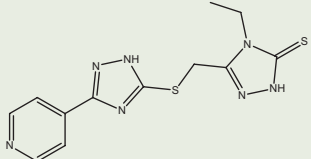
Сполуки мають доволі великий спектр біологічної активності, більш спрямовану – інгібітор лужної фосфатази та протипухлинну дію. Шляхом зміни замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра прогнозується збільшення активності інгібування лужної фосфатази та поява індивідуальних видів біологічної активності, величина вірогідності яких для кожної сполуки також індивідуальна.

Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, що можуть бути потенційними інгібіторами лужної фосфатази й антинеопластичними агентами.

У поєднанні з віртуальним скринінгом треба здійснювати дослідження *in silico* для прогнозування орієнтації та спорідненості ліганду до зв'язування в активному центрі ферменту. Результати молекулярного докінгу обраних сполук на кристалографічній структурі ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» наведені в *таблиці 2*.

Молекулярний докінг показав високу аффіність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», а саме сполуки **1** (-7,08 ккал/моль), а також **2** (-7,88 ккал/моль).

Таблиця 1. Результати прогнозу біологічної активності деяких похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

№	Хімічна структура	Прогноз біологічної активності			
		Механізм дії	Pa*	Pi*	Вид біологічної активності
1		Cytidine deaminase inhibitor	0,625	0,002	Інгібітор цитидиндезамінази (EC 3.1.3.1)
		Alkaline phosphatase inhibitor	0,582	0,003	Інгібітор лужної фосфатази (EC 3.1.3.1)
		Histidine kinase inhibitor	0,590	0,017	Інгібітор гістидин кінрази (EC 2.7.13.3)
		Antineoplastic (brain cancer)	0,400	0,009	Протиракова (рак головного мозку)
		Nucleotide metabolism regulator	0,432	0,051	Регулятор нуклеотидного обміну
		Kidney function stimulant	0,449	0,033	Стимуляція функції нирок
		Diabetic neuropathy treatment	0,304	0,206	Лікування діабетичної нейропатії
2		Alkaline phosphatase inhibitor	0,808	0,002	Інгібітор лужної фосфатази (EC 3.1.3.1)
		Cytidine deaminase inhibitor	0,694	0,002	Інгібітор цитидиндезамінази (EC 3.1.3.1)
		Proteasome ATPase inhibitor	0,655	0,022	Інгібітор Протеасомної АТФази (EC 3.6.4.8)
		Histidine kinase inhibitor	0,564	0,019	Інгібітор гістидин кінрази (EC 2.7.13.3)
		Antineoplastic (brain cancer)	0,352	0,014	Протиракова (рак головного мозку)
		Insulysin inhibitor	0,395	0,090	Інгібітор інсуліну
		Kidney function stimulant	0,337	0,218	Стимуляція функції нирок

Таблиця 2. Результати молекулярного докінгу, що отримані у програмі Autodock 4.2.6

№ сполуки	Афінність (ккал/моль)	Кількість водневих зв'язків	Водневі зв'язки	Гідрофобні зв'язки
1	-7,0800	4	HOH B:553, HOH A:490, HOH A:493, HOH H:504,	THR B:45, THR B:43, SER B:42, MET B:39, GLY B:438, LEU B:73, TRP A:440, THR A:43, THR B:435, LEU A:73, VAL A:44, MET A:39, TRP B:65
2	-7,8800	3	HOH A:490, HOH A:507, THR B:435	ALAA:355, LEU A:73

Взаємодія ліганду з активним центром ферменту доволі складна та забезпечена в основному водневими зв'язками з молекулами води та амінокислотним залишком треоніну, високою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків.

Сполуки **1** і **2** утворюють водневі зв'язки з молекулою води HOH A:490 в активному місці ферменту з довжиною зв'язку 2,86 Å та 2,99 Å відповідно, з достатньо низькою спорідненістю зв'язування. Отже, їх вважають одними з найкращих конформацій молекулярного докінгу (рис. 1). Сполука **2** також зв'язується водневим зв'язком з амінокислотним залишком треоніну THR B:435 при довжині зв'язку 2,11 Å.

Найперспективнішою сполукою в аспекті молекулярного докінгу виявилась сполука **2** з найбільшою афінністю до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», що становила -7,88 ккал/моль. Усі доковані молекули мають нульові значення RMSD.

Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд – фермент» наведена на рис. 1.

Виявили, що атоми Карбону замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра беруть участь у взаємодії за допомогою водневого зв'язку з молекулами води та амінокислотним залишком THR B:435. Атом Карбону

виступав донором електронів для водневого зв'язку щодо -Alkyl до THR B:435 (2,11 Å). Структура найактивнішого інгібітора у найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною акцепторної/донорної області водневого зв'язку активного сайту, отже, основним структурним елементом є друге кільце 1,2,4-тріазолу (рис. 2). Виходячи із наведеного, перспективною є структурна модифікація цього ядра за четвертим положенням та атомом Сульфуру.

Висновки

1. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, що можуть бути потенційними інгібіторами лужної фосфатази й антинеопластичними агентами.

2. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», що забезпечена водневими зв'язками з молекулами води та амінокислотним залишком треоніну, високою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження доводять перспективність пошуку нових біоактивних сполук у ряді S-заміщених біс-1,2,4-тріазолів.

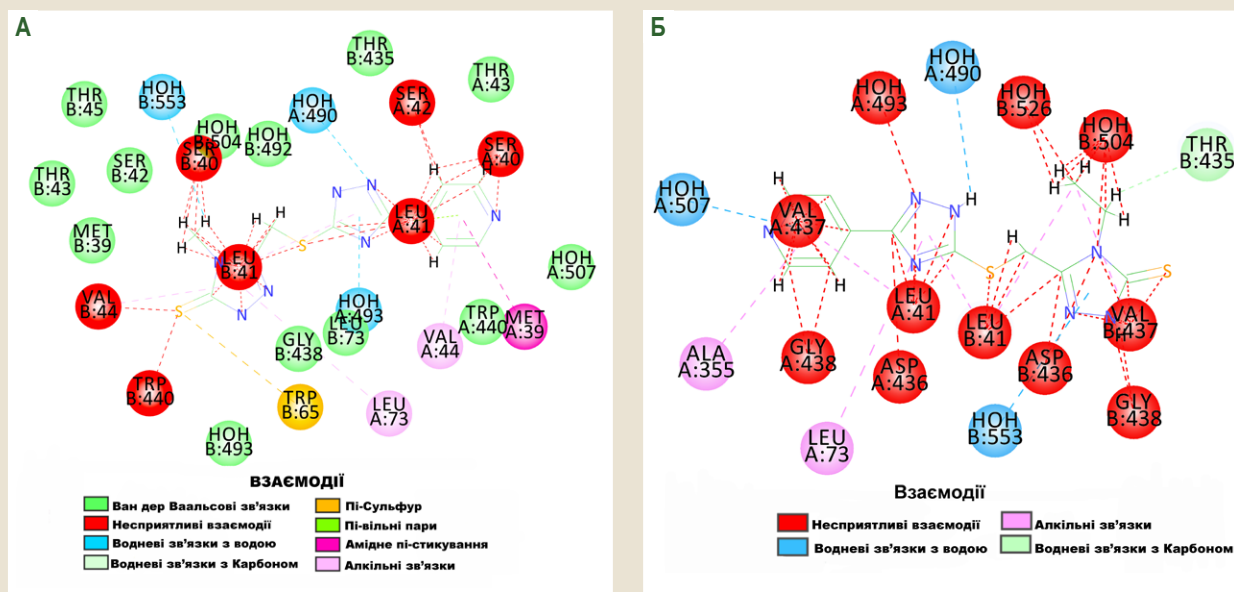


Рис. 1. Мережа взаємодії між ферментом «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» та обраними сполуками.

А: сполуки 1; Б: сполуки 2

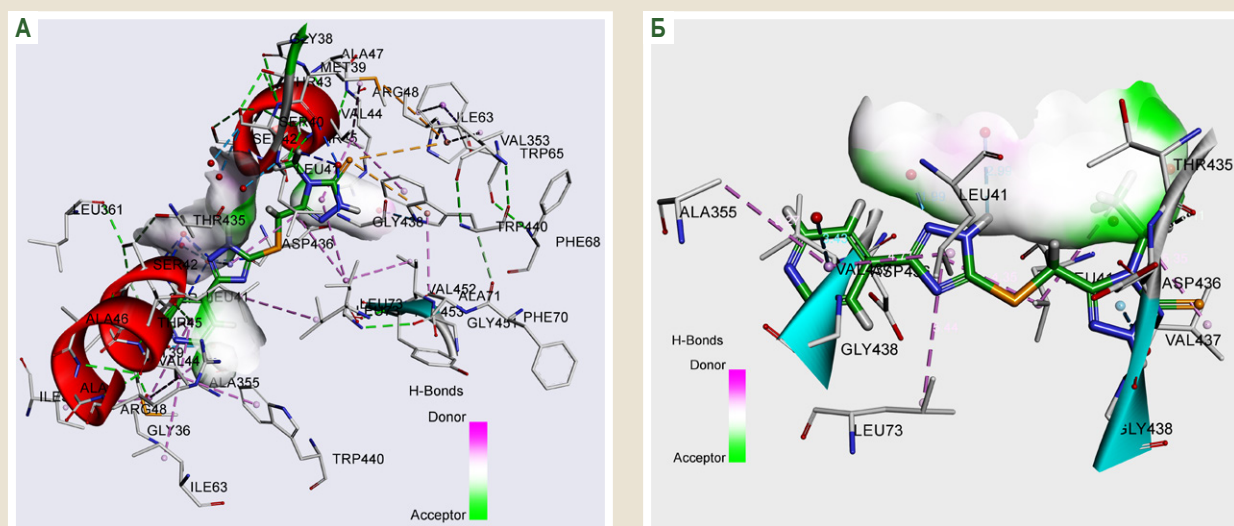


Рис. 2. Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд – фермент»; А: сполука 1, Б: сполука 2.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-тріазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, антимікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» № держреєстрації 0118U007143 (2018–2022).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

Карпенко Ю. В., викладач каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

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

Сведения об авторах:

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Карпенко Ю. В., преподаватель каф. химии, Запорожский национальный университет, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Karpenko Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Karpenko Yu. V., Lecturer of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
 Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rao D. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*. 2015. Vol. 6. Issue 5. doi: 10.4328/jcam.2323
- [2] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріж. держ. медичний ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.
- [3] Фармакобіохімічні характеристики піперидинії 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іліоацетату / Парченко В. В. та ін. *Запоріжський медичний журнал*. 2013. № 1. С. 39-41. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453>
- [4] Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук. Харьков, 1987. 350 с.
- [5] Millán J. Alkaline Phosphatases. *Purinergic Signalling*. 2006. Vol. 2. Issue 2. P. 335-341. doi: 10.1007/s11302-005-5435-6
- [6] Coleman J. Structure and Mechanism of Alkaline Phosphatase. *Annual Review Of Biophysics And Biomolecular Structure*. 1992. Vol. 21. Issue 1. P. 441-483. doi: 10.1146/annurev.biophys.21.1.441
- [7] Pabis A., Kamerlin S. Promiscuity and electrostatic flexibility in the alkaline phosphatase superfamily. *Current Opinion In Structural Biology*. 2016. Vol. 37. P. 14-21. doi: 10.1016/j.sbi.2015.11.008
- [8] Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization / E. Mornet et al. *The Journal Of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276. Issue 33. P. 31171-31178. doi: 10.1074/jbc.m102788200
- [9] Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization / L. Hesse et al. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*. 2002. Vol. 99. Issue 14. P. 9445-9449. doi: 10.1073/pnas.142063399
- [10] Lallès J. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutrition Reviews*. 2010. Vol. 68. Issue 6. P. 323-332. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00292.x
- [11] Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Кныш. *Запоріжський медичний журнал*. 2010. Т. 12. № 4. С. 83-87.
- [12] Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knish E. G. Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*. 2012. Vol. 1, Issue 7, P. 63-72.
- [13] Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitation / D. Filimonov et al. *Biomedical Chemistry: Research And Methods*. 2018. Vol. 1. Issue 1. e00004. doi: 10.18097/bmcr00004
- [14] AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / Morris G. et al. *Journal Of Computational Chemistry*. 2009. Vol. 30. Issue 16. P. 2785-2791. doi: 10.1002/jcc.21256
- [15] Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase / M. de Backer, S. McSweeney,

P. Lindley, E. Hough. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. 2004. Vol. 60. Issue 9. P. 1555-1561. doi: 10.1107/s0907444904015628

References

- [1] Rao, D. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*, 6(5). doi: 10.4328/jcam.2323
- [2] Parchenko, V. V. (2014). *Sintez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzamishchennykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [3] Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepskiy, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2013). Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperidynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-ilioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ilioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, 1, 39-41. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453> [in Ukrainian].
- [4] Knysh Ye. H. (1987). Sintez, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva N- i S-zameshchennykh 1,2,4-triazola (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, physico-chemical and biological properties of N- and S-substituted 1,2,4-triazole Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Russian].
- [5] Millán, J. (2006). Alkaline Phosphatases. *Purinergic Signalling*, 2(2), 335-341. doi: 10.1007/s11302-005-5435-6
- [6] Coleman, J. (1992). Structure and Mechanism of Alkaline Phosphatase. *Annual Review Of Biophysics And Biomolecular Structure*, 21(1), 441-483. doi: 10.1146/annurev.biophys.21.1.441
- [7] Pabis, A., & Kamerlin, S. (2016). Promiscuity and electrostatic flexibility in the alkaline phosphatase superfamily. *Current Opinion In Structural Biology*, 37, 14-21. doi: 10.1016/j.sbi.2015.11.008
- [8] Mornet, E., Stura, E., Lia-Baldini, A., Stigbrand, T., Ménez, A., & Le Du, M. (2001). Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization. *Journal Of Biological Chemistry*, 276(33), 31171-31178. doi: 10.1074/jbc.m102788200
- [9] Hesse, L., Johnson, K., Anderson, H., Narisawa, S., Sali, A., & Goding, J. et al. (2002). Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 99(14), 9445-9449. doi: 10.1073/pnas.142063399
- [10] Lallès, J. (2010). Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutrition Reviews*, 68(6), 323-332. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00292.x
- [11] Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2010). Sintez, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyivosti 4-alkil-, aryl-ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv iz zalyshkamy fahmentiv furanu [Synthesis, transformation, physicochemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols with residues of furan fragments]. *Zaporozhye medical journal*, 12(4), 83-87.
- [12] Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2012). Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*, 1(7), 63-72.
- [13] Filimonov, D., Druzhilovskiy, D., Lagunin, A., Glorizova, T., Rudik, A., & Dmitriev, A. et al. (2018). Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitation. *Biomedical Chemistry: Research And Methods*, 1(1), e00004. doi: 10.18097/bmcr00004
- [14] Morris, G., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M., Belew, R., Goodsell, D., & Olson, A. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal Of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. doi: 10.1002/jcc.21256
- [15] De Backer, M., McSweeney, S., Lindley, P., & Hough, E. (2004). Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 60(9), 1555-1561. doi: 10.1107/s0907444904015628



Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України

Н. В. Бородіна^{*C,D}, В. М. Ковальов^E, О. М. Кошовий^{A,F}, О. В. Гамуля^B

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

Представники родини *Salicaceae* – цінні джерела лікарської рослинної сировини, яку здавна застосовують у народній медицині. В європейських країнах деякі види роду верба є офіційними рослинами. Саме кору верби в багатьох країнах називають природним аспірином. Відвар із кори верби використовують як протималярійний, жарознижувальний, ранозагоювальний, антисептичний, кровоспинний, в'язкий і протизапальний засіб. Рослини роду *Salix* L. відрізняються різноманітністю компонентного складу та містять комплекс біологічно активних сполук: поліфенольних сполук, фенологікозидів, салицилатів, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, ефірних олій, вітамінів, каротиноїдів, полісахаридів, мікроелементів. Кора молодих гілок різних видів роду верба, як-от *Salix purpurea* L., *Salix fragilis* L., *Salix daphnoides* Vill., включена у видання європейської фармакопеї, а з 2014 року – до Державної Фармакопеї України. Розширення сировинної бази лікарської рослинної сировини – актуальна проблема, яку можливо вирішити шляхом уведення у фармацевтичну практику систематично близьких автохтонних та інтродукованих видів верб, які поширені в Україні.

Мета роботи – визначення мікроскопічних діагностичних ознак пагонів верби попелястої (*Salix cinerea* L.) флори України для ідентифікації лікарської рослинної сировини.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – сухі пагони *Salix cinerea* L. Рослинну сировину збирали у травні–серпні 2016–2018 рр. у Харківській, Закарпатській, Київській областях. Дослідження анатомічної будови пагонів верби попелястої виконали, застосовуючи методи світлової та електронної мікроскопії. Ультрароструктуру поверхні епідермальної тканини листків додатково вивчали, використовуючи методи сканувальної мікроскопії.

Результати. Здійснили поглиблене вивчення анатомічної будови пагонів *Salix cinerea* L. і встановили основні діагностичні мікроскопічні ознаки лікарської сировини.

Висновки. Результати дослідження суттєво розширюють відомості щодо анатомічної будови пагонів *Salix cinerea* L. флори України та використовуватимуться під час стандартизації сировини видів родини вербові.

Микроскопические исследования побегов ивы пепельной (*Salix cinerea* L.) флоры Украины

Н. В. Бородина, В. Н. Ковалев, О. Н. Кошовой, О. В. Гамуля

Представители семейства *Salicaceae* – ценные источники лекарственного растительного сырья, которое издавна применяется в народной медицине во многих странах мира. В европейских странах некоторые виды рода ива являются официальными растениями. Именно кору ивы во многих странах называют природным аспирином. Отвар из коры ивы используют как противомаларийное, жаропонижающее, ранозаживляющее, антисептическое, кровоостанавливающее, вяжущее и противовоспалительное средство. Растения рода *Salix* L. отличаются разнообразием компонентного состава и содержат комплекс биологически активных соединений: полифенольных соединений, фенологікозидов, салицилатов, флавоноидов, гидроксикоричных кислот, эфирных масел, витаминов, каротиноидов, полисахаридов, микроэлементов. Кора молодых ветвей разных видов рода ива, а именно *Salix purpurea* L., *Salix fragilis* L., *Salix daphnoides* Vill., включена в издания Европейской фармакопеи, а с 2014 года – в Государственную Фармакопею Украины. Расширение сырьевой базы лекарственного растительного сырья – актуальная проблема, которую возможно решить за счет введения в фармацевтическую практику систематически близких автохтонных и интродуцированных видов ив, широко распространенных в Украине.

Цель работы – определение микроскопических диагностических признаков побегов ивы пепельной (*Salix cinerea* L.) флоры Украины для идентификации лекарственного растительного сырья.

Материалы и методы. Исследование анатомического строения побегов ивы пепельной проводили с применением методов световой и электронной микроскопии. Ультрароструктуру поверхности эпидермальной ткани листьев дополнительно изучали, используя методы сканирующей микроскопии.

Результаты. Проведено углубленное изучение анатомического строения побегов *Salix cinerea* L. флоры Украины и установлены основные диагностические микроскопические признаки лекарственного сырья.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184189>

УДК: 615.322:582.681.81:581.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184189

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 276–284

Ключові слова: *Salix cinerea* L., пагони, мікроскопічні ознаки, СЕМ.

*E-mail: natalijaborodina@gmail.com

Надійшла до редакції: 15.08.2019 // Після доопрацювання: 28.08.2019 // Прийнято до друку: 04.09.2019

Выводы. Результаты исследования значительно расширяют сведения об анатомическом строении побегов *Salix cinerea* L. флоры Украины и будут использованы при стандартизации сырья видов семейства ивовые.

Ключевые слова: *Salix cinerea* L., побеги, микроскопические признаки, СЭМ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 276–284

Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora

N. V. Borodina, V. M. Kovalov, O. M. Koshovyi, O. V. Hamulia

Representatives of the *Salicaceae* family are valuable sources of medicinal plant material that has been used in traditional medicine in many countries around the world. In European countries, some willow species are official plants. It is the bark of willow in many countries called natural aspirin. The decoction of the willow bark is used as an antimalarial, antipyretic, wound healing, antiseptic, hemostatic, astringent and anti-inflammatory agent. Plants of the genus *Salix* L. have a variety of component composition and contain a complex of biologically active compounds: primarily polyphenolic compounds, phenol glycosides, salicylates, flavonoids, hydroxycoric acids, essential oils, vitamins, carotenoids, polysaccharides. The bark of young branches of different willow species, including *Salix purpurea* L., *Salix fragilis* L., *Salix daphnoides* Vill., have been included in the edition of the European Pharmacopoeia and since 2014 to the State Pharmacopoeia of Ukraine. Expanding the raw material base of medicinal plant raw materials is an urgent problem that can be solved through the introduction into the pharmaceutical practice of systematically close autochthonous and introduced willow species widespread in Ukraine.

The purpose of this work is the determination of microscopic diagnostic features of the willow goat (*Salix cinerea* L.) shoots of Ukrainian flora for the plant material identification.

Materials and methods. The object of the study was dry shoots of *Salix cinerea* L. Vegetable raw materials were collected in May–August 2016–2018 in Kharkiv, Zakarpattia and Kyiv region of Ukraine.

The study of the anatomical structure of goat willow shoots was performed using the methods of light and electron microscopy. The ultrastructure of the epidermal leaf tissue surface was further studied using scanning microscopy techniques.

Results. An in-depth study of the anatomical structure of the shoots of *Salix cinerea* L. has been carried out and the main diagnostic macro- and microscopic features of perspective medicinal raw materials have been established.

Conclusions. The obtained results significantly expand information on the anatomical structure of shoots of *Salix cinerea* L. flora of Ukraine and could be used in the standardization of raw materials of species of the family Willow.

Key words: *Salix cinerea* L., shoots, microscopic features, SEM.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 276–284

До перспективних джерел лікарської рослинної сировини належать види роду верба (*Salix*) сімейства вербові (*Salicaceae*), які поширені у флорі України, мають великі сировинні запаси та здавна застосовуються в народній медицині в багатьох країнах світу. Давні слов'яни вважали вербу священним деревом, символом безперервності життя. Освячена верба і нині користується великою пошаною серед українців, їй приписують магічну силу [7]. У деяких країнах Європи, Азії та в Північній Америці види роду верба – офіційні рослини. Кора молодих гілок різних видів роду верба, як-от *Salix purpurea* L., *Salix fragilis* L., *Salix daphnoides* Vill., включена у видання європейської фармакопеї [14,19], а з 2014 року – до Державної Фармакопеї України [5].

Верби – один із найбільших родів деревних порід помірного клімату. За різними даними, у світі їх нараховують 350–600 видів. Згідно з науковим даними, природно в Україні зростають майже 25 видів роду *Salix* [8], що належать до 3 підродів і 16 секцій. У Карпатах зосереджена найбільша кількість автохтонних видів верб [10,22].

Одним із найпоширеніших чагарникових видів в Україні є верба попеляста. Верба попеляста (*Salix cinerea* L., ива пепельная, Grey willow; родина Вербові – *Salicaceae*, належить до підроду *Vetrix*, секції *Vetrix*, підсекція *Laeves*) – дводомна рослина родини вербових. Сірий, густоопушений

кущ 3–6 м заввишки. Деревина під корою – з частими валиками до 15–30 мм завдовжки. Листки чергові, дуже опушені, зверху сірувато-зелені, зісподу – сірувато-повстисті, 4–12 см завдовжки, подовжено ланцетні або подовжено яйцеподібні, коротко загострені, пилчасті або майже цілокраї, з дуже випнутими 10–16 парами бічних жилок. Бруньки та молоді пагони також укриті сіруватим пушком. Квіти верби попелястої одностатеві, зібрані у великі сережки без опушення. Верба попеляста має маточкові й тичинкові квітки з редукованою оцвітиною. Вони зібрані в сережки. Кожна квітка сидить у пазусі волосистої приквіткової луски. Сережки великі, тичинкові – яйцеподібної форми, маточкові – циліндричні, повислі (до 6 см). Цвіте в березні–квітні, до появи листя. Плід – коробочка. Насінина волосиста. Верба попеляста має цікаву особливість – запасні «сплячі» бруньки. Якщо гілка пошкоджена, вони розпускаються та перетворюються у укриті листками пагони. Життєздатними такі бруньки можуть залишатися дуже довго, а розпускаються, коли гілку або стовбур зламати. Росте майже по всій території України. Цей високий гіллястий кущ часто утворює суцільні зарості на вологих луках, болотах, у вологих лісах. Вирощують як фітомеліоративну рослину [8,10].

За даними наукової літератури, препарати кори верби мають широкий спектр терапевтичних властивостей:

аналгетичну, антимікробну [18,19], знеболювальну, заспокійливу, седативну, протизапальну, жарознижувальну [17,18], потогінну, протималярійну, антисептичну, кровоспинну, в'язку та ранозагоювальну [18]. Перспективність використання лікарських рослин у медичній практиці зазвичай оцінюють за їхнім хімічним складом і фармакологічними властивостями. Увагу приділяли дослідженню біологічно активних речовин рослин роду верба. Раніше встановлено, що вони містять різні класи природних сполук: фенологікозиди [2,14,23], леткі сполуки [21,22], вуглеводи, амінокислоти, макро- та мікроелементи, ліпофільні сполуки [11,19]. Відомості фахової літератури вказують на переважання в хімічному складі сполук фенольної природи [1,14] (фенолоспирти, гідроксикоричні та гідроксibenзойні кислоти, кумарини, флавоноїди, дубильні речовини) [2,12]. Здійснили дослідження з визначення летких [20] і фенольних сполук листя *Salix cinerea* L. [2]. Також методом GC/MS вивчили леткі сполуки та карбонові кислоти *Salix caprea* L. [1] і *Salix rosmarinifolia* L. [24], *Salix myrsinifolia* Salisb. [25]. Визначили елементний склад деяких видів верб флори України [11].

Як показує досвід, впровадження в медичну практику нових видів лікарської рослинної сировини і важливим етапом фармакогностичної експертизи залишається мікроскопічний аналіз [4,13,15]. Анатомічна будова видів роду верба досліджена недостатньо. Опубліковані матеріали вивчення морфолого-анатомічної будови кори та пагонів верби білої, верби тритичинкової та верби пурпурової. Є дані щодо анатомічного опису кори верби вавилонської. Раніше було здійснене вивчення морфолого-анатомічної будови пагонів *Salix caprea* L. флори України [3,22].

Розширення сировинної бази рослин родини *Salicaceae* – актуальна проблема, яку можна вирішити шляхом уведення в фармацевтичну практику систематично близьких автохтонних [9,22] та інтродукованих видів верб, що поширені в Україні.

Мета роботи

Визначення мікроскопічних діагностичних ознак пагонів верби попелястої (*Salix cinerea* L.) флори України для ідентифікації рослинної сировини.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – сухі пагони *Salix cinerea* L. Рослинну сировину збирали у 2016–2018 рр. у Харківській (зразки сировини заготовлені в ботанічному саду Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна та в ботанічному саду Національного фармацевтичного університету, м. Харків), Закарпатській (зразки сировини заготовлені над річкою Тиса біля с. Стеблівка Хустського району Закарпатської області) та Київській (зразки сировини з колекції верб Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України) областях країни. Пагони 1 року збирали в період завершення повного розвитку

асиміляційної системи (червень–липень), щонайменше з трьох різних дерев і формували об'єднаний зразок. Усі зразки підтверджували, використовуючи експертний висновок канд. біол. наук, завідувача кафедри ботаніки та екології рослин, куратора Гербарію ХНУ імені В. Н. Каразіна Ю. Г. Гамулі.

Виготовлення та дослідження мікропрепаратів проводили за методиками, які детально викладені у статтях ДФУ [6]. Для мікроскопічних досліджень використовували рослинну сировину, фіксовану в суміші гліцерин – етанол – вода (1:1:1) і повітряно-суху сировину. Освітлення мікроскопічних препаратів здійснювали нагріванням зразків протягом 2–3 хвилин у 3–5 % водному розчині натрію гідроксиду, не допускаючи зайвого розм'якшення. Після кип'ятіння матеріал промивали 2–3 рази дистильованою водою та готували препарат листя, пагонів із поверхні, поперечного зрізу та здрібненої на порошок сировини [5,12] у розчині хлоралгідрату. Діагностичні мікроскопічні ознаки фіксували за допомогою мікроскопа «Granum» при збільшенні $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ разів. Фотознімки робили за допомогою фотоапарата Sony DSC-W80 [12,22].

Ознаки деяких морфологічних структур сировини вивчали, порівнюючи з фармакопейною статтею «Вербі кора» [5,17]. Під час мікроскопічного дослідження лікарської рослинної сировини звертали увагу на діагностичні елементи стебла верби, структуру клітин епідермісу, наявність, кількість, тип продихів, характеристики волосків і залозок, тип листової пластинки.

Ультраструктуру поверхні епідермальної тканини листків додатково вивчали, використовуючи методи сканувальної мікроскопії. Відбирали непошкоджені фрагменти листків рослин, потім фіксували на латунному столику й напильювали тонким шаром золота та платини у вакуумній установці. Ультраструктуру поверхні листових пластинок вивчали за допомогою CEM JSM-6060 LA. Мікроструктуру поверхні листків описували згідно з термінологією, що узагальнена у працях [16,22].

Результати та їх обговорення

Результати анатомічного дослідження пагонів *Salix cinerea* L. наведені на рис. 1–15. Листкова пластинка дорзовентрального типу будови, гіпостоматична.

Верхня епідерма представлена багатокутними клітинами, здебільшого майже округлими, з рівномірно потовщеними оболонками (рис. 1). З адаксіального боку листової пластинки продихи відсутні. Прості одноклітинні трихоми наявні тільки вздовж жилок, дуже рідко. Епідерма над жилкою дрібноклітинна. Над жилками клітини видовжені, вздовж жилки переважно прозенхімні прямостійні. Жилка з кристалоносною обкладкою (рис. 2).

Нижня епідерма має чималу кількість продихів. Тип продихового апарату – парацичний. Клітини нижньої епідерми значно менші за розміром, ніж клітини верхньої епідерми (рис. 3). Оболонки клітин нижньої епідерми

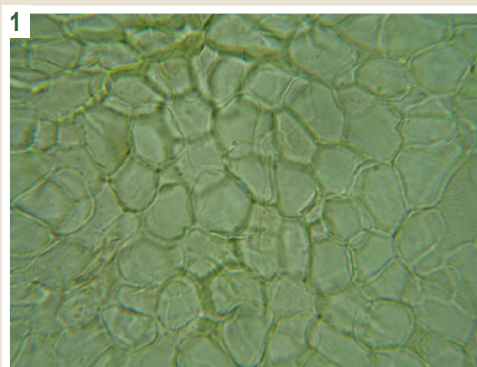


Рис. 1. Верхня епідерма листової пластинки *Salix cinerea* L. (препарат із поверхні).

Рис. 2. Жилка з кристалоносною обкладкою.

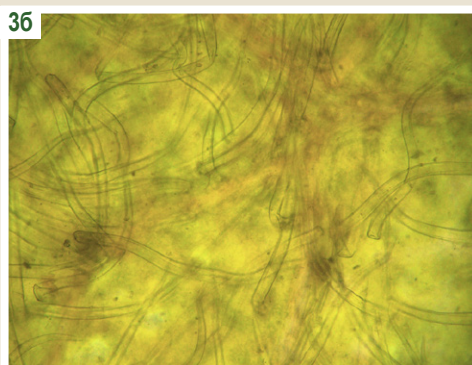
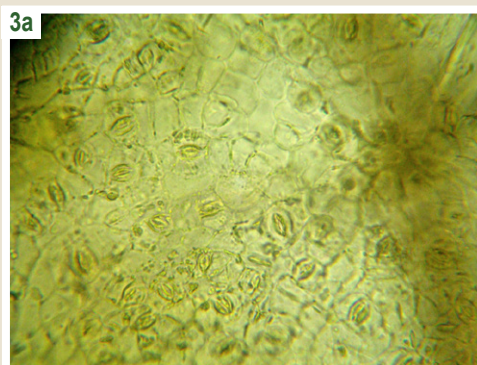


Рис. 3. Нижня епідерма листової пластинки *Salix cinerea* L. (препарат із поверхні):
а: продихи;
б: трихоми та друзи оксалату кальцію.

прямі. Нижня епідерма рясно вкрита трихомами. Трихоми прості, одноклітинні, тонкостінні, з загостреною верхівкою.

Ультраструктура поверхні. Адаксіальна поверхня листової пластинки *Salix cinerea* L. ямчаста (рис. 4). Проекції та обриси епідермальних клітин варіюють: над мезофілом виявлені ізодіаметричні клітини з прямокутними проекціями та прямими обрисами, в області провідних пучків – з витягнутими проекціями та прямими обрисами. Антиклінальні стінки клітин епідерми потовщені. Межі клітин чіткі. Зовнішні периклінальні стінки клітин епідерми плоскі. Кутикула добре розвинена. Опушення просте, сформоване дуже довгими простими трихомами. На адаксіальній поверхні листової пластинки наявний добре розвинений епікутикулярний віск, який представлений потужними кірками та нерівнокраїми пластинками. Кутикула гладка, добре розвинена.

Дослідження ультраструктури абаксіальної поверхні (рис. 5) показало: нижня епідерма характеризується наявністю продихів, що знаходяться на одному рівні з основними епідермальними клітинами, неорієнтовані своєю довгою віссю вздовж середньої жилки листка. Наявне густе опушення, що сформоване простими трихомами. Кутикула добре розвинена. Епікутикулярний віск представлений повздовжньо-агредованими родлетами.

Отже, в дослідженого виду *Salix cinerea* L. абаксіальна поверхня чітко відрізняється від адаксіальної. У результаті вивчення ультраструктури поверхні листка *Salix cinerea* L. виявили діагностичні міроморфологічні

ознаки: тип рельєфу поверхні, тип та орієнтація кристалів воску, тип трихом, розміщення продихів відносно рівня основних епідермальних клітин, що мають значення для розроблення сучасних методик контролю якості.

На поперечному зрізі листкова пластинка дорзовентральна (рис. 6).

Під верхньою епідермою наявний шар клітин гіподерми, який не так добре виражений, як, наприклад, у верби козячої [19]. Мезофіл складається з клітин, що розташовані дуже щільно. В мезофілі наявні ідіобласти з друзами. Палісадна паренхіма двошарова, клітини верхнього шару значно витягнуті. Клітини губчастої паренхіми розміщені щільно, міжклітинники майже відсутні, клітини мають трохи прямокутну форму.

Центральна жилка рясно вкрита трихомами, виступає з обох боків (рис. 7). З адаксіального боку виступ має округло-трикутну форму, утворений коленхімою.

Центральна жилка на поперечному зрізі однопучкова (рис. 7). Субепідермальний шар представлений кутовою коленхімою. Основна паренхіма центральної жилки складається з великих паренхімних клітин, в яких є друзи, поодинокі кристали.

Ксилема провідного пучка складається зі спіральних судин. Серцевинні промені однорядні. Флоєма дрібноклітинна. З зовнішнього боку флоєми розташовані окремі ділянки механічних волокон. У клітинах флоєми є друзи. Судинно-волокнисті пучки мають кристалоносну обкладку (рис. 2).

Черешок рясно вкритий трихомами (рис. 9). Клітини епідерми дрібні, паренхімні, часто прямокутної форми.

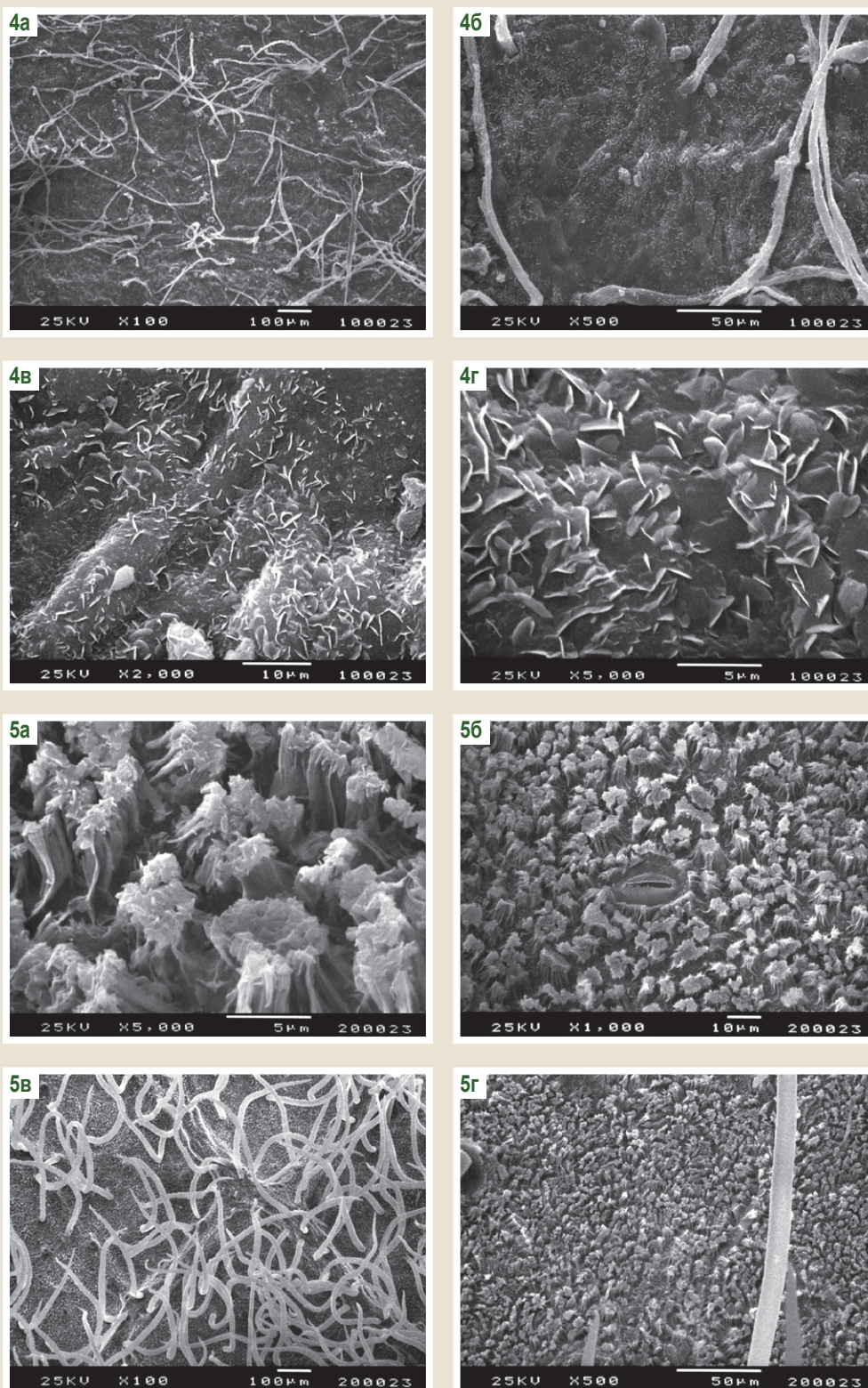


Рис. 4. Ультраструктура адаксіальної епідерми листової пластинки *Salix caprea* L.:

а: волоски на жилках. (×100);
б: волоски на жилках (×500);
в: плівки епікутикулярного воску (×2000);
г: потужні плівки епікутикулярного воску (×5000).

Рис. 5. Ультраструктура абаксіальної епідерми листової пластинки *Salix cinerea* L.

а: абаксіальна епідерма (×5000), повздовжньо-агреговані родлети;
б: абаксіальна епідерма (×1000), повздовжньо-агреговані родлети, прориди;
в: абаксіальна епідерма (×100), волоски;
г: абаксіальна епідерма (×500), волоски.

Біля основи черешок має трикутно-серпоподібну, дещо ребристу форму. Наявні 3 провідні пучки. Біля листової подушечки черешок має округло-трикутну форму (рис. 9). У середній частині черешок має округлу форму. З трьох пучків утворюється центральний провідний пучок. Під

епідермою (на поперечному зрізі) розташована кутова коленхіма – 3–4 шари. Основна паренхіма крупноклітинна, у клітинах є друзи. У шарі паренхіми з верхнього боку черешка – великі міжклітинники. Анатомічна будова черешка аналогічна будові центральної жилки (рис. 9).



Рис. 6. Поперечний зріз листової пластинки *Salix cinerea* L.



Рис. 7. Центральна жилка листової пластинки *Salix cinerea* L. (на поперечному зрізі).

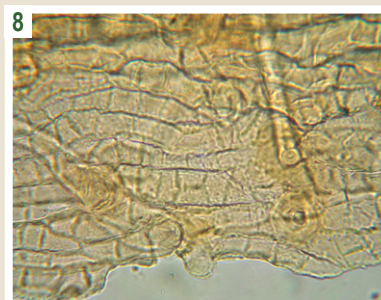


Рис. 8. Епідерма черешка листя *Salix cinerea* L. (препарат із поверхні).

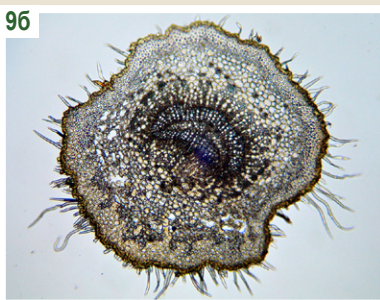
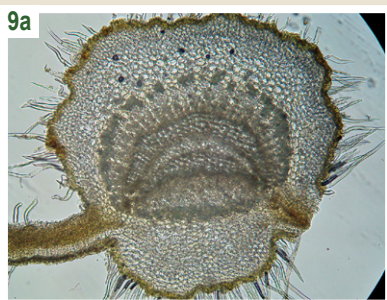


Рис. 9. Черешок листя *Salix cinerea* L. (на поперечному зрізі): а: верхня частина; б: середня частина; в: частина листової подушки.

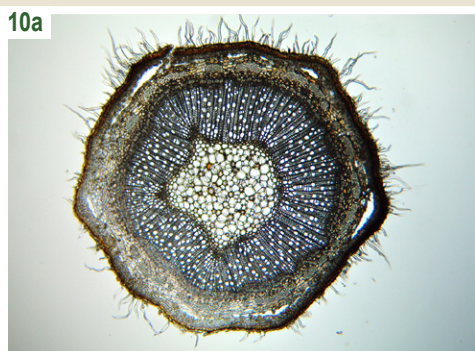


Рис. 10. *Salix cinerea* L. першого року (на поперечному зрізі): а: округлої форми; б: анатомічна будова пагона: 1 – епідерміс; 2 – коленхіма; 3 – міжклітинники; 4 – склеренхіма; 5 – ксилема; 6 – серцевинні промені; 7 – трихоми; 8 – паренхіма первинної кори з великими міжклітинниками.

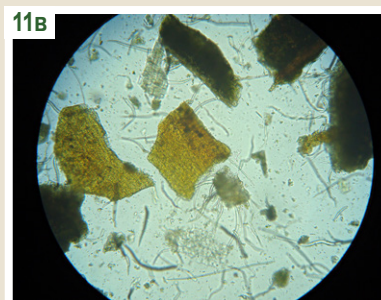
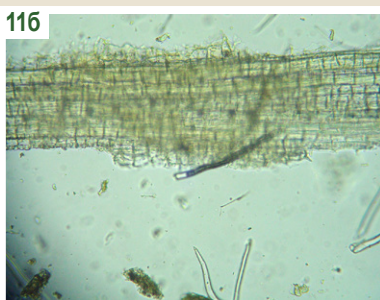


Рис. 11. Елементи порошку пагонів *Salix cinerea* L.: а: прості волоски, фрагменти мезофілу листа; б: луб'яні волокна, волоски; в: фрагменти кірки, окремі прості волоски.

Протягом мікроскопічних досліджень звертали увагу на діагностичні елементи пагонів і клітин епідермісу, тип листової пластинки, наявність і тип продихів, характеристику волосків.

Результати дослідження підтвердили, що пагони *Salix cinerea* L. мають характерну будову стебла для рослин родини вербові.

Пагін на поперечному зрізі у верхній частині має округлу, дещо ребристу форму (рис. 10). Пагін покритий простими довгими одноклітинними волосками з тонкими стінками. Під епідермою розташовані до 6 шарів пластинчастої коленхіми. Паренхіма первинної кори – пухка, з великими міжклітинниками (рис. 10). Клітини мають хлоропласти, також наявні друзи. Волокна первинного

лубу у групах різного розміру, кількість клітин різна. Зі зростанням гілки ділянки лубу зливаються в кільце лубу. Ксилема має вигляд кільця. Клітини паренхіми ксилеми тонкостінні. Серцевинні промені однорядні. Клітини серцевини тонкостінні, багатокутні.

Діагностичні ознаки порошку пагонів *Salix cinerea* L. (рис. 11): фрагменти епідерми з волосками, окремі волоски, ділянки спіралеподібних судин, фрагменти мезофіла листа, фрагменти провідних пучків із кристалоносною обкладкою, паренхіма з друзами, волокна ксилеми, фрагменти кірки, волокна флоєми (рис. 11).

Висновки

Здійснили поглиблене вивчення анатомічної будови та встановили основні діагностичні ознаки пагонів *Salix cinerea* L.:

1. Пагін на поперечному зрізі має округлу форму, покритий простими довгими одноклітинними волосками з тонкими стінками, під епідермою розташовані до 6 шарів пластинчасто-кутової колєнхїми, парєнхїма первинної кори пухка, з великими міжклїтинниками, наявні друзи, волокна первинного лубу у групах різного розміру, ксилема у вигляді кільця, судини пористі, серцевинні промені однорядні.

2. Листкова пластинка дорзовентрального типу будови, гіпостоматична.

3. Верхня епідерма багатокутна, з рівномірно потовщеними оболонками, з верхнього боку листової пластинки продихи відсутні, прості одноклітинні волоски є тільки в жилках.

4. Нижня епідерма має чималу кількість продихів, тип продихового апарату – парацичний, клітини нижньої епідерми менші за розміром, ніж клітини верхньої епідерми, рясно вкрита волосками, які прості, одноклітинні, тонкостінні, з загостреною верхівкою.

5. Кристалічні включення кальцію оксалату представлені друзами і призматичними кристалами, розташованими вздовж жилок (кристалоносна обкладка).

6. У порошку сировини є фрагменти епідерми з волосками, окремі волоски, ділянки спіралеподібних судин, фрагменти мезофілу листа, фрагменти провідних пучків із кристалоносною обкладкою, паренхіма з друзами, волокна ксилеми, фрагменти кірки, волокна флоєми.

7. Отримані дані дають можливість здійснювати ідентифікацію сировини *Salix cinerea* L.

8. Уперше за допомогою сканувального електронного мікроскопа досліджена ультраструктура поверхні епідерми листків *Salix cinerea* L.

9. Результати суттєво розширюють відомості щодо анатомічної будови пагонів *Salix cinerea* L. і використовуватимуться під час стандартизації сировини видів родини *Salicaceae*.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні фармакогностичних досліджень пагонів *Salix cinerea* L.

Подяка

Автори висловлюють подяку за сприяння провідному науковому співробітнику відділу дендрології, куратору ділянки «Вологолюбні рослини» НБС імені М. М. Гришка НАН України д-р біол. наук О. М. Горєлову.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Бородіна Н. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1217-7420

Ковальов В. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0001-7852-7783

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9545-8548

Гамуля О. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фундаментальної та мовної підготовки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Бородин Н. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ковалев В. М., д-р фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

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

Гамуля О. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фундаментальной и языковой подготовки, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Borodina N. V., PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kovalov V. M., PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

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

Hamulia O. V., PhD, Senior Lecturer, Department of Fundamental and language training, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Бородіна Н. В., Ковалев В. М. Сравнительный анализ фенольных соединений побегов *Salix caprea* L., *Salix purpurea* L., *Salix viminalis* L. флоры Украины. *Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты* : сб. материалов IX Междунар. симпозиума. Москва, 2015. С. 27-33.
- [2] Бородіна Н. В. Фенольні сполуки *Salix cinerea* L. *Развитие науки в XXI веке* : сб. ст. XIV междунар. науч.-практ. конф. Харьков : Знание, 2017. Ч. 2. С. 66-74.
- [3] Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Кошовий О. М. Дослідження ультраструктури поверхні листків 23 видів родини Вербові флори України. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. В 2-х т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 271-272.
- [4] Дослідження анатомічних діагностичних ознак сировини деяких видів роду *Agastache* як показників якості при стандартизації / І. О. Гуртовенко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 2. С. 230-237. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.133179
- [5] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 263-265.

- [6] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- [7] Ішчук Л. П. Верба в етнокультурних традиціях і звичаях українців. *Етноботанічні традиції в агрономії, фармації та садовому дизайні* : матеріали міжнар. наук. конф. Умань : Соцінський М. М., 2018. С. 100-108.
- [8] Ішчук Л. П. Рід *Salix* L. в Україні. *Вісті Біосферного заповідника «Асканія-Нова»*. 2015. Т. 17. С. 35-43.
- [9] Корнілова О. О., Макарова О. Є. Сучасні проблеми стандартизації лікарської рослинної сировини. *Управління якістю в фармації* : матер. IX наук.-практ. конф. Харків : НФаУ, 2015. С. 64-65.
- [10] Недосеко О. І. Бореальні види ів подродів *Salix* і *Vetrix*: онтоморфогенез і життєві форми : монографія. Нижний Новгород: Изд. Нижегородского госуниверситета, 2014. 426 с.
- [11] Бородіна Н. В., Ковальов В. М. Мінеральний склад деяких видів родини Salicaceae. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ. 2018. Вип. 29. С. 180-185.
- [12] Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини : навч. посіб. / за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. 264 с.
- [13] Мікроскопічні дослідження лікарської рослинної сировини деревю блідо-жовтого / Смоїловська Г. П. та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 1. С. 25-30. doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.158984
- [14] Фролова О. О., Компанцева Е. В., Дементьева Т. М. Биологически активные вещества растений рода Ива (*Salix* L.). *Pharmacy & Pharmacology*. 2016. Т. 4. № 2. С. 41-59. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-41-59
- [15] Хортецька Т. В., Смоїловська Г. П. Мікроскопічні дослідження подорожника великого та подорожника середнього при ідентифікації лікарської рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 1. С. 54-59. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93439
- [16] Plant Surfaces: Structures and Functions for Biomimetic Innovations. / W. Barthlott, M. Mail, B. Bhushan, K. Koch, *Nano-Micro Letters*. 2017. Vol. 9. Issue 23. doi: 10.1007/s40820-016-0125-1
- [17] European Pharmacopoeia. *Council of Europe* : Strasbourg. 2010.
- [18] Investigation of anti-inflammatory and invitro antioxidant activities of hydroalcoholic extract of bark of *Salix tetrasperma* Roxb / Kishore R. et al. *Int. J. Pharm. Anal.* 2014. Vol. 2. Issue 5. P. 506-509.
- [19] Valorisation of bark lipophilic fractions from three Portuguese *Salix* species: A systematic study of the chemical composition and inhibitory activity on *Escherichia coli* / Ramos P. et al. *Industrial Crops And Products*. 2019. Vol. 132. P. 245-252. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.02.028
- [20] Golub V. I., Borodina N. V. Phytochemical research of *Salix cinerea* L. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів. Харків, 2015. С. 66.
- [21] Borodina N. Research of volatile compounds from *Salix cinerea* L. *Oxford Review of Education and Science*. 2016. Vol. 5. Issue 1. P. 468-473.
- [22] Study of the morphologo-anatomic signs of shoots of the *Salix caprea* L. of Ukrainian flora / N. Borodina, V. Kovalyov, O. Koshoviy, O. Gamulya. *Sciencereise: Pharmaceutical Science*. 2019. Vol. 4. Issue 20. P. 34-44. doi: 10.15587/2519-4852.2019.178319
- [23] Sulima P., Krauze-Baranowska M., Przyborowski J. Variations in the chemical composition and content of salicylic glycosides in the bark of *Salix purpurea* from natural locations and their significance for breeding. *Fitoterapia*. 2017. Vol. 118, P. 118-125. doi: 10.1016/j.fitote.2017.03.005
- [24] Borodina N., Koshoviy O., Kovalyov V. The chromatography-mass spectrometry study of *Salix rosmarinifolia* L. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2016. № 2. С. 15-20.
- [25] The study of *salix myrsinifolia* Salisb. Leaves by the gc/ms method / N. V. Borodina, V. N. Kovalyov, O. N. Koshoviy, A. A. Stremoukhov. *Science and phactice 2018* : book of abstracts the 9th international conference of Pharmacy Science and practice. Kaunas, 2018. P. 105.
- L. flory Ukrainy [Comparative analysis of phenolic compounds of *Salix caprea* L., *Salix purpurea* L., *Salix viminalis* L. shoots in Ukrainian flora]. *Phenolic compounds: fundamental and applied aspects*: Proceedings of the IX International symposium. (pp. 27-33). Moscow. [in Russian].
- [2] Borodina, N. V. (2017). Fenolni spoluky *Salix cinerea* L. [Phenolic compounds of *Salix cinerea* L.]. *The development of science in the 21st century* : Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. (pp. 66-74). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] Borodina, N. V., Kovalov, V. M., & Koshoviy, O. M. (2019). Doslidzhennia ultrastruktury poverkhni lystiv 23 vydiv rodyny Verbovi flory Ukrainy [Ultrastructure investigation of the leaf surface of 23 species of the Willow family in Ukrainian flora]. *Modern pharmacy: history, realities and prospects of development*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. (Vol. 1 pp. 271-272). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [4] Hurtovenko, I. O., Konovalova, O. Yu., Scherbakova, O. F., Menshova, V. O., & Hudzenko, O. I. (2018). Doslidzhennia anatomicnykh diahnostychnykh oznak syrovyny deiaknykh vydiv rodu Agastache yak pokaznyky yakosti pry standartyzatsii [The study of anatomical diagnostic signs of raw material of some Agastache species as quality indicators for standardization]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(2), 230-237. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.133179 [in Ukrainian].
- [5] (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. Vol. 3. pp. 263-265. [in Ukrainian].
- [6] (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. Vol. 1. P. 1128. [in Ukrainian].
- [7] Ishchuk, L. P. (2018). Verba v etnokulturnykh tradytsiyakh i zvychaiakh ukrainsiv [Willow in Ukrainian Ethnocultural Traditions and Customs]. *Ethnobotanical traditions in agronomy, pharmacy and garden design*: Proceedings of the International Scientific Conference. (pp. 100-108). Uman. [in Ukrainian].
- [8] Ishchuk, L. P. (2015). Rid *Salix* L. v Ukraini [Genus *Salix* L. in Ukraine]. *News of the Askania-Nova Biosphere Reserve*, 17, 35-43. [in Ukrainian].
- [9] Kornilova, O. O., & Makarova, O. Ye. Suchasni problemy standartyzatsii likarskoi roslynnoi syrovyny [Modern standardization problems of medicinal plant raw materials]. *Quality Management in Pharmacy*: Proceedings of the Scientific and Practical Conference. (pp. 64-65). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [10] Nedoseko, O. I. (2014). Borealnye vidy iv podrodov *Salix* i *Vetrix*: ontomorfogenez i zhiznennye formy [Boreal willow species of the subgenera *Salix* and *Vetrix*: ontomorphogenesis and life forms]. Nizhny Novgorod. [in Russian].
- [11] Borodina, N. V., & Kovalov, V. M. (2018). Mineralnyi sklad deiaknykh vydiv rodyny Salicaceae. [Mineral composition of some species of the family Salicaceae]. *Collection of scientific works of staff members of NMAPE*. (Vol. 29 pp. 180-185). Kyiv. [in Ukrainian].
- [12] Kovalov, V. M., & Marchyshyn, S. M. (Eds) (2014). *Praktykum z identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny [Workshop on the identification of medicinal plant raw materials]*. Ternopil. [in Ukrainian].
- [13] Smoilovska, H. P., Yerenko, O. K., Khorotetska, T. V., Duiun, I. F., & Mazulin O. V. (2019). Mikroskopichni doslidzhennia likarskoi roslynnoi syrovyny dereviiu blido-zhovtoho [Microscopic research of medicinal plant raw material of *Achillea ochroleuca* Ehrh]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(1), 25-30. doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.158984 [in Ukrainian].
- [14] Frolova, O. O., Kompanceva, E. V., & Dementeva, T. M. (2016). Biologicheski aktivnye veshchestva rastenij roda Iva (*Salix* L.) [Biologically active plant substances of the genus Willow (*Salix* L.)]. *Pharmacy & Pharmacology*, 4(2), 41-59. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-41-59 [in Russian].
- [15] Khorotetska, T. V., & Smoilovska H. P. (2017). Mikroskopichni doslidzhennia podorozhnyka velykoho ta podorozhnyka serednoho pry identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny [Microscopic research on *Plantago major* L. and *Plantago media* L. in identification of medicinal plant-based raw material]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(1), 54-59. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93439 [in Ukrainian].
- [16] Barthlott, W., Mail, M., Bhushan, B., & Koch, K. (2017). Plant Surfaces: Structures and Functions for Biomimetic Innovations. *Nano-Micro Letters*, 9(23). doi: 10.1007/s40820-016-0125-1
- [17] Council of Europe. (2010). *European Pharmacopoeia*. Strasbourg.

References

- [1] Borodina, N. V., & Kovalev, V. N. (2015). Sravnitelnyj analiz fenolnykh soedinenij pobegov *Salix caprea* L., *Salix purpurea* L., *Salix viminalis*

- [18] Kishore, N., Mangilal, T., Anjaneyulu, N., Abhinayani, G., & Sravya, N. (2014). Investigation of anti-inflammatory and invitro antioxidant activities of hydroalcoholic extract of bark of *Salix tetrasperma* Roxb. *Int. J. Pharm. Anal.*, 2(5), 506-509.
- [19] Ramos, P., Moreirinha, C., Santos, S., Almeida, A., Freire, C., Silva, A., & Silvestre, A. (2019). Valorisation of bark lipophilic fractions from three Portuguese *Salix* species: A systematic study of the chemical composition and inhibitory activity on *Escherichia coli*. *Industrial Crops And Products*, 132, 245-252. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.02.028
- [20] Borodina, N. V., & Golub, V. I. (2015). Phytochemical research of *Salix cinerea* L. *Topical issues of new drugs development: abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and student.* (p. 66). Kharkiv.
- [21] Borodina, N. (2016). Research of volatile compounds from *Salix cinerea* L. *Oxford Review of Education and Science*, 5(1), 468-473.
- [22] Borodina, N., Kovalyov, V., Koshovyi, O., & Gamulya, O. (2019). Study of the morphologo-anatomic signs of shoots of the *Salix caprea* L. of Ukrainian flora. *Sciencerise: Pharmaceutical Science*, 4(20), 34-44. doi: 10.15587/2519-4852.2019.178319
- [23] Sulima, P., Krauze-Baranowska, M., & Przyborowski, J. (2017). Variations in the chemical composition and content of salicylic glycosides in the bark of *Salix purpurea* from natural locations and their significance for breeding. *Fitoterapia*, 118, 118-125. doi: 10.1016/j.fitote.2017.03.005
- [24] Borodina, N., Koshovyi, O., & Kovalyov, V. (2016). The chromatography-mass spectrometry study of *Salix rosmarinifolia* L. *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 2, 15-20.
- [25] Borodina, N. V., Kovalyov, V. N., Koshovyi, O. N., & Stremoukhov, A. A. (2018). The study of *salix myrsinifolia* Salisb. Leaves by the gc/ms method / *Science and phactice 2018*. Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference. Kaunas.



Дослідження хімічного складу волошки розлогої

В. І. Мозуль^{A,C,E,F}, І. І. Аксьонова^{*C,D,E}, О. І. Панасенко^{A,C,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – дослідження якісного та кількісного складу біологічно активних речовин, що містяться в надземній частині волошки розлогої, для визначення перспектив її застосування в медичній і фармацевтичній практиці.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – волошка розлогої (*Centaurea diffusa Lam.*) трава, що зібрана на території м. Запоріжжя наприкінці липня 2018 р. Для визначення якісного та кількісного складу використовували метод газової хроматографії на приладі Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC /MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

Результати. Дослідження свідчать про наявність у сировини волошки розлогої 55 речовин, що належать до різних груп біологічно активних сполук: 9 фенолів, 9 спиртів, 8 карбонових кислот (насичених і ненасичених), 7 естерів, 5 алканів, 4 гетероциклічні сполуки, 4 кетони, 3 терпени, 2 альдегіди, 1 алкен, 2 моносахариди, 1 гідрозид. Але за процентним відношенням ці дані різняться з загальним вмістом сполук. Найбільші частки належать фенолам – 21,45 %, карбоновим кислотам – 19,71 %, спиртам та естерам – 17,63 % та 12,43 % відповідно. Серед усіх знайдених сполук основну частку становить ретусин (фенольний сполуки) – 15,53 %, 4-гексадеканова (пальмітинова) кислота – 12,25 %, 2-етил-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол – 8,17 %, етиловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)гексадеканової кислоти (пальмітин) – 4,3 %. Ґрунтуючись на цих даних, а також на відомостях фахової літератури, можна передбачати перспективи використання волошки розлогої в медичній і фармацевтичній практиці.

Висновки. За допомогою газової хроматографії вперше встановили хімічний склад трави волошки розлогої. Визначили наявність 55 компонентів, які належать до різних груп біологічно активних речовин. Результати доводять перспективність та актуальність досліджень хімічного складу волошки розлогої для створення нових фітопрепаратів на її основі.

Изучение химического состава василька раскидистого

В. И. Мозуль, И. И. Аксёнова, А. И. Панасенко

Цель работы – исследование качественного и количественного состава биологически активных соединений, содержащихся в надземной части василька раскидистого, и определение перспектив его применения в медицинской и фармацевтической практике.

Материалы и методы. Объект исследования – василька раскидистого (*Centaurea diffusa Lam.*) трава, собранная на территории г. Запорожья в конце июля 2018 г. Для определения качественного и количественного состава использовали метод газовой хроматографии на приборе Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5977 BGC / MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

Результаты. Результаты исследований свидетельствуют о наличии в сырье василька раскидистого 55 веществ, относящихся к разным группам биологически активных соединений: 9 фенолов, 9 спиртов, 8 карбоновых кислот (насыщенных и ненасыщенных), 7 эфиров, 5 алканов, 4 гетероциклических соединения, 4 кетона, 3 терпена, 2 альдегида, 1 алкен, 2 моносахарида, 1 гидрозид. Однако в процентном отношении эти данные отличаются с общим содержанием соединений. Наибольшие доли принадлежат фенолам – 21,45 %, карбоновым кислотам – 19,71 %, спиртам и эфирам – 17,63 % и 12,43 % соответственно. Среди всех найденных соединений основная доля приходится на ретусин (фенольные соединения) – 15,53 %, 4-гексадекановая (пальмитиновая) кислота составляет 12,25 %, 2-этил-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол – 8,17 %, этиловый эфир 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)гексадекановой кислоты (пальмитин) – 4,3 %. Основываясь на этих данных, а также сведениях научной литературы, можно предполагать перспективы использования василька раскидистого в медицинской и фармацевтической практике.

Выводы. С помощью газовой хроматографии впервые установлен химический состав травы василька раскидистого. Идентифицировали 55 компонентов, относящихся к разным группам биологически активных веществ. Обнаружено, что значительную

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184190>

УДК: 615.322:582.998.16-119.2
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184190

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 285–290

Ключові слова: волошка, газова хроматографія, біологічно активні сполуки.

*E-mail: bruttik2@gmail.com

Надійшла до редакції: 27.07.2019 // Після доопрацювання: 22.08.2019 // Прийнято до друку: 02.09.2019

часть составляют производные пальмитиновой кислоты. Результаты доказывают перспективность и актуальность исследований химического состава василька раскидистого с целью создания новых фитопрепаратов на его основе.

Ключевые слова: василек, газовая хроматография, биологически активные соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 285–290

The study of chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam.

V. I. Mozul, I. I. Aksonova, O. I. Panasenko

The aim of the work is to study the chemical composition of biologically active compounds of *Centaurea diffusa* Lam. and the future prospects of its application in the medical and pharmaceutical practice.

Materials and methods. The object of the study is the grass of *Centaurea diffusa* Lam., which was collected in Zaporizhia in July 2018. The method of high-performance gas chromatography on the device Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with mass spectrometry detector Agilent 5977 BGC / MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA) was used to determine the qualitative and quantitative composition of *Centaurea diffusa* Lam.

Results. It was discovered that raw material of *Centaurea diffusa* Lam. contains 55 components, which are representatives of different classes of biologically active substances. There are phenols – 9, alcohols – 9, carboxylic acids (saturated and unsaturated) – 8, esters – 7, alkanes – 5, heterocyclic compounds – 4, ketones – 4, terpenes – 3, aldehydes – 2, alkenes – 1, monosaccharides – 2, hydrazides – 1. However, these data differ from the total content of compounds by percentage. Phenols make up 21.45 % and this is the highest indicator, carboxylic acids (saturated and unsaturated) are 19.71 %, and alcohols and esters are 17.63 % and 12.43 % respectively. Retusin constitutes the main part among all found compounds – 15.53 %, 4-hexadecanoic acid (12.25 %) and 2-ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (8.17 %) are on the second and third place. It's useful to note that hexadecanoic acid 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester is present in quantity 4.3 %.

Based on the results obtained, it is possible to consider the further prospects of using *Centaurea diffusa* Lam. in medical and pharmaceutical practice.

Conclusions. The chemical composition of grass of *Centaurea diffusa* Lam. was first set by the method of gas chromatography with mass spectrometry detector. The presence of 55 biologically active components was determined. The experimental results prove the prospects and relevance of studies the chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam. in order to create new herbal remedies based on it.

Key words: *Centaurea*, gas chromatography, plant bioactive compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 285–290

Рослини роду *Centaurea* родини *Asteraceae* – одні з найбільш поширених рослин у світі. За інформацією бази даних The Plant List, рід включає 734 види, що зростають переважно в помірній і субтропічній зонах Євразії, Африки та Америки [10].

Незважаючи на те, що рослини цього роду застосовують у народній медицині багатьох країн світу, а в Україні достатньо популярною та найбільш дослідженою є волошка синя *C. cyanus*, жоден вид не включений до Державної Фармакопеї України.

Науковці здійснюють дослідження хімічного складу різних видів волошки. Так, український дослідник Н. Ю. Лучків досліджував хімічний склад волошки карпатської *C. carpatica* Porc. Встановлено, що кількість хімічних речовин залежить від виду сировини та місця зростання рослин. Дослідник виділяє групи біологічно активних речовин: дубильні речовини, поліфенольні сполуки та антоціани. Результати вказують на перспективність її використання як цінної лікарської сировини [2].

Турецькі вчені дослідили компоненти ефірної олії *C. lycopifolia* Boiss., *C. balsamita* Lam. і *C. iberica* Trevir. Для цього застосували методи газової хроматографії та мас-спектрометрії. Основними компонентами у *C. lycopifolia* Boiss. є каріофілену оксид і спатуленол, у *C. balsamita* Lam. – α -селінін і гексатріакотан, у *C. iberica* Trevir. – арахідова та гексадеканова кислоти [4].

Інший колектив турецьких вчених об'єктом досліджень обрав *C. furfuracea* Coss. Методами газової хроматографії та мас-спектрометрії встановили, що основними компонентами ефірної олії є каріофілену оксид, Z-10-пентадецен-1-ол і фарнезил метилестер [5].

Amira Mohammed Beltagy, єгипетська вчена, досліджувала цитотоксичні властивості *C. scoparea* Sieb., наявність яких у рослині вона пов'язує з комплексом флавоноїдів і сесквітерпенових лактонів. Крім того, за допомогою GLC-аналізу ідентифікували деякі раніше невизначені жирні кислоти [6].

Алжирські та французькі науковці ідентифікували склад ефірної олії *C. sempervirens* L.. Основними компонентами були 6,10,14-триметилпентадекан-2-он і епі-торіленол [7].

Слід наголосити, що саме методи газової хроматографії та мас-спектрометрії є найбільш популярними та точними для ідентифікації компонентів рослинних сумішей [1,3,4,6].

Перспективною рослиною флори України є волошка розлога (*C. diffusa* Lam.), хімічний склад трави якої вивчено недостатньо. Саме тому поглиблене фітохімічне дослідження цього виду є актуальним.

Мета роботи

Дослідження якісного та кількісного складу біологічно активних речовин, що містяться в надземній частині

волошки розлогої, для визначення перспектив її застосування в медичній і фармацевтичній практиці.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – волошка розлогої (*Centaurea diffusa Lam.*) трава. Сировина заготовлена наприкінці липня у фазу повного цвітіння на території м. Запоріжжя. Сировину звільняли від домішок, видаляли відмерлі частини, різали на сегменти завдовжки 3–4 см, після чого сушили на повітрі при обмеженому доступі прямих сонячних променів.

Ефірну олію одержували за допомогою приладу Гінзберга. Настоянку екстрагували метиловим спиртом при кімнатній температурі протягом 10 днів згідно з методикою виготовлення настоянок. 0,1 мл екстракту помістили в мікроколбу на 1 мл та довели метанолом до мітки 0,5 мл.

Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснили на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ (зав. кафедри – д-р фарм. н., професор О. І. Панасенко). Розведення, що отримали, досліджували на газовому хроматографі «Agilent 7890B GC System» (Agilent, Santa Clara, CA, USA) з мас-спектрометричним детектором «Agilent 5977 BGC/MSD» (Agilent, Santa Clara, CA, USA) та хроматографічною колонкою DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

Під час аналізу дотримувалися таких умов: швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв; температура блоку введення проб – 200 °C → 12 °C/с → 265 °C; температура термостата: програмована, 70 °C (затримка 1 хв) → 10 °C/хв → 270 °C (затримка 4 хв); температура інтерфейсу ГХ/МС – 275 °C; джерела іонів – 230 °C; квадрупольного мас-аналізатора – 150 °C; об'єм інжекції – 0,5 мкл; поділ потоку – 1 : 5; тип іонізації: EI при енергії електронів 70 еВ, 30–700 m/z. Для ідентифікації компонентів використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що хімічний склад волошки розлогої містить 55 біологічно активних сполук. Ідентифікували 9 (21,45 %) фенолів, 9 (17,63 %) спиртів, 8 (19,71 %) карбонових кислот (насичених і ненасичених), 7 (12,43 %) естерів, 5 (3,29 %) алканів, 4 (4,86 %) гетероциклічні сполуки, 4 (2,44 %) кетони, 3 (4,74 %) терпени, 2 (3,08 %) альдегіди, 1 (3,06 %) алкен, 2 (1,06 %) моносахариди, 1 (0,46 %) гідразид.

Від загального вмісту всіх компонентів кількісно переважають такі сполуки, як ретусин (15,53 %), 4-гексадеканова (пальмітинова) кислота (12,25 %), 2-етил-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол (8,17 %) та етиловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)гексадеканової кислоти (пальмітин) (4,30 %) (табл. 1).

Таблиця 1. Якісний і кількісний вміст біологічно активних сполук волошки розлогої

№ з/п	Час утримання, хв	Компонент	Склад (%)
1	3,580	дигідроксиацетон	0,71
2	3,735	4-гідроксибутанова кислота	0,19
3	3,840	1,2-циклопентандіол	0,24
4	4,015	1-(1'-піролідиніл)-2-пропанон	0,24
5	4,219	α-метил-D-рибопіранозид	0,35
6	4,369	2,4-дигідрокси-2,5-диметил-3(2H)-фуран-3-он	1,31
7	5,139	фуранеол	0,19
8	6,422	2,3-дигідро-3,5-дигідрокси-6-метил-4H-піран-4-он	2,06
9	7,195	N-(3-метил-3-бутенил)-пірролідин	1,72
10	7,445	2,3-дигідро-бензофуран	0,26
11	7,557	5-гідроксиметилфурфурол	0,63
12	7,791	2-метил-1,3-оксотіолан-2-іл метилкетон	0,74
13	8,779	1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанон	1,01
14	9,237	2,6-диметоксифенол	0,51
15	9,909	1-бром-2-метилдекан	0,47
16	10,307	каріофілен	0,37
17	10,468	2,3,5-триметилфенол	0,70
18	11,08	2-етил-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол	8,17
19	11,389	декагідрохінолін-4-ол	1,12
20	11,944	1-(3,4-диметоксифеніл)етанон	0,40

Продовження таблиці 1

№ з/п	Час утримання, хв	Компонент	Склад (%)
21	12,397	гексадекан	0,16
22	12,662	L-пролін N-пропоксикарбоніл тридециловий естер	0,43
23	12,753	мегастигматрієнон	0,20
24	12,948	1,2,3,5-циклогексантирол	1,09
25	13,184	декагідро-α, α, 4а-триметил-8-метиле-н-[2R-(2 α, 4а α, 8а β)]-2-нафталінметанол	1,67
26	13,544	2,6-диметокси-4-(2-пропеніл)-фенол	0,25
27	13,992	(Е)-4-(3-гідроксипроп-1-ен-1-іл)-2-метоксифенол	1,70
28	14,171	тетрадеканова кислота	0,22
29	14,281	4-гідрокси-3,5-диметоксибензогідрозид	0,46
30	14,981	(2-метоксифенілтіо)оцтова кислота	0,21
31	15,025	неофітадієн	3,06
32	15,081	3,7,11,15-тетраметил-1-гексадекано-л	0,31
33	15,276	фітолу ацетат*	0,57
34	15,470	фітолу ацетат*	1,08
35	15,544	5-(3-гідроксипропіл)-2,3-диметоксифенол	0,92
36	15,778	транс-синапіловий спирт*	0,31
37	15,992	метилловий естер гексадекано-вої кислоти	1,10
38	15,991	метилловий естер 3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксизенпропано-вої кислоти	0,33
39	16,303	4-гексадеканова кислота	12,25
40	16,587	транс-синапіловий спирт*	3,81
41	17,556	метилловий естер (Z, Z)-9,12-октадекадієно-вої кислоти	0,71
42	17,707	фітол	2,72
43	17,935	(Z, Z)-9,12-октадекадієно-ва кислота	3,54
44	17,996	(Z, Z, Z)-9,12,15-октадекатрієно-ва кислота	1,36
45	18,178	октадеканова кислота	1,31
46	19,402	2-[4-метил-6-(2,6,6-триметилциклогекс-1-енил)гекса-1,3,5-триєніл]циклогекс-1-ен-1-карбоксальдегід	2,45
47	19,924	ейкозанова кислота	0,63
48	20,982	1-циклопентил-4-(3-циклопентилпропіл)-додекан	0,94
49	21,135	етилловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил) гексадекано-вої кислоти	4,30
50	21,473	6-ноніл-5,6-дигідро-2H-піран-2-он	0,82
51	21,850	[3,4]бенз[1,2-е]азулен-5,7b,9,9a-тетрол, 1a, 1b, 4,4a,5,7a,8,9-октагідро-3-(гідроксиметил)-1,1,6,8-тетраметил-,5,9,9-триацетат,[1aR-(1a α, 1b β, 4a β, 5β, 7a α, 7bα, 8α., 9β., 9a α.)]-1H-циклопропан	0,34
52	22,558	ретусин	15,53
53	22,793	етилловий естер (Z, Z)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-9,12-октадекадієно-вої кислоти	3,39
54	22,869	етилловий естер (Z, Z, Z)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил) лінолено-вої кислоти	2,17
55	23,103	[5', 6']бенз[1', 2': 7,8] азулено [5,6-b] оксирен-4-он-8-(ацетилокси)-1,1a, 1b, 1c, 2a, 3,3a, 6a, 6b, 7,8,8a-додекагідро-3a, 6b, 8a-тригідрокси-2a-(гідроксиметил) -1,1,5,7-тетраметил-, (1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 3a, 6a)α, 6b., 7a, 8β, 8a α)-4H-циклопропан	1,38
56	23,662	вітамін Е	0,43
57	24,282	2,2,4-триметил-3-(3,8,12,16-тетраметилгептадека-3,7,11,15-тетраєніл)-циклогексанол	0,67

*: сполуки є ізомерами.

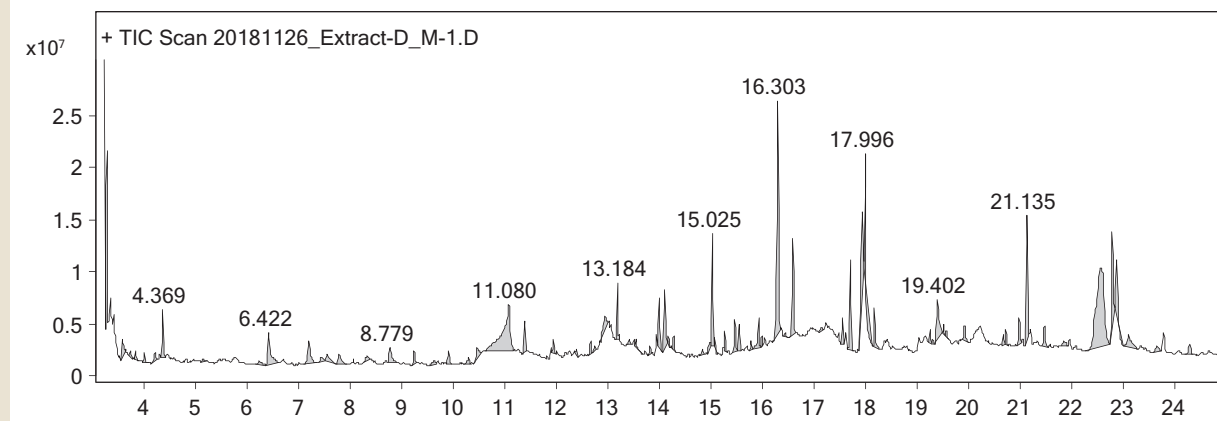


Рис. 1. Хроматограма компонентів волошки розлогої.

На хроматограмі компонентів волошки розлогої (рис. 1) ідентифікували такі сполуки, як 4-гексадеканова кислота (12,25 %) з часом утримання 16,303 хв, 2-етил-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол (8,17 %) з часом утримання 11,080 хв, етиловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)гексадекано-вої кислоти (4,30 %), час утримання – 21,135 хв.

За хімічним складом волошка розлога близька до *C. scoparea Sieb.* [6], оскільки обидві рослини містять достатню кількість фенольних сполук, жирних кислот та їх похідних. Крім того, як і в *C. iberica Trevir.* [4], одним з основних компонентів сировини є 4-гексадеканова кислота.

З наукових джерел відомо, що ретусин – це 7,8-дигідрокси-4-метоксиізофлавонол. Його можна знайти в рослин родини *Fabaceae*: *Dipteryx odorata Aubl.*, *Dalbergia retusa Hemsl.*, *Milletia nitida Benth.* та *Maackia amurensis Rupr.* Йому притаманна антиоксидантна дія [11].

4-гексадеканова (пальмітинова кислота) – найпоширеніша у природі жирна кислота, входить до складу гліцеридів більшості тваринних жирів, рослинних олій і воску. Відомо, що вона стимулює протизапальні реакції в імунних клітинах людини через TLR4-рецептори [8], їй притаманна протипухлинна й антидіабетична активності [9].

2-етил-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол (етріол, гексагліцерин, стилтриметилполметан) також виявив доволі високі показники протипухлинної та антидіабетичної активності [9].

Етиловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)гексадекано-вої кислоти (пальмітин) у дослідженні антиоксидантної, гіпохолестеринемічної та пестицидної активності показав високі результати [12].

Отже, трава волошки розлогої може бути рекомендована для наступних досліджень на антиоксидантну, протипухлинну, антидіабетичну та гіпохолестеринемічну дії.

Висновки

1. Уперше за допомогою газової хроматографії здійснили якісний і кількісний аналіз компонентів сировини волошки розлогої.

2. Ідентифікували 55 компонентів, що належать до різних класів біологічно активних сполук.

3. За кількісним вмістом переважають такі сполуки, як ретусин (15,53 %), 4-гексадеканова (пальмітинова) кислота (12,25 %), 2-етил-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол – 8,17 %, етиловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)гексадекано-вої кислоти (пальмітин) – 4,3 %. З огляду на їхні біологічні властивості, сировина волошки розлогої може бути рекомендована для продовження досліджень щодо антиоксидантної, протипухлинної, антидіабетичної та гіпохолестеринемічної дії.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Експериментальне виявлення речовин синтетичного та природного походження, що мають гіпоглікемічну, гіполіподемічну, гепатопротекторну, нефролітичну, депримуєчу, антиоксидантну та протизапальну дію» № держреєстрації 0115U003877 (2015–2019).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

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

ORCID ID: 0000-0002-3534-700X

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

ORCID ID: 0000-0002-6102-3455

Сведения об авторах:

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

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

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

Information about authors

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

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

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

Список літератури

- [1] Скринінг накопичення біологічно активних речовин в ірисі угорському впродовж вегетаційного періоду / Кречун А. В., Михайленко О. О., Ковальов С. В., Орлова Т. Г. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2(30). С. 135-140. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.170975
- [2] Лучків Н. Ю. Вплив еколого-ценотичних умов на хімічний склад рослинної сировини *Centaurea sarpatica* Porc. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1(81). С. 71–75.
- [3] Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / Марчишин С. М., Стойко Л. І., Скринчук О. Я., Рахметов Д. Б. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1(29). С. 15-20. doi: 10.14739/24092932.2019.1.158939
- [4] Chemical composition of the essential oils of three *Centaurea* species growing wild in Anatolia and their anticholinesterase activities / Ertas A., Gören A.C., Boga M. et al. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2014. Vol. 17. Issue 5. P. 922-926. doi: 10.1080/0972060X.2014.886164
- [5] The chemical composition of *Centaurea Furfuracea* Coss. & dur. essential oil with antioxidant, anticholinesterase and antibiofilm activities / Chems A. E., Zellaoui A., Öztürk M. et al. *Journal of ongoing chemical research*. 2018. Vol. 3. Issue 2. P. 54-62. id: 2018JOCR25.
- [6] Beltagy A. M. Chemical composition and cytotoxic activity of *Centaurea Scoparea* Sieb against four human cell lines. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015. Vol. 7. Issue 3. P. 103-107.
- [7] Essential oil composition of *Centaurea sempervirens* L. (Asteraceae) / Belbache H., Mechehoud Y., Chalchat J. C. et al. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2017. Vol. 9. Issue 1. P. 79-82. doi: 10.25258/ijpapr.v9i1.8045
- [8] Palmitic acid is a toll-like receptor 4 ligand that induces human dendritic cell secretion of IL-1 β / Nicholas D. A., Zhang K., Hung C. et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. Issue 5. doi: 10.1371/journal.pone.0176793
- [9] GC-MS analysis of *Gymnema sylvestre* leaves methanolic extract for antidiabetic and anticancer drug identification / Thirunavukkarasu K., Rajkumar P., Selvaraj S., Kumaresan S. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 9. Issue 2. P. 1011-1013.
- [10] Chemical features and bioactivities of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) capitula: The blue flowers and the unexplored non-edible part / Lockowandt L., Pinela J., Roriz C. L. et al. *Industrial Crops & Products*. 2019. Issue 128. P. 496-503. doi: 10.1016/j.indcrop.2018.11.059
- [11] Low-energy electron interaction with retusin extracted from *Maackia amurensis*: towards a molecular mechanism of the biological activity of flavonoids / Pshenichnyuk S. A., Elkin Yu. N., Kulesh N. I., Lazneva E. F. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2015. Vol. 17. Issue 26. P. 16805-16812. doi: 10.1039/C5CP02890F

- [12] Sudha T., Chidambarampillai S., Mohan V. R. GC-MS analysis of bioactive components of aerial parts of *Fluggea leucopyrus* Willd. (Euphorbiaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013. Vol. 3. Issue 5. P. 126-130. doi: 10.7324/JAPS.2013.3524

References

- [1] Krechun, A. V., Mykhailenko, O. O., Kovalov, S. V., & Orlova, T. G. (2019). Skryninh nakopychennia biolohichno aktyvnykh rechovyn v irysi uhorskomy vprodovzh vehetatsiinoho periodu [Screening of accumulation of biologically active substances of *Iris hungarica* during vegetation period]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12, 2(30). 135-140. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.170975 [in Ukrainian].
- [2] Luchkiv, N. Yu. (2017). Vpliv ekologo–tsenotychnykh umov na khimichnyi sklad roslynnoi syrovyny *Centaurea sarpatica* Porc [Influence of ecological-coenotic conditions on the chemical composition of herbal seria *Centaurea carpatica* Porc]. *Bukovyna Medical Bulletin*, 21(1), 71-75 [in Ukrainian].
- [3] Marchyshyn, S. M., Stoiko, L. I., Skrynchuk, O. Ya., & Rakhmetov, D. B. (2019). Doslidzhennja yakisnogo skladu ta kilkisnogo vmistu kislot zhyrnykh katranu sercelystogo ta katranu koktebel'skogo lystkiv [Research of qualitative composition and quantitative content of fatty acids of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch leaves]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(1), 15-20. doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.158939 [in Ukrainian].
- [4] Ertas, A., Gören, A. C., Boga, M., Demirci, S., & Kolak, U. (2014). Chemical composition of the essential oils of three *Centaurea* species growing wild in Anatolia and their anticholinesterase activities. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17 (5), 922-926. doi: 10.1080/0972060X.2014.886164
- [5] Chems A. E., Zellaoui A., Öztürk M., Erol, E., Ceylan, O., & Duru, M. E. (2018). The chemical composition of *Centaurea Furfuracea* Coss. & dur. essential oil with antioxidant, anticholinesterase and antibiofilm activities. *Journal of ongoing chemical research*, 3(2), 54-62. id: 2018JOCR25.
- [6] Beltagy, A. M. (2015). Chemical composition and cytotoxic activity of *Centaurea Scoparea* Sieb against four human cell lines. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(3), 103-107.
- [7] Belbache, H., Mechehoud, Y., Chalchat, J. C., Figueredo, G., Chalard, P., Benayache, S. et al. (2017). Essential oil composition of *Centaurea sempervirens* L. (Asteraceae). *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(1), 79-82. doi: 10.25258/ijpapr.v9i1.8045
- [8] Nicholas, D. A., Zhang, K., Hung, C., Glasgow, S., Aruni, A. W., Unternaehrer J. K. et al. (2017). Palmitic acid is a toll-like receptor 4 ligand that induces human dendritic cell secretion of IL-1 β . *PLoS One*, 12(5). doi: 10.1371/journal.pone.0176793.
- [9] Thirunavukkarasu, K., Rajkumar, P., Selvaraj, S., Kumaresan, S. (2016). GC-MS analysis of *Gymnema sylvestre* leaves methanolic extract for antidiabetic and anticancer drug identification. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 1011-1013.
- [10] Lockowandt, L., Pinela, J., Roriz, C., Pereira, C., Abreu, R., & Calhelha, R. et al. (2019). Chemical features and bioactivities of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) capitula: The blue flowers and the unexplored non-edible part. *Industrial Crops And Products*, 128, 496-503. doi: 10.1016/j.indcrop.2018.11.059
- [11] Pshenichnyuk, S., Elkin, Y., Kulesh, N., & Lazneva, E. (2015). Low-energy electron interaction with retusin extracted from *Maackia amurensis*: towards a molecular mechanism of the biological activity of flavonoids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(26), 16805-16812. doi: 10.1039/C5CP02890F
- [12] Sudha, T., Chidambarampillai, S., & Mohan, V. R. (2013). GC-MS analysis of bioactive components of aerial parts of *Fluggea leucopyrus* Willd. (Euphorbiaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(05), 126-130. doi: 10.7324/JAPS.2013.3524



Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України

М. М. Мига^{*1,A-D}, О. М. Кошовий^{1,A,F}, Т. В. Ільїна^{1,C}, Н. В. Бородіна^{1,E}, М. І. Скибіцька^{2,B}

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Ботанічний сад Львівського національного університету імені Івана Франка, Україна

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

Пошук нових джерел біологічно активних речовин фенольної природи є актуальним завданням сучасної фармацевтичної галузі для розширення вітчизняної сировинної бази лікарських рослин і створення нових лікарських засобів на їхній основі.

Мета роботи – вивчення складу фенольних сполук трьох нефармакопейних видів роду Шавлія: *S. grandiflora*, *S. pratensis* і *S. verticillata* – порівняно з *S. officinalis* для встановлення перспективності використання у фармацевтичній, медичній практиці.

Матеріали та методи. Визначення якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук виконали методом вискоєфективної рідинної хроматографії за допомогою хроматографа Shimadzu LC20 Prominence. Кількісне визначення фенольних сполук також здійснили спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Evolution 60S (США) за відповідної довжини хвилі.

Результати. Ідентифікували та визначили кількісний вміст 17 речовин фенольної природи в листі представників роду *Salvia*: 6 речовин флавоноїдної природи, 3 гідроксикоричні кислоти та 8 похідних кавової кислоти. Встановили, що найбільший вміст похідних гідроксикоричних кислот характерний для листя *S. grandiflora* (4,49 мг/г, що на 357,62 % більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* – 1,26 мг/г), найбільший вміст сполук флавоноїдної природи характерний для листя *S. verticillata* (7,70 мг/г, що на 57,46 % більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* – 4,89 мг/г) і найбільший вміст суми фенольних сполук характерний для листя *S. verticillata* (9,50 мг/г, що на 37,18 % більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* – 6,92 мг/г).

Висновки. Методом вискоєфективної рідинної хроматографії та спектрофотометричним методом встановили, що найбільший вміст суми флавоноїдів характерний для листя *S. verticillata*, гідроксикоричних кислот – *S. grandiflora*. Найбільший вміст суми всіх виявлених сполук фенольної природи характерний для листя *S. verticillata*. Це вказує на перспективність використання досліджуваних нефармакопейних представників роду *Salvia* флори України як джерел фенольних сполук для розширення вітчизняної сировинної бази лікарських рослин і створення на їхній основі нових лікарських засобів.

Исследование фенольных соединений листьев нефармакопейных видов рода *Salvia* флоры Украины

М. М. Мыга, О. Н. Кошовой, Т. В. Ильина, Н. В. Бородина, М. И. Скибицкая

Поиск новых источников биологически активных веществ фенольной природы – актуальная задача современной фармацевтической отрасли для расширения отечественной сырьевой базы лекарственных растений и создания новых лекарственных средств на их основе.

Цель работы – изучение состава фенольных соединений трех нефармакопейных видов рода Шалфей: *S. grandiflora*, *S. pratensis* и *S. verticillata* – по сравнению с *S. officinalis* для установления перспективы использования в фармацевтической и медицинской практике.

Материалы и методы. Определение качественного состава и количественного содержания фенольных соединений проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью хроматографа Shimadzu LC20 Prominence. Количественное определение фенольных соединений выполнено спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Evolution 60S (США) при соответствующих длинах волн.

Результаты. Идентифицировали и определили количественное содержание 17 веществ фенольной природы в листьях представителей рода *Salvia*: 6 веществ флавоноидной природы, 3 гидроксикоричные кислоты и 8 производных кофейной кислоты. Установлено, что наибольшее содержание производных гидроксикоричных кислот характерно для листьев *S. grandiflora* (4,49 мг/г, что на 357,62 % больше, чем в фармакопейном виде *S. officinalis* – 1,26 мг/г), наибольшее содержание соединений флавоноидной природы характерно для листьев *S. verticillata* (7,70 мг/г, что на 57,46 % больше, чем в фармакопейном виде *S. officinalis* – 4,89 мг/г) и наибольшее содержание суммы фенольных соединений характерно для листьев *S. verticillata* (9,50 мг/г, что на 37,18 % больше, чем в фармакопейном виде *S. officinalis* – 6,92 мг/г).

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184191>

УДК: 615.322:582.929.4:581.45].074
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184191

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 291–297

Ключові слова: шавлія, флора України, рослин листя, фенольні сполуки.

*E-mail: myhamykhailo@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.07.2019 // Після доопрацювання: 22.08.2019 // Прийнято до друку: 03.09.2019

Выводы. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрическим методом установлено, что наибольшее содержание суммы флавоноидов характерно для листьев *S. verticillata*, гидроксикоричных кислот – для *S. grandiflora*. Наибольшее содержание суммы всех установленных соединений фенольной природы характерно для листьев *S. verticillata*. Это указывает на перспективность использования исследуемых нефармакопейных представителей рода *Salvia* флоры Украины как источника фенольных соединений для расширения отечественной сырьевой базы лекарственных растений и создания на их основе новых лекарственных средств.

Ключевые слова: шалфей, флора Украины, растений листья, фенольные соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 291–297

Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora

M. M. Myha, O. M. Koshovyi, T. V. Ilna, N. V. Borodina, M. I. Skybitska

The search for new sources of biologically active substances of phenolic nature is a topic task of the modern pharmaceutical industry and science to expand the domestic raw material base of medicinal plants and to create new medicines based on them.

The purpose of the research is to study the composition of phenolic compounds of three non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia*: *S. grandiflora*, *S. pratensis* and *S. verticillata*, in comparing with *S. officinalis*, to establish the perspective ones for using in pharmaceutical and medical practice.

Materials and methods. The qualitative composition and quantitative content of phenolic compounds were determined by HPLC using a Shimadzu LC20 Prominence chromatograph. The quantitative determination of phenolic compounds was also performed by the spectrophotometric method on an Evolution 60S spectrophotometer (USA) at the appropriate wavelength.

Results. The quantitative content of 17 phenolic substances in leaves of genus *Salvia* representatives was determined. 6 of those are substances of flavonoid nature, 3 are hydroxycinnamic acids and 8 are derivatives of caffeic acid. It was found that the highest content of hydroxycinnamic acids is characteristic of leaves of *S. grandiflora* (4.49 mg/g, which is 357.62 % higher than in the pharmacopoeial species of *S. officinalis* (1.26 mg/g), the highest content of flavonoid compounds is characteristic of *S. verticillata* leaves (7.70 mg/g, which is 57.46 % more than in the pharmacopoeial species of *S. officinalis* (4.89 mg/g) and the highest content of the sum of phenolic compounds is characteristic of *S. verticillata* leaves (9.50 mg/g, which is 37.18 % more than in the pharmacopoeial species of *S. officinalis* (6.92 mg/g).

Conclusions. HPLC and spectrophotometric methods demonstrate that the highest content of flavonoids is characteristic of leaves of *S. verticillata*, hydroxycinnamic acids – *S. grandiflora*. The highest content of the sum of all detected compounds of phenolic nature is characteristic of *S. verticillata* leaves. This indicates the prospect of using non-pharmacopoeial representatives of the genus *Salvia* from Ukrainian flora as sources of phenolic compounds to expand the domestic raw material base of medicinal plants and to create new medicines based on them.

Key words: *Salvia*, Ukrainian flora, plant leaves, phenolic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 291–297

Рід Шавлія – найбільший в родині *Lamiaceae*. До його складу входять понад 900 видів з усього світу. Більшість представників цього роду багаторічні, ефіроолійні рослини [7,8,10]. Багато видів роду Шавлія є рідними для середземноморського регіону, а деякі види використовують у кулінарії, косметології, традиційній фітотерапії в усьому світі [4,16]. На території країн СНД зростає 79 видів, а в Україні – 21 вид. Шавлія лікарська та шавлія мускатна ввійшли в культуру [10,12]. Хімічний склад інших видів шавлії та можливість їх використання у фармацевтичній, медичній практиці майже не вивчені.

Хемотаксономічне дослідження шавлій флори України вказує на перспективність використання у фармацевтичній промисловості таких видів, як *S. grandiflora*, *S. cernua*, *S. pratensis*, *S. nemorosa*, *S. verticillata* [5].

Представників роду *Salvia* використовують у традиційній медицині для полегшення болю, захисту організму від оксидативного стресу, вільно-радикального ураження, ангіогенезису, під час запальних процесів, при бактеріальних і вірусних інфекціях [6,15,18] тощо. Результати фармакологічних і клінічних досліджень, що здійснені в багатьох країнах Азії (особливо в Китаї та Індії) та Близького Сходу, вказують на перспективність використання представників роду *Salvia* для створення

нових лікарських засобів для полегшення чи лікування серйозних, життєво небезпечних захворювань і станів (депресія, деменція, ожиріння, діабет, вовчак, серцеві та онкологічні захворювання) [13,16,20].

Настій шавлії лікарської традиційно використовують для лікування порушень травлення та кровообігу, бронхітів, кашлю, астми, стенокардії, запалення горла і ротової порожнини, депресії, надмірної пітливості, шкірних і багатьох інших захворювань [3,6,17].

Важливу роль у фармакологічній активності представників роду *Salvia* відіграють біологічно активні речовини фенольної природи. Вони поширені у видах цього роду, для них характерний широкий спектр фармакологічної активності [2,11,17,19]. Тому актуальним завданням сучасної фармацевтичної галузі є пошук нових джерел цього класу біологічно активних речовин для розширення вітчизняної сировинної бази лікарських рослин і створення нових лікарських засобів.

Мета роботи

Вивчити склад фенольних сполук трьох нефармакопейних видів роду Шавлія: *S. grandiflora*, *S. pratensis* і *S. verticillata* – порівняно з *S. officinalis* для встановлення

перспективності їх використання у фармацевтичній і медичній практиці.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз складу біологічно активних речовин (БАР) фенольної природи здійснили в листі *S. officinalis* і трьох нефармакопейних видів: *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata*, – які, за результатами хемотаксономічного дослідження, є перспективними для використання у фармації. Сировину заготовили на базі ботанічного саду Львівського національного університету імені Івана Франка (м. Львів, вул. Черемшини, 44; 79014).

Визначення якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук виконали методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою хроматографа Shimadzu LC20 Prominence в модульній системі, обладнаній чотириканальним насосом LC20AD, термостатом колонок CTO20A, автоматичним пробовідбірником SIL20A, діодно-матричним детектором SPDМ20A і ChemStation LC20 у таких умовах: колонка – Phenomenex Luna C18(2), розмір – 250 мм × 4,6 мм, розмір часток – 5 мкм; температура колонки – 35 °С; довжина хвилі детектування – 330 нм (для гідроксикоричних кислот, глікозидів флавоноїдів), 370 нм (для агліконів флавоноїдів), 280 нм (для дубильних речовин), 340 нм (кумарини); швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв; об'єм проби, який вводили – 5 мкл; рухома фаза – елюент А: 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді, елюент Б: 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Компоненти ідентифікували за часом утримування та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам [9,14].

Кількісне визначення фенольних сполук виконали також спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі Evolution 60S (США) за відповідної довжини хвилі. Вміст суми похідних гідроксикоричних кислот визначали в перерахунку на розмаринову кислоту при 505 нм, вміст суми флавоноїдів – у перерахунку на лютеолін при довжині хвилі 410 нм, вміст суми фенольних сполук – у перерахунку на галову кислоту при 270 нм. Для статистичної вірогідності досліди здійснили не менше ніж 5 разів [1,3].

Визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на розмаринову кислоту

Вихідний розчин. До 0,200 г подрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12), додають 80 мл етанолу (50 %, об/об) Р, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджують, фільтрують. Фільтр обполіскують 10 мл етанолу (50 %, об/об) Р, фільтрат і промивні води об'єднують у мірній колбі та доводять об'єм розчину етанолом (50 %, об/об) Р до 100 мл.

Випробуваний розчин. До 1,0 мл вихідного розчину додають 2 мл 0,5 М розчину хлористоводневої кислоти, 2 мл свіжоприготованого розчину 10 г натрію нітриту Р і 10 г натрію моібдату Р у 100 мл води Р, потім додають 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного Р, доводять об'єм розчину водою Р до 10 мл і перемішують.

Компенсаційний розчин. 1,0 мл вихідного розчину доводять водою Р до 10,0 мл. Оптичну густину (2.2.25) випробуваного розчину вимірюють відразу за довжини хвилі 505 нм [1].

Визначення вмісту флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (лютеолін 7-глюкозид)

Вихідний розчин 1. 0,200 г подрібненої на порошок сировини поміщають у колбу місткістю 200 мл, додають 40 мл етанолу (60 % об/об) Р, нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хв, обережно струшуючи, охолоджують і фільтрують крізь тампон із вати у мірну колбу місткістю 100 мл. Поміщають тампон із вати із залишком сировини у ту саму колбу місткістю 200 мл, додають 40 мл етанолу (60 %, об/об) Р, знову нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хв обережно струшуючи, охолоджують і фільтрують у ту саму мірну колбу місткістю 100 мл. Колбу місткістю 200 мл і фільтр обполіскують етанолом (60 %, об/об) Р, промивну рідину переміщують у ту саму мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм суміші етанолом Р (60 %, об/об) до 100 мл і фільтрують.

Випробуваний розчин. 5,0 мл вихідного розчину 1 поміщають у круглодонну колбу та упарюють насухо під зниженим тиском. Залишок за допомогою 8 мл суміші метанол Р – оцтова кислота безводна Р (10 : 100) переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Круглодонну колбу обполіскують 3 мл суміші метанол Р – оцтова кислота безводна Р (10 : 100) і промивну рідину поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додають 10,0 мл розчину, що містить 25,0 г/л борної кислоти Р, 20,0 г/л щавлевої кислоти Р у мурашиній кислоті безводній Р, і доводять об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25,0 мл.

Компенсаційний розчин 1. 5,0 мл вихідного розчину 1 поміщають у круглодонну колбу та упарюють насухо під зниженим тиском. Залишок за допомогою 8 мл суміші метанол Р – оцтова кислота безводна Р (10 : 100) переміщують у мірну колбу місткістю 25 мл. Круглодонну колбу обполіскують 3 мл суміші метанол Р – оцтова кислота безводна Р (10 : 100), промивну рідину поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додають 10,0 мл мурашиної кислоти безводної Р і доводять об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25,0 мл.

Вихідний розчин 2. 0,015 г (точна наважка) ФСЗДФУ лютеолін 7-глюкозиду або 0,010 г (точна наважка) ФСЗДФУ лютеоліну поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 70 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл вихідного розчину 2 переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10,0 мл розчину, що містить 25,0 г/л борної кислоти Р, 20,0 г/л щавлевої кислоти Р у мурашиній кислоті безводній Р, доводять об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25,0 мл.

Таблиця 1. Склад фенольних сполук листя досліджуваних видів роду *Salvia* флори України

№ з/п	Речовина	Час утрим., хв	Кількісний вміст, мг/г сировини			
			<i>S. officinalis</i>	<i>S. grandiflora</i>	<i>S. pratensis</i>	<i>S. verticillata</i>
Флавоноїди						
1	Рутин	30,9–31,0	1,10	0,00	0,00	0,00
2	Апігенін-7-глюкозид	36,0–36,4	0,41	0,38	0,36	3,77
3	Лютеолін	47,0	0,41	0,11	0,09	0,01
4	Апігенін	52,3–52,4	0,00	0,19	0,07	0,45
5	Лютеолін-7-глюкозид ~	33,1	2,75	0,20	0,06	3,24
6	Катехін	19,4	0,22	0,18	0,10	0,23
	Загальний вміст флавоноїдів		4,90	1,06	0,68	7,70
Гідроксикоричні кислоти						
7	Хлорогенова кислота	20,0–20,4	0,04	0,04	0,01	0,01
8	Кавова кислота	21,8–22,0	0,20	0,19	0,15	0,24
9	Розмаринова кислота	37,8–38,2	1,02	4,26	0,56	0,46
	Загальний вміст гідроксикоричних кислот		1,26	4,49	0,72	0,71
Похідні кавової кислоти						
10	Літоспермова кислота ~	38,4	0,34	0,00	0,17	0,00
11	Сальвіанолова кислота G	17,70	0,00	0,00	0,00	0,10
12	Сальвіанолова кислота F	23,1	0,03	0,00	0,39	0,00
13	Сальвіанолова кислота E	24,9	0,00	0,00	0,09	0,003
14	Сальвіанолова кислота D	29,2	0,00	0,00	0,00	0,77
15	Сальвіанолова кислота C	30,1	0,03	0,00	0,30	0,00
16	Сальвіанолова кислота B	47,7	0,31	0,14	0,00	0,23
17	Сальвіанолова кислота A	56,1	0,06	0,00	0,03	0,00
	Загальний вміст сальвіанолових кислот		0,77	0,14	0,97	1,09
	Загальний вміст фенольних сполук		6,92	5,69	2,37	9,50

Компенсаційний розчин 2. 1,0 мл вихідного розчину 2 переміщують у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10,0 мл мурашиної кислоти безводної Р і доводять об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25,0 мл. Оптичну густину випробуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 410 нм щодо компенсаційного розчину 1. Паралельно вимірюють оптичну густину розчину порівняння щодо компенсаційного розчину 2 [1].

Визначення вмісту суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту

0,1 г екстракту вносили в мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводили об'єм 40 % етиловим спиртом до мітки та перемішували. 1,0 мл розчину вносили в мірну колбу на 25 мл і доводили тим самим розчинником до мітки. Вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі Evolution 60S при довжині хвилі 270 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували 40 % спирт етиловий [2,3].

Результати та їх обговорення

Методом високоефективної рідинної хроматографії ідентифікували та визначили кількісний вміст 17 речовин фенольної природи в листі представників роду *Salvia*: 6 речовин флавоноїдної природи, 3 гідроксикоричні кислоти та 8 похідних кавової кислоти.

Результати дослідження фенольного складу листя видів, що досліджували, наведені в таблиці 1.

У листі *S. officinalis* ідентифікували 13 речовин фенольної природи: 5 флавоноїдів (рутин, апігенін-7-глюкозид, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, кавова, розмаринова), 5 похідних кавової кислоти (літоспермова кислота, сальвіанолова кислота F, сальвіанолова кислота C, сальвіанолова кислота B, сальвіанолова кислота A).

Домінували рутин, апігенін-7-глюкозид, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, розмаринова, літоспермова та сальвіанолова B кислоти.

Таблиця 2. Кількісний вміст фенольних сполук листя досліджуваних видів роду *Salvia* флори України

Група БАР і використаний метод	Кількісний вміст, % у сухій сировині			
	<i>S. officinalis</i>	<i>S. grandiflora</i>	<i>S. pratensis</i>	<i>S. verticillata</i>
Похідні гідроксикоричних кислот				
Спектрофотометричний метод у перерахунку на розмаринову кислоту	0,76 ± 0,04	2,29 ± 0,06	0,45 ± 0,03	0,26 ± 0,02
Флавоноїди				
Спектрофотометричний метод у перерахунку на лутеолін	1,11 ± 0,03	0,75 ± 0,04	0,82 ± 0,02	1,78 ± 0,05
Сума фенольних сполук				
Спектрофотометричний метод у перерахунку на галову кислоту	2,11 ± 0,05	1,97 ± 0,03	1,23 ± 0,05	3,21 ± 0,02

У листі *S. grandiflora* ідентифікували 9 речовин фенольної природи: 5 флавоноїдів (апигенін-7-глюкозид, лутеолін, апигенін, лутеолін-7-глюкозид, катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, каваова, розмаринова), 1 похідне каваової кислоти (сальвіанолова кислота В). Домінували апигенін-7-глюкозид і розмаринова кислота.

У листі *S. pratensis* ідентифікували 14 речовин фенольної природи: 5 флавоноїдів (апигенін-7-глюкозид, лутеолін, апигенін, лутеолін-7-глюкозид, катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, каваова, розмаринова), 6 похідних каваової кислоти (літоспермова кислота, сальвіанолова кислота G, сальвіанолова кислота F, сальвіанолова кислота E, сальвіанолова кислота C, сальвіанолова кислота A). Домінували апигенін-7-глюкозид, розмаринова, сальвіанолова F та сальвіанолова C кислоти.

У листі *S. verticillata* ідентифікували 12 речовин фенольної природи: 5 флавоноїдів (апигенін-7-глюкозид, лутеолін, апигенін, лутеолін-7-глюкозид, катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, каваова, розмаринова), 4 похідних каваової кислоти (сальвіанолова кислота G, сальвіанолова кислота E, сальвіанолова кислота D, сальвіанолова кислота B). Домінували апигенін-7-глюкозид, апигенін, лутеолін-7-глюкозид, розмаринова та сальвіанолова D кислоти.

Загальний вміст флавоноїдів найбільший у листі *S. verticillata* та становить 7,70 мг/г, що на 57,46 % (в 1,57 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (4,89 мг/г). Загальний вміст гідроксикоричних кислот найбільший у листі *S. grandiflora* та становить 4,49 мг/г, що на 357,62 % (в 3,57 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (1,2555 мг/г). Загальний вміст похідних каваової кислоти найбільший у листі *Salvia verticillata* (1,0923 мг/г) і *Salvia pratensis* (0,97 мг/г), що на 41,01 % (в 1,41 раза) та 25,01 % (в 1,25 раза) відповідно більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (0,77 мг/г). Найбільший вміст суми всіх виявлених сполук фенольної природи характерний для листя *S. verticillata* та становить 9,50 мг/г, що на 37,18 % (в 1,37 раза) більше, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis* (6,92 мг/г).

Спектрофотометричним методом встановили кількісний вміст сполук фенольної природи: похідних гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і суми фенольних сполук (табл. 2).

У результаті спектрофотометричного вивчення вмісту фенольних сполук у листі нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України встановили: найбільший вміст похідних гідроксикоричних кислот характерний для листя *S. grandiflora*, найбільший вміст сполук флавоноїдної природи та загальний вміст фенольних сполук – для листя *S. verticillata*.

Висновки

1. У результаті досліджень фенольного складу листя шавлії флори України ідентифікували та встановили кількісний вміст 17 речовин: 6 речовин флавоноїдної природи, 3 гідроксикоричні кислоти та 8 похідних каваової кислоти. Речовинами, які домінують, у досліджуваних видах були рутин, лутеолін, апигенін та їхні похідні, розмаринова, літоспермова та сальвіанолові кислоти.

2. Методом високоефективної рідинної хроматографії та спектрофотометричним методом визначили, що найбільший вміст суми флавоноїдів характерний для листя *S. verticillata*, гідроксикоричних кислот – для *S. grandiflora*. Найбільший вміст суми фенольних сполук характерний для листя *S. verticillata*. Це вказує на перспективність використання нефармакопейних представників роду *Salvia* флори України як джерела фенольних сполук для розширення вітчизняної сировинної бази лікарських рослин і створення на їхній основі нових лікарських засобів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Мига М. М., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0748-9358

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

ORCID ID: 0000-0001-9545-8548

Ільїна Т. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3728-9752

Бородіна Н. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1217-7420

Скибіцька М. І., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, провідний спеціаліст, Ботанічний сад Львівського національного університету імені Івана Франка, Україна.

Сведения об авторах:

Мыга М. М., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

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

Ильина Т. В., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Бородина Н. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Скибицкая М. И., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, ведущий специалист, Ботанический сад Львовского национального университета имени Ивана Франко, Украина.

Information about authors:

Myha M. M., Postgraduate Student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

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

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

Borodina N. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Skybitska M. I., PhD, Senior Researcher, Botanical Garden of the National University of Lviv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- [2] Дослідження фенольних сполук листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий, Є. О. Передерій, А. М. Ковальова, А. М. Комісаренко. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 1. С. 17-19.
- [3] Исследование химического состава и фармакологической активности экстрактов, полученных при комплексной переработке листьев шалфея лекарственного / О. Н. Кошевой, Г. В. Вовк, Э. Ю. Ахмедов, А. Н. Комисаренко. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2015. № 1. С. 30-34.
- [4] Кошовий О. М. Терпеноїдний склад листя деяких представників підроду *Scalarea* роду *Salvia*. *Біофармацевтичний журнал*. 2012. № 1-2. С. 77-81.
- [5] Кошовий О. М. Сучасні підходи до створення лікарських засобів на основі рослин родів *Евкалипт* та *Шавлія*: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02 / НФаУ. Харків, 2013. 41 с.
- [6] Лікарські рослини : енциклопедичний довідник. / редкол.: А. М. Гродзінський (відпов. ред.) та ін. Київ : Вид. «Українська енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український вир.-ком. центр «Олімп», 1992. 544 с.
- [7] Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hippuridaceae-Lobeliaceae : в 9 т. : справочное издание / Отв. ред. П. Д. Соколов. Т. 6 : СПб. : Наука, 1991. 200 с.
- [8] Терпеноїдний склад листя деяких видів шавлії України. / О. М. Кошовий, Б. А. Виноградов, А. М. Ковальова, А. М. Комісаренко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 2. С. 13-18.
- [9] Фенольний склад листя деяких видів шавлії України / О. М. Кошовий, Г. П. Зайцев, А. М. Ковальова, А. М. Комісаренко. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, Кн. 4. С. 305-310.
- [10] Шалфей – *Salvia*. Флора СССР : в 30 т. / Под ред. В. Л. Комарова. Т. 21 : М. : Л. : Изд-во АН СССР, 1954. С. 244-374.

- [11] Two flavones from *Salvia leriifolia* / S. A. Ayatollahi, A. Shojaii, F. Kobarfard, M. Mohammadzadeh, M. I. Choudhary. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2009. Vol. 8. Issue 3. P. 179-184.
- [12] Influence of harvesting time on the yield and chemical composition of sage (*Salvia officinalis* L.) / R. Baranauskienė, E. Dambrauskienė, P. R. Venskutonis, P. Viskelis. *Foodbiol.* 2011. P. 104-109.
- [13] Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid / D. Baricevic et al. *J Ethnopharmacol.* 2001. Vol. 75. Issue 2-3. P. 125-132. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00396-2
- [14] Antioxidant, anti-inflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species / G. Kamatou, A. Viljoen, P. Steenkamp. *Planta Medica*. 2010. Vol. 76. Issue 12. P. 160. doi: 10.1055/s-0030-1264458
- [15] Antidiarrheal and antispasmodic activities of *Salvia officinalis* are mediated through activation of K⁺ channels / A. Khan, N. Rehman, K. Alkharfy, A. Gilani. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2011. Vol. 6. Issue 2. P. 111-116. doi: 10.3329/bjpp.v6i2.9156
- [16] Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (*salvia*) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer / M. Hamidpour, R. Hamidpour, S. Hamidpour, M. Shahlari. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2014. Vol. 4. Issue 2. P. 82-88. doi: 10.4103/2225-4110.130373
- [17] Alpha-amylase inhibitory activities of six *salvia* species / B. Nickavar, L. Abolhasani, H. Izadpanah. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2008. Vol. 7. Issue 4. P. 297-303. doi: 10.22037/IJPR.2010.779
- [18] Antimicrobial activity of essential oil of *Salvia officinalis* L. collected in Syria / K. Rami, Z. G. Li. *African Journal of Biotechnology*. 2011. Vol. 10. Issue 42. P. 8397-8402. doi: 10.5897/AJB10.2615
- [19] Antioxidant capacity and polyphenolic composition as quality indicators for aqueous infusions of *Salvia officinalis* L. (sage tea) / S. G. Walch, L. N. Tinzoh, B. F. Zimmermann, W. Stühlinger, D. W. Lachenmeier. *Front. Pharmacol.* 2011. Vol. 2. Issue 79. doi: 10.3389/fphar.2011.00079
- [20] Effect of sage extract (*Salvia officinalis*) on growth performance, blood parameters, oxidative stress and DNA damage in partridges / S. Yurtseven, M. Çetin, T. Şengül, B. Söğüt. *South African Journal of Animal Science*. 2008. Vol. 38. Issue 2. P. 145-152.

References

- [1] (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. Vol. 1. P. 1128. [in Ukrainian].
- [2] Koshovyi, O. M., Perederii, Ye. O., Kovalyova, A. M., & Komisarenko, A. M. (2010). Doslidzhennia fenolnykh spolk lystia shavlii likarskoi [Study of *salvia officinalis* leaves phenol compounds]. *Pharmaceutical review*, 1, 17-19. [in Ukrainian].
- [3] Koshevoj, O. N., Vovk, G. V., Akhmedov, Je. Ju., & Komisarenko, A. N. (2015). Issledovanie himicheskogo sostava i farmakologicheskoy aktivnosti jekstraktov, poluchennyh pri kompleksnoj pererabotke listev shalfeja lekarstvennogo [The study of the chemical composition and pharmacological activity of *salvia officinalis* leaves extracts getting by complex processing]. *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 1, 30-34. [in Russian].
- [4] Koshovyi, O. M. (2012). Terpenoidnyi sklad lystia deiakykh predstavnykiv pidrodu *Scalarea* rodu *Salvia* [Terpenoids composition of leaves of some representatives of *scalarea* of genus *salvia*]. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 1-2, 77-81. [in Ukrainian].
- [5] Koshovyi, O. M. (2013). *Suchasni pidkhody do stvorennia likarskykh zasobiv na osnovi rosllyn rodiv Evkalipt ta Shavliia*. (Avtoref. dis... kand. med. nauk). [Contemporary approaches to the new remedies on the basis of the plants from *Eucalyptus* and *Salvia* genera creation]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [6] Hrodzinskiy, A. M. (Ed) (1992). *Likarski roslyny: entsyklopedychnyi dovidnyk [Medicinal plants: encyclopedic reference book]*. Kyiv: Vyd. «Ukrainska entsyklopediia» im. M. P. Bazhana, Ukrainskyi vyr.-kom. tsentr «Olimp». [in Ukrainian].
- [7] Sokolov, P. D. (Ed) (1991). *Rastitelnye resursy SSSR: Cvetkovye rastenija, ih himicheskij sostav, ispolzovanie; Semejstva Hippuridaceae-Lobeliaceae [Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition and use; Hippuridaceae-Lobeliaceae Families]*. St. Petersburg. 6. [in Russian].
- [8] Koshovyi, O. M., Vynohradov, B. A., Kovalova, A. M., & Komisarenko, A. M. (2012). Terpenoidnyi sklad lystia deiakykh vydiv shavlii Ukrainy [Terpenoid composition of leaves of some sage species in Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 13-18. [in Ukrainian].

- [9] Koshovyi, O. M., Zaitsev, H. P., Kovalova, A. M., & Komisarenko, A. M. (2012). Fenolnyi sklad lystia deiakykh vydiv shavlii Ukrainy [Phenolic composition of leaves of some sage species of Ukraine]. *Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk*, 21(4), 305-310. [in Ukrainian].
- [10] Komarov, V. L. (Ed.). (1954). *Shalfei – Salvia. Flora SSSR [Sage-Salvia. Flora of the USSR]*. Leningrad, 21, 244-374.
- [11] Ayatollahi, S. A., Shojaii, A., Kobarfard, F., Mohammadzadeh, M., & Choudhary, M. I. (2009). Two flavones from *Salvia leriæfolia*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 8(3), 179-184.
- [12] Barauskiene, R., Dambrauskiene, E., Venskutonis, P., & Viskelis, P. (2011). Influence of harvesting time on the yield and chemical composition of sage (*Salvia officinalis* L.) *Foodbalt*. 104-109.
- [13] Baricevic, D., Sosa, S., Della Loggia, R., Tubaro, A., Simonovska, B., Krasna, A., & Zupancic, A. (2001). Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *Journal Of Ethnopharmacology*, 75(2-3), 125-132. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00396-2
- [14] Kamatou, G., Viljoen, A., & Steenkamp, P. (2010). Antioxidant, anti-inflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species. *Planta Medica*, 76(12). doi: 10.1055/s-0030-1264458
- [15] Khan, A., Rehman, N., AlKharfy, K., & Gilani, A. (2011). Antidiarrheal and antispasmodic activities of *Salvia officinalis* are mediated through activation of K⁺ channels. *Bangladesh Journal Of Pharmacology*, 6(2), 111-116. doi: 10.3329/bjp.v6i2.9156
- [16] Hamidpour, M., Hamidpour, R., Hamidpour, S., & Shahlari, M. (2014). Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (*salvia*) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer. *Journal of traditional and complementary medicine*, 4(2), 82-88. doi: 10.4103/2225-4110.130373
- [17] Nickavar, B., Abolhasani, L., & Izadpanah, H. (2008). Alpha-amylase inhibitory activities of six *salvia* species. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 7(4), 297-303. doi: 10.22037/IJPR.2010.779
- [18] Rami, K., & Li, Z. G. (2011). Antimicrobial activity of essential oil of *Salvia officinalis* L. collected in Syria. *African Journal of Biotechnology*, 10(42), 8397-8402. doi: 10.5897/AJB10.2615
- [19] Walch, S. G., Tinzoh, L. N., Zimmermann, B. F., Stühlinger, W., & Lachenmeier D. W. (2011). Antioxidant capacity and polyphenolic composition as quality indicators for aqueous infusions of *Salvia officinalis* L. (sage tea). *Front. Pharmacol.* 2(79). doi: 10.3389/fphar.2011.00079
- [20] Yurtseven, S., Çetin, M., Şengül, T., & Söğüt B. (2008). Effect of sage extract (*Salvia officinalis*) on growth performance, blood parameters, oxidative stress and DNA damage in partridges. *South African Journal of Animal Science*, 38(2), 145-152.



Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.)

І. М. Івасюк^{C,D,E}, С. М. Марчишин^{A,F}, Л. І. Будняк^{B,C,D}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

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

Смикавець їстівний (сіль їстівна, чуха, земляний мигдаль, тигрові горішки) – *Cyperus esculentus* L. з родини осокові (*Cyperaceae*) сьогодні належить до нових рослинних ресурсів харчування, які використовуються людством. Цей вид згодом може конкурувати з традиційними олійними культурами. В Україні культура чухи відома з початку XX ст.

Мета роботи – вивчення морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного, що запропонована відділом нових культур НБС НАН України імені М. М. Гришка, та встановлення її основних діагностичних ознак.

Матеріали та методи. Мікропрепарати виготовляли з листків чухи, фіксованих у суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1), і досліджували загальноприйнятими методами з використанням мікроскопа Item: PB-2610. Фотофіксацію результатів здійснювали фотокамерою Samsung PL50.

Результати. Під час мікроскопічних досліджень рослинної сировини звертали увагу на морфологічну будову стебла, листка, структуру клітин епідерміса, тип листяної пластинки, наявність, кількість і тип продихів.

Висновки. Дослідили морфолого-анатомічну будову трави смикавця їстівного (чухи). Основними морфологічними ознаками є тригранне стебло, лінійної будови, сидячі, з півхвою та паралельними жилками, без язичка й опушення, тонкі, цілокраї листки. Генеративні пагони утворюються зрідка. Основні діагностичні анатомічні ознаки листка смикавця їстівного: листяна пластинка білатерального типу, гіпостоматична, фістукоїдна. Верхня (вентральна) епідерма листка рослини крупноклітинна без продихів, нижня (дорсальна) дрібноклітинна з продихами; продихи тетрацитного типу; мезофіл слабо диференційований, чималу площу займають великі простори тонкостінної аеренхіми; в субепідермальних шарах спостерігаються численні ідіобласти з коричнево-помаранчевим вмістом; серед базисних клітин верхньої епідерми розміщені групи з 6 моторних прозорих, значно вакуолізованих або мертвих, позбавлених хлоропластів клітин, які містять воду, іноді включають дрібні кубічні кристали кальцій оксалату; провідні пучки жилки листка колатерального типу, центральний більший за бічні, бічні пучки різняться за розмірами, розміщені під верхньою епідермою та у стовпчастих ділянках паренхіми.

Исследование морфолого-анатомического строения травы чухи (*Cyperus esculentus* L.)

И. Н. Ивасюк, С. М. Марчишин, Л. И. Будняк

Чуха (силь съедобная, земляной миндаль, тигровые орешки) – *Cyperus esculentus* L. из семьи осоковые (*Cyperaceae*) сегодня принадлежит к новым растительным ресурсам питания, используемых человечеством. Данный вид со временем может составить конкуренцию традиционным масличным культурам. В Украине культура чухи известна с начала XX века.

Цель работы – изучение морфолого-анатомического строения травы чухи, предложенной отделом новых культур НБС НАН Украины имени Н. Н. Гришко, и определение ее основных диагностических признаков.

Материалы и методы. Микропрепараты изготавливали из листьев чухи, фиксированных в смеси спирт-глицерин-вода (1:1:1), и исследовали общепринятыми методами с использованием микроскопа Item: PB-2610. Фотофиксацию результатов осуществляли фотокамерой Samsung PL50.

Результаты. В ходе микроскопических исследований растительного сырья обращали внимание на морфологическое строение стебля, листа, структуру клеток эпидермиса, тип листовой пластинки, наличие, количество и тип устьиц.

Выводы. Исследовали морфолого-анатомическое строение травы чухи (силь съедобная). Главные морфологические признаки: стебель трехгранный, линейного строения, сидячий, с влагалищем и параллельными жилками, без язычка и опушки, тонкие, цельнокрайние листья. Генеративные побеги образуются редко. Главные диагностические анатомические признаки листа чухи: листовая пластинка билатерального типа, гипостоматическая, фистукоидная. Верхняя (вентральная) эпидерма листа растения

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184197>

УДК: 581.4:582.543

DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184197

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 298–303

Ключові слова: смикавець їстівний, мікроскопія, будова рослин.

*E-mail: Svitlanafarm@ukr.net

Надійшла до редакції: 27.06.2019 // Після доопрацювання: 19.08.2019 // Прийнято до друку: 03.09.2019

крупноклеточная без устьиц, нижняя (дорсальная) – мелкоклеточная с устьицами; устьица тетрацитного типа; мезофилл слабо дифференцированный, значительную площадь занимают большие пространства тонкостенной аэренхимы; в субэпидермальных слоях отмечены многочисленные идиобласты с коричневато-оранжевым содержимым; среди базисных клеток верхней эпидермы размещены группы по 6 моторных прозрачных, значительно вакуолизированных или мертвых, лишенных хлоропластов клеток, которые содержат воду, иногда включают мелкие кубические кристаллы кальций оксалата; проводящие пучки жилки листа коллатерального типа, центральный больше боковых, боковые пучки различаются по размерам, размещенные под верхней эпидермой и в столбчатых участках паренхимы.

Ключевые слова: чуха, микроскопия, строение растений.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 298–303

Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)

I. M. Ivasiuk, S. M. Marchyshyn, L. I. Budniak

Cyperus esculentus (edible galingale, chufa, earth almond, tiger nutsedge) – *Cyperus esculentus* L. of the sedge family (*Cyperaceae*) today belongs to the new plant food resources used by mankind. This species can compete with traditional oilseed. In Ukraine, the Chufa culture has been known since the beginning of the XX century.

The aim of the work is to study of the morphological and anatomical structure of the herb of the cyperus esculentus, suggested by the Department of New Cultures of the National Botanical Garden of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine named after M. M. Hryshko, and establishing its main diagnostic features.

Materials and methods. The micronutrients were made of the chufa leaves fixed in a mixture of alcohol-glycerol-water (1:1:1) and investigated by conventional methods using Itern: PB-2610 microscope; the photo results were taken with a Samsung PL50 camera.

Results. During microscopic studies of plant material, attention was paid to the morphological structure of the stem, leaf, epidermal cell structure, type of leaf blade, presence, number and type of stomata.

Conclusions. The morphological and anatomical structure of the herb of the cyperus esculentus (chufa) was investigated. The main morphological features are triangular stem, linear structure, sessile, with vagina and parallel veins, without lingula and pubescence, thin, entire leaves. Generative shoots are occasionally formed. The main diagnostic anatomical features of the leaf of cyperus esculentus: bilaterally type leaf blade, hypostatic, fistucid. The upper (ventral) epidermis of a leaf of a plant is large-cell without stomata, the lower (dorsal) – small-celled with stomata; tetracitic type stomata; mesophyll is poorly differentiated, a large area is occupied by large expanses of thin-walled halo; in subepidermal layers numerous idioblasts with brownish-orange content are observed; among the base cells of the upper epidermis are groups of 6 motor transparent, substantially vacuolated or dead, devoid of chloroplasts, cells containing water, sometimes including small cubic crystals of calcium oxalate; conductive fascicle of collateral leaf vein, central larger than lateral, lateral fascicle varying in size, located below the upper epidermis and in the columnar regions of the parenchyma.

Key words: *Cyperus esculentus* L., microscopy, plant structures.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 298–303

Смикавець їстівний (сіль їстівна, чуха, земляний мигдаль, тигрові горішки) – *Cyperus esculentus* L. з родини осокові (*Cyperaceae*) належить до нових рослинних ресурсів харчування, які використовуються людством. Цей вид згодом може конкурувати з традиційними олійними культурами. Батьківщина чухи – Північна Африка і Середземномор'я. Нині чуху вирощують в Іспанії, Італії [1], Угорщині, Північній Африці, Південній Америці США, РФ, на Закавказзі, у Центральній Азії, де її вважають доволі перспективною культурою, оскільки вона має величезні харчові та кормові можливості. В Україні культура чухи відома з початку ХХ ст. [2–4].

Вирощують рослини переважно для отримання бульб (бульбочок), що мають приємний солодкий смак і високу поживність. Їх застосовують як корм для тварин, вони є сировиною для виробництва кави, какао, шоколаду, хліба, цукерок, олії [5,6], сурогату мигдалю, цукру, крохмалю [7]. Бульби містять 15–36 % жирної олії (ліпідів), до складу якої входить 18 % насичених (переважно пальмітинова та стеаринова) і 82 % ненасичених (переважно олеїнова і ліноленова) жирних кислот, 20–35 % крохмалю, 12–28 % цукрів, 5–9 % білка, до 24 % клітковини, а

також ферменти, вітаміни А, Е та мікроелементи (магній, кальцій, ферум, фосфор) [1,7–9]. Бульби використовують у медичній практиці для лікування та профілактики гіпертонії, цукрового діабету, метеоризму, дизентерії, астенії, стресових станів, варикозів, СНДу тощо [1,7,8,10,11]. Листя чухи використовують для виготовлення циновок, паперу, ізоляційного матеріалу [2,3].

Смикавець їстівний – багаторічна трав'яниста рослина з численними довгими плагіотропними кореневищами, столонами та бульбочками. Росте як щільний куш (*рис. 1*) діаметром 30–50 см, заввишки 50–80 см на берегах водоймищ, на болотистих та інших сирих місцях, а також як бур'ян серед поливних культур. Стебло трав'янисте, тригранне, завтовшки 5–10 мм, при основі з листовою розеткою, яку складає 200 і більше листяних пучків. Кожен пучок формується від периферії до центру та складається з 3–11 листків.

Листя (*рис. 1*) сидяче, з піхвою та паралельними жилками, без язичка та опушення. Листяна пластинка довгаста (50–72 см), вузька (5–10 мм), по довжині має жолобчастий згин, особливо в листках, що біля основи стебла. Піхва видовжена, замкнена, щільно охоплює стебло. Низові



Рис. 1. Надземні органи смикавця їстівного: **1:** прикоренева розетка листків; **2:** пучки листків прикореневої розетки; **3:** зонтикоподібне суцвіття колосків із приквітками; **4:** тригранне стебло.

листки здатні швидко відмирати. Розміщення листя, їхня кількість і кут відхилення від стебла можуть змінюватися залежно від фази розвитку та умов зростання.

Генеративні пагони, що утворюються зрідка, несуть дрібні, двостатеві квітки без оцвітини. Квітки сидять у пазухах численних криючих лускоподібних приквіток-брактей, розміщених у 2 ряди один проти одного, завдяки чому колоски дворядні. Брактії золотаво-жовті, довгасто-лінійні, плоскі, загострені. Колоски зібрані у складне, нерівно променисте зонтикоподібне суцвіття (рис. 1). Промені різних порядків сягають 1–10 см. При основі суцвіття – 3 видовжені криючі листки, з яких один перевищує суцвіття, а 2 – коротші за нього. У квітках 3 тичинки, пилкові зерна типу *Cyperaceae*, триклітинні. Гінецей ценокарпний, із 3, рідше 2 зрослих плодолистків. Стовпчики довгі, ниткоподібні, неопушені, а приймочки пір'ясті. Зав'язь верхня, одногніздна, з одним базальним анатропним насінним зародком і двома інтегументами. Ендосперм нуклеарний, тапетум секреторний.

Плоди – горішки – червонувато-бурі, блискучі, більшість тригранні, насінина відділена від перикарпію.

Cyperus esculentus є тепло-, світло- і вологолюбивою рослиною.

Мета роботи

Вивчення морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного, що запропонована відділом нових культур НБС НАН України імені М. М. Гришка, та встановлення її основних діагностичних ознак.

Матеріали і методи дослідження

Мікропрепарати виготовляли з листків чучи, фіксованих у суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1) [12,13] та досліджували загальноприйнятими методами з використанням мікроскопа Item: PB-2610. Фотофіксацію результатів здійснювали фотокамерою Samsung PL50.

Результати та їх обговорення

Морфологічна будова. Частини листків і стебел. Листки сидять, з піхвою, з паралельним жилкуванням, без язичка, лінійні, тонкі, цілокраї, по довжині з жолобчастим згином, завширшки 3–10 мм, плоскі. Опушеність відсутня. Стебла тригранні, завтовшки 5–10 мм. Колір трави зелений. Запаху немає, смак – солодкувато-гіркуватий.

Анатомічна будова. Листяна пластинка за типом будови білатеральна, гіпостоматична, фістукідна. Дорзовентральний гіпостоматичний тип визначається відмінністю в будові крупноклітинної епідерми без продихів, що вкриває освітлений верхній, адаксіальний (вентральний) бік, від будови нижньої дрібноклітинної епідерми з продихами, що на нижньому, затемненому абаксіальному (дорсальному) боці. Щодо мезофілу, то він слабо диференційований, чималу площу становлять великі простори між клітинами тонкостінної аеренхіми (рис. 2). Під верхньою епідермою наявні невеликі ділянки ізодіаметричних, малих за розміром хлорофілоносних клітин. З обох боків у субепідермальних шарах наявні численні ідіобласти з коричнево-помаранчевим вмістом. За формою на поперечних зрізах вони округлі (рис. 2, 3), з поверхні пластинки та в поздовжньому перерізі – паренхімні або більш чи менш видовжені (рис. 4).

У місці поздовжнього згину листяної пластинки супроти центральної жилки, що у виступаючій клином нижній частині листка, серед базисних клітин верхньої епідерми розміщені групи з 6 моторних, або скоротливих клітин. Вони прозорі, значно вакуолізовані або мертві, позбавлені хлоропластів, містять воду, іноді включають дрібні кубічні кристали кальцій оксалату (рис. 2). З поверхні їхній тяж виглядає як смужка. Радіальні стінки тонкі, а зовнішні оболонки потовщені, з потужним шаром кутикули. На поперечному зрізі (рис. 2) можна бачити, що моторні клітини бульбашкоподібні, більші за базисні, розміщені віялоподібно, оскільки серединні клітини розширені донизу та перевищують за розмірами бічні.

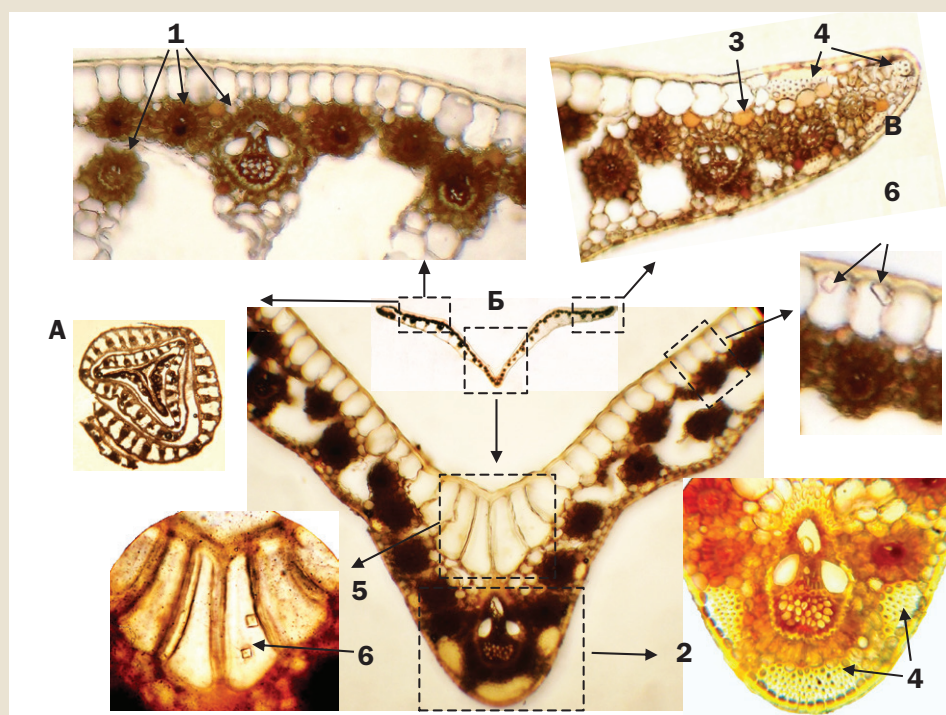


Рис. 2. Поперечні зрізи листяної пластинки та їхні фрагменти:

А: зріз через пучок листків;

Б: загальна форма пластинки;

В: край листка.

1: бічні жилки різного розміру безпосередньо під верхньою епідермою та серед аеренхіми;
2: центральний пучок;
3: пігментовані клітини;
4: склеренхімні волокна;
5: моторні клітини;
6: кристали кальцій оксалату.

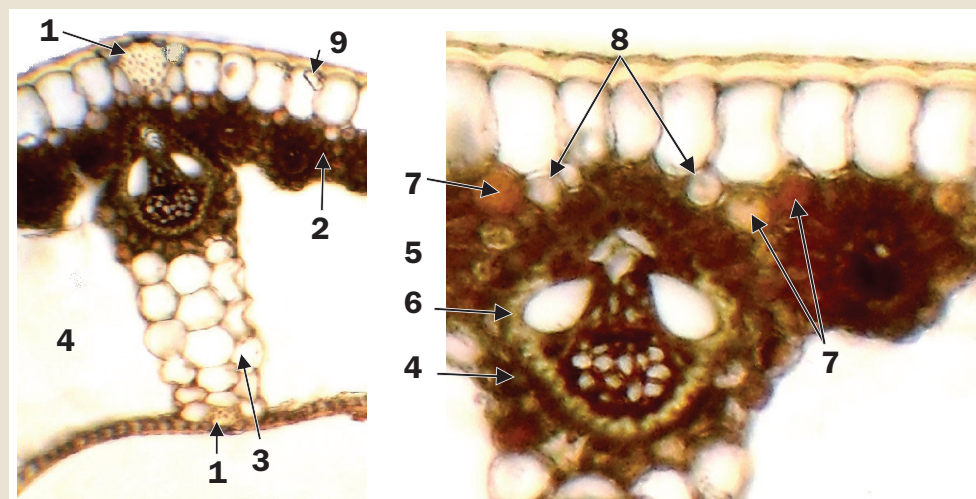


Рис. 3. Фрагменти поперечних зрізів частини листяної пластинки, розміщеної більш чи менш горизонтально:

1: склеренхімні волокна;
2: хлоренхіма;
3: аеренхіма;
4: порожнини;
5: склеренхімна обкладка пучка;
6: паренхімна обкладка пучка;
7: пігментовані ідіобласти;
8: клітини з олією;
9: кристали кальцій оксалату.

На близькість будови листяної пластинки до фістукідоного типу вказує наявність навколо колатеральних провідних пучків жилок добре розвинутої внутрішньої, зазвичай одношарової, склеренхімної обкладки та недостатньо чітко диференційованої зовнішньої паренхімної обкладки (рис. 2). Часто серед клітин паренхімної обкладки та поряд з нею знаходяться клітини з жовто-коричневим секретом (рис. 2, 3) й олією (рис. 3). Центральний провідний пучок, що знаходиться на згині пластинки (рис. 2.1), більший за бічні, укріплений не тільки склеренхімною обкладкою, але й трьома тяжами склеренхімних волокон. Бічні пучки трохи різняться за розмірами, розміщені під верхньою епідермою та у стовпчастих ділянках паренхіми. Це масиви тонкостінних клітин, що сполучають вентральний і дорзальний боки

та відокремлені широкими порожнинами (рис. 2, 3). У складі ксилеми колатеральних пучків найвиразніші 2 судини великого діаметра з драбинчастою або простою перфорацією, а також порожнина, що заповнена повітрям, залишками порушених вузьких судин. У незначній кількості наявні тонкі трахеїди.

Флоема пучків представлена ділянкою доволі широких ситоподібних трубок із клітинами-супутницями. Тяжі склеренхіми, що армують пластинку, знаходяться у верхній епідермі, під нею, а також утворюються серед клітин тонкої нижньої епідерми під пучками або під ділянками аеренхіми (рис. 2, 3).

Клітини епідерми мають злегка стовщені бічні оболонки, мінералізовані кремнеземом. Зовнішня оболонка основної маси епідермальних клітин із товстим шаром

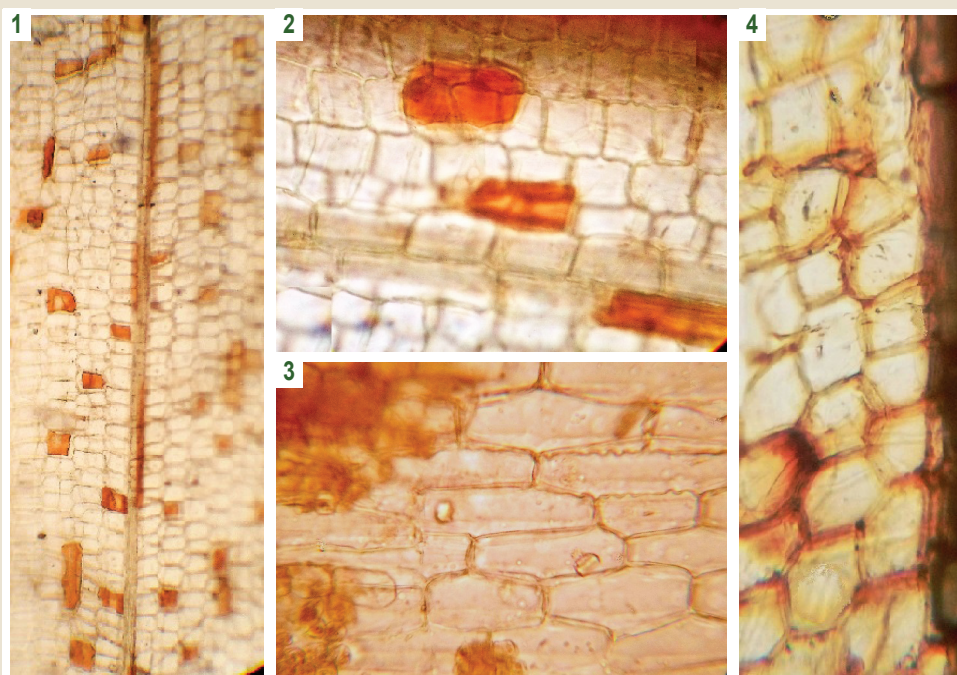


Рис. 4. Верхній (вентральний) бік листка.

1: загальний вигляд;
2: епідерма між жилками;
3: епідерма над жилками;
4: епідерма піхви.

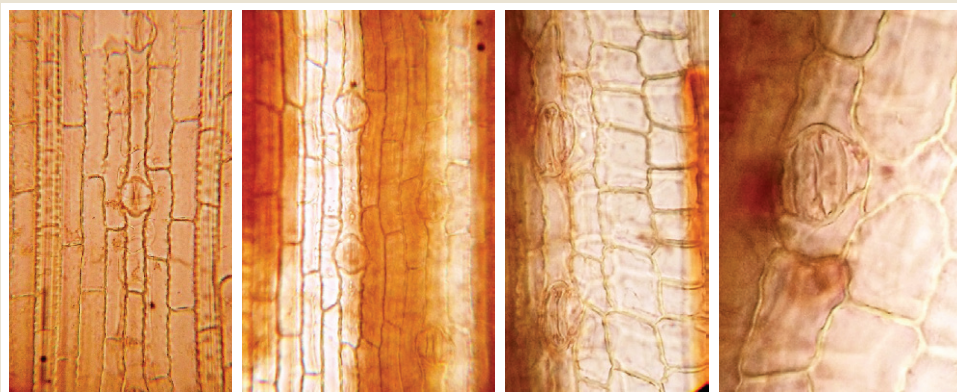


Рис. 5. Нижня епідерма листка з продихами.

кутикули, а оболонки клітин епідерми над склеренхімними тяжами лігніфіковані.

З поверхні клітини верхньої епідерми між жилок, над хлоренхімою або порожниною (рис. 4) паренхімні, майже прямокутні та прямокутні, з дрібними поодинокими кристалами кальцію оксалату. Над жилками клітини трохи видовжені, з нерівномірно потовщеними оболонками. Продихи відсутні. У субепідермальних шарах добре помітні численні паренхімні або видовжені ідіобласти, що накопичують помаранчево-коричневий секрет. Епідерма піхви (рис. 4) без продихів, її клітини однорідні, з прямими трохи стовщеними оболонками.

Нижня епідерма (рис. 5) з продихами тетрацитного типу, які утворюють ряди між жилок і розміщені на значній відстані. Замикальні клітини-фіксатори продихів мають схожість із гантелями. Добре розвинені підпродихові порожнини. Епідерма над жилками однорідна, включає поздовжньо видовжені базисні клітини з мінералізованими оболонками.

Висновки

1. Дослідили морфолого-анатомічну будову трави смикавця їстівного (чуфи). Основними морфологічними ознаками є тригранне стебло лінійної будови, сидячі, з піхвою та паралельними жилками, без язичка й опушення, тонкі, цілокраї листки. Генеративні пагони утворюються зрідка.

2. Основні діагностичні анатомічні ознаки листка смикавця їстівного: листяна пластинка білатерального типу, гіпостоматична, фістуккоїдна. Верхня (вентральна) епідерма листка рослини крупноклітинна без продихів, нижня (дорсальна) – дрібноклітинна з продихами; продихи тетрацитного типу; мезофіл слабо диференційований, чималу площу займають великі простори тонкостінної аеренхіми; у субепідермальних шарах наявні численні ідіобласти з коричнювато-помаранчевим вмістом; серед базисних клітин верхньої епідерми розміщені групи з 6 моторних прозорих, значно вакуолізованих або мертвих, позбавлених хлоропластів клітин, які містять воду, іноді

включають дрібні кубічні кристали кальцій оксалату; провідні пучки жилки листка колатерального типу, центральний більший за бічні, бічні пучки різняться за розмірами, розміщені під верхньою епідермою та у стовпчастих ділянках паренхіми.

Перспективи подальших досліджень. Визначені макро- і мікроскопічні діагностичні ознаки смикавця їстівного використовуватимуться для розроблення методів контролю якості на нову лікарську рослинну сировину «Смикавця їстівного трава».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Івасюк І. М., аспірант каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Марчишин С. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Будняк Л. І., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Сведения об авторах:

Ивасюк И. Н., аспирант каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
Марчишин С. М., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
Будняк Л. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Information about authors:

Ivasiuk I. M., Postgraduate Student of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky, Ternopil National Medical University, Ukraine.
Marchyshyn S. M., PhD, Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky, Ternopil National Medical University, Ukraine.
Budniak L. I., Ph.D., Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky, Ternopil National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Рубина Т. В., Шеленга Т. В., Гаврилова В. А. Эколого-географическая изменчивость химического состава клубней *Cyperus esculentus* L. (чужа). *Аграрная Россия*. 2009. № 6. С. 35-39. doi: <https://doi.org/10.30906/1999-5636-2009-6-35-39>
- [2] Миколайчук В. Г. Этапы та перспективи інтродукції *Cyperus esculentus* L. *Інтродукція рослин*. 2007. № 4. С. 38-43.
- [3] Chufa (*Cyperus esculentus* L. var. *sativus* boeck.): An unconventional crop. studies related to applications and cultivation / B. Pascual et al. *Economic Botany*. 2000. Vol. 54. Issue 4, P. 439-448. doi: [10.1007/bf02866543](https://doi.org/10.1007/bf02866543)
- [4] Братчик В. М. Особенности возделывания чужы в условиях Полесья УССР : автореф. дисс. ... канд. с.-х. наук : ХСХИ. Харьков, 1957. 14 с.
- [5] Санина Г. С., Назарова А. А., Селемев В. Ф. Определение фосфолипидного состава масел льна и чужы методом ТСХ. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2009. Т. 9. Вып. 5. С. 653-658.
- [6] Крамарев Д. Ю. Разработка способа получения масла земляного миндаль методом прессования на одношнековом прессе : дисс. ... канд. техн. наук : 05.18.12 / Воронеж. госуд. технолог. акад. Воронеж, 2009. 208 с.
- [7] Миколайчук В. Г., Вергун О. М., Рахметов Д. Б. Динаміка фотосинтетичних пігментів залежно від росту і розвитку рослин *Cyperus*

esculentus L. при інтродукції в правобережному лісостепу України. *Проблеми екології та охорони природи техногенного регіону*. 2011. № 1(11). С. 242-249.

- [8] Чужа – новое культурное растение для СССР : монография / С. В. Голицын. Воронеж : Научная книга, 2010. 147 с.
- [9] Codina-Torrella I., Guamis B., Trujillo A. Characterization and comparison of tiger nuts (*Cyperus esculentus* L.) from different geographical origin: Physico-chemical characteristics and protein fractionation. *Industrial Crops and Products*. 2015. Vol. 65, P. 406-414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.11.007>
- [10] Rashmi R. Pharmacognostic studies of *Cyperus esculentus* Tuber. *Journal of Plant Anatomy and Morphology (Jodhpur)*. 1993. № 6. P. 56-62.
- [11] Short term effect of *Cyperus esculentus* supplement on body weight, insulin sensitivity and serum lipoproteins in Egyptian obese patients / S. M. El-Shebini, M. I. A. Moaty, S. T. Tapozada, L. M. Hanna. *International Journal of Academic Research*. 2011. Vol. 3. Issue 3. P. 539-544.
- [12] Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков и др. Москва : Изд-во МГУ, 2004. 312 с.
- [13] Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. Москва : Наука, 1979. 155 с.

References

- [1] Rubina, T., Shelenga, T., & Gavrilova, V. (2009). Jekologo-geograficheskaia izmenchivost himicheskogo sostava klubnej *Cyperus esculentus* L. (chufa) [Ekologo-geographical variability of the chemical content of tubers *Cyperus esculentus* L.]. *Agraraya Rossiya*, 6, 35-39. doi: [10.30906/1999-5636-2009-6-35-39](https://doi.org/10.30906/1999-5636-2009-6-35-39) [in Russian].
- [2] Mykolaichuk, V. H. (2007). Etapy ta perspektyvy introduksii *Cyperus esculentus* L. [Stages and introduction prospects of *Cyperus esculentus* L.]. *Plant Introduction*, 4, 38-43. [in Ukrainian].
- [3] Pascual, B., Maroto, J., López-Galarza, S., Sanbautista, A., & Alagarda, J. (2000). Chufa (*Cyperus esculentus* L. var. *sativus* boeck.): An unconventional crop. studies related to applications and cultivation. *Economic Botany*, 54(4), 439-448. doi: [10.1007/bf02866543](https://doi.org/10.1007/bf02866543)
- [4] Bratchik, V. M. (1957). Osobennosti vzdelyvaniya chufy v usloviyah Polesja USSR. (Avtoref. diss. ... kand. s.-h. nauk). [Features of chufa cultivation in Polesia of the Ukrainian Soviet Socialist Republic]. (Extended abstract of candidate's thesis). Harkov. [in Russian].
- [5] Sanina, G. S., Nazarova, A. A., & Selemenev, V. F. (2009). Opredelenie fosfolipidnogo sostava masel lina i chufy metodom TSH. Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy [Determination of phospholipid structure of oils of *Linum usitatissimum* and *Cyperus esculentus* by method of a thin layer chromatography]. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 9(5), 653-658. [in Russian].
- [6] Kramarev, D. Yu. (2009). Razrabotka sposoba polucheniya masla zemljanogo mindalja metodom pressovaniya na odnoшнековом presse. Diss. ... kand. tehn. nauk [Method development for earth almond oil production by means of a single screw press. Dr. tech. sci. diss.]. Voronezh [in Russian].
- [7] Mykolaichuk, V. H., Verhun, O. M., & Rakhmetov, D. B. (2011). Dinamika fotosyntetichnykh pigmentiv zalezno vid rostu i rozvytku roslin *Cyperus esculentus* L. pry introduksii v pravoberezhnomu lisostepu Ukrainy [The dynamic of photosynthetic pigments *Cyperus esculentus* L., introduced in right-bank forest-steppe zone of Ukraine]. *Problems of ecology and nature protection of technogenic region*, 1(11), 242-249. [in Ukrainian].
- [8] Golitsyn, S. V. (2010). Chufa – novoe kulturnoe rastenie dlja SSSR [Chufa – a new cultural plant for the USSR]. Voronezh: Nauchnaya kniga. [in Russian].
- [9] Codina-Torrella, I., Guamis, B., & Trujillo, A. (2015). Characterization and comparison of tiger nuts (*Cyperus esculentus* L.) from different geographical origin: Physico-chemical characteristics and protein fractionation. *Industrial Crops and Products*, 65, 406-414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.11.007>
- [10] Rashmi, R. (1993). Pharmacognostic studies of *Cyperus esculentus* tuber. *Journal of Plant Anatomy and Morphology (Jodhpur)*, 6, 56-62.
- [11] El-Shebini, S. M., Moaty, M. I. A., Tapoza, S. T., & Hanna, L. M. (2011). Short term effect of *Cyperus esculentus* supplement on body weight, insulin sensitivity and serum lipoproteins in Egyptian obese patients. *International Journal of Academic Research*, 3(3), 539-544.
- [12] Barykina, R. P., Veselova, T. D., Devyatov, A. G., Dzhalilova, Kh. Kh., Ilyina, G. M., & Chubanova, N. V. (2004). *Spravochnik po botanicheskoi mikrotekhnike: Osnovy i metody* [Handbook of botanical microtechnics. fundamentals and methods]. Moscow. [in Russian].
- [13] Furst, G. P. (1979). *Metody anatomo-gistohimicheskogo issledovaniya rastitelnykh tkanej* [Methods of anatomical and histochemical study of plant tissues]. Moscow. [in Russian].



Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Б. С. Бурлака^{*A-D}, І. Ф. Беленічев^{E,F}, В. В. Гладішев^{E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Розроблення засобів швидкої доставки лікарських засобів – актуальний напрям сучасної фармації. У зв'язку з цим перспективним є назальний шлях введення лікарських речовин, що характеризується низкою переваг. Більша проникність назальної слизової оболонки з великою площею поверхні сприяє швидкому настанню терапевтичного ефекту. Назальний шлях оминає пресистемний метаболізм у печінці, що характерний для орального введення, легкий у застосуванні, зручний для пацієнта.

Для розроблення нової лікарської форми з ноотропними та нейропротективними властивостями обрали ноопепт. Ця речовина малотоксична, не виявляє побічних ефектів, характеризується проявами антиоксидантних і протизапальних властивостей, знижує прояви нейротоксичності кальцію та глутамату, поліпшує реологічні характеристики крові.

Мета роботи – визначити вплив допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

Матеріали та методи. Для дослідження обрали основні групи допоміжних речовин під час розробки назальної лікарської форми: мукоадгезивні та регулятори в'язкості (полімери) і зволожувачі (спирти). Визначали вивільнення ноопепту методом рівноважного діалізу за Кривчинським при $37,0 \pm 0,5$ °C крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Концентрацію ноопепту після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 258 нм.

Результати. У результаті дисперсійного аналізу встановили, що $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ для обох факторів, отже, полімери та спирти чинять значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм. Після перевірки різниці середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудували такі ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза (хітозан) > альгінат натрію (гіалуронат натрію); гліцерин > сорбіт > D-пантенол (без спирту).

Висновки. Визначили, що вид полімерів гідрофільних основ і спирти для зволоження слизової оболонки значущо впливають на вивільнення ноопепту із назальних лікарських форм. Оптимальне вивільнення ноопепту забезпечують натрій карбоксиметилцелюлоза і хітозан з додаванням гліцерину.

Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленічев, В. В. Гладышев

Разработка средств быстрой доставки лекарственных средств – актуальное направление современной фармации. В связи с этим перспективным является назальный путь введения лекарственных веществ, характеризующийся рядом преимуществ. Большая проницаемость назальной слизистой вместе со значительной площадью поверхности способствует быстрому достижению терапевтического эффекта. Назальный путь минует пресистемный метаболизм в печени, характерный для орального введения, легок в применении и удобен для пациента.

Для разработки новой лекарственной формы с ноотропными и нейропротективными свойствами выбран ноопепт. Это вещество малотоксично, не проявляет побочных эффектов, характеризуется проявлениями антиоксидантных и противовоспалительных свойств, снижает проявления нейротоксичности кальция и глутамата, улучшает реологические характеристики крови.

Цель работы – определить влияние вспомогательных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы.

Материалы и методы. Для исследования выбраны основные группы вспомогательных веществ при разработке назальной лекарственной формы: мукоадгезивные и регуляторы вязкости (полимеры) и увлажнители (спирты). Определяли высвобождение ноопепта методом равновесного диализа по Кривчинскому при $37,0 \pm 0,5$ °C через полупроницаемую мембрану – целофановую пленку «Купрофан». Концентрацию ноопепта после 30 минут определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 258 нм.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184198>

УДК: 615.45.032.21:615.31-021.633].07
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184198

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 304–308

Ключові слова: ноопепт, вивільнення, назальна лікарська форма.

*E-mail: burlakabogdan@gmail.com

Надійшла до редакції: 19.07.2019 // Після доопрацювання: 29.07.2019 // Прийнято до друку: 07.08.2019

Результати. В результаті дисперсійного аналізу встановлено, що $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ для обох факторів, таким образом, полімери і спирти мають значиме вплив на высвобождение ноопепта из назальных лекарственных форм. После проверки различия средних значений результатов с помощью множественного рангового критерия Дункана построены следующие ряды преимуществ: натрий карбоксиметилцеллюлоза (хитозан) > альгинат натрия (гиалуронат натрия); глицерин > сорбит > D-пантенол (без спирта).

Выводы. Установили, что вид полимеров гидрофильных основ и спирты для увлажнения слизистой значимо влияют на высвобождение ноопепта из назальных лекарственных форм. Оптимальное высвобождение ноопепта обеспечивают натрий карбоксиметилцеллюлоза и хитозан с добавлением глицерина.

Ключевые слова: ноопепт, высвобождение, назальная лекарственная форма.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 304–308

Study of excipients influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

B. S. Burlaka, I. F. Bielenichev, V. V. Hladyshev

The development of medicines for fast delivery is the actual direction of modern pharmacy. In this connection, the nasal route of drug administration is perspective and has some advantages. The greater permeability of nasal mucosa with large surface area affords a rapid onset of therapeutic effect. The nasal route circumvents hepatic first-pass elimination associated with oral delivery; it is easily accessible and suitable for a patient.

For the development of the new dosage form with nootropic and neuroprotective characteristics, the noopept was chosen. This substance has low toxicity, does not have any side effects, is characterized by the anti-oxidant and anti-inflammatory activity, decreases the calcium and glutamate neurotoxicity, improves rheological properties of blood.

The aim of work is the determination of excipients' influence on the noopept releasing from the nasal dosage form.

Materials and methods. For the investigation, the basic groups of excipients for the development of nasal dosage form were chosen: mucoadhesives and viscosity modifiers (polymers) and humectants (alcohols). Noopept releasing was studied using equilibrium dialysis by Kravchinsky at 37 ± 0.5 °C through the semipermeable membrane – cellophane film "Kuprofan". Noopept concentration after 30 minutes was determined by the U –spectrophotometry at 258 nm.

Results. According to the results of the carried out variance analysis, it was determined that for both factors $F_{\text{эксперим.}} > F_{\text{табл.}}$, so the polymers and alcohols have a significant influence on the noopept releasing from the nasal dosage forms. After verification of average results of significant factors by the Duncan's multiple rank test the next preferred series was built: sodium carboxymethylcellulose (chitosan) > sodium alginate (sodium hyaluronate); glycerol > sorbit > D-panthenol (without alcohol).

Conclusions. It was determined that sort of polymer of hydrophilic bases and alcohols for moistening mucous membrane has a significant influence on noopept releasing from the nasal dosage forms. Sodium carboxymethylcellulose and chitosan with addition of glycerol provide with the optimal noopept releasing.

Key words: noopept, releasing, nasal dosage form.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 304–308

У сучасній фармації та медицині чималу увагу приділяють новим перспективним шляхам доставки ліків, як-от назальному. Враховуючи більшу проникність назальної слизової оболонки та велику площу поверхні, можливе швидке настання терапевтичного ефекту, таке застосування ліків дає змогу також зменшити тривалість усмоктування, а приймання препаратів – неінвазивне, зручне для пацієнта, не потребує особливих навичок. Це сприятиме підвищенню комплаєнтності лікування. Суттєвою перевагою назального шляху є можливість цільової доставки активних речовин до центральної нервової системи через ольфакторні нейрони та далі по структурах головного мозку за допомогою механізмів, що не пов'язані з кровоотоком, минаючи пресистемний метаболізм у печінці [1–3].

Для розроблення нової лікарської форми з ноотропними та нейропротективними властивостями обрали ноопепт – речовину пептидної природи ((S)-N-феніл-ацетил-L-пролінгліцину етиловий ефір). Речовина малотоксична, не має побічних ефектів, характеризується

проявами антиоксидантних і протизапальних властивостей, знижує прояви нейротоксичності кальцію та глутамату, поліпшує реологічні характеристики крові [4–7].

Мета роботи

Визначити вплив допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження обрали основні групи допоміжних речовин під час розроблення назальної лікарської форми: мукоадгезивні та регулятори в'язкості (полімери) і зволожувачі. За даними фахової літератури, речовини, що збільшують в'язкість, можуть пролонгувати терапевтичний ефект. Для зменшення можливої подразнювальної дії через пересушування слизової оболонки при тривалому застосуванні до складу розчинів і гелів назальних рекомєндовано додавати зволожувачі – спирти [3].

Як допоміжні (полімери та спирти) застосували речовини, що широко використовуються в технології лікарських форм, доступні та описані у фаховій літературі [1,3,8].

Кількість полімерних речовин визначали, враховуючи вимоги ДФУ 2 вид., іншу нормативну документацію та відомості наукової літератури з розроблення назальних лікарських форм для доставки речовин пептидної природи; кількість спиртів-звложувачів становила 5 %.

Концентрація активної речовини у всіх композиціях становила 1 %. Ноопепт вводили до складу зразків після попереднього розчинення у частині води під час нагрівання. До кожної композиції додавали 5 % бішофіту полтавського для посилення зволожувального ефекту спиртів. Спирти та полімери розчиняли окремо в частині води, за виключенням хітозану, який розчиняли в розчині кислоти лимонної 10 %. До отриманих розчинів допоміжних речовин додавали розчин активного компонента й ретельно перемішували, доводили водою очищеною до відповідної маси. Усі зразки підлягали органолептичному контролю на відсутність ознак будь-яких взаємодій між компонентами (відсутність осаду, поява забарвлення тощо).

Дослідження здійснили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [9]. У кожній чарунці експерименту по 3 повтори. Фактори, котрі досліджували: фактор А (вид полімеру) – А1 – хітозан 3 %, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3 %, А3 – натрію гіалуронат 0,7 %, А4 – натрію альгінат 0,5 %; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Для всіх композицій визначали вивільнення активної речовини.

Вивільнення ноопепту досліджували методом рівноважного діалізу за Кривчинським при $37,0 \pm 0,5$ °С крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз виконали в дифузійних чарунках Франца на 9-позиційній станції (PermeGear, Inc., США), як ді-

алізне середовище, враховуючи розчинність ноопепту, використовували 5 % розчин гліцерину. Концентрацію ноопепту після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 258 нм на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія) [10].

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та встановлені значення концентрації ноопепту в діалізаті (%) наведені в таблиці 1.

Результати дисперсійного аналізу наведені в таблиці 2. За результатами дисперсійного аналізу, $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ для обох факторів. Отже, полімери, спирти-звложувачі чинять значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

Після перевірки різниці середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудували такі ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза (хітозан) > альгінат натрію (гіалуронат натрію) за фактором А (вид полімеру); гліцерин > сорбіт > D-пантенол (без спирту) за фактором В (вид спирта-звложувача).

Отже, здійснене дослідження дає змогу визначити назальні лікарські форми на основі натрій карбоксиметилцелюлози та хітозану з додаванням гліцерину як перспективніших допоміжних речовин для забезпечення оптимального вивільнення ноопепту. Тому для дальших досліджень обрали такі композиції.

Композиція 1 містить ноопепту 1,0; бішофіту 5,0; гліцерину 5,0; натрій карбоксиметилцелюлози 0,3; води очищеної до 100,0. Композиція 2 містить ноопепту 1,0; гліцерину 5,0; бішофіту 5,0; хітозану 3,0; кислоти лимонної 10,0; води очищеної до 100,0.

Через 10 діб зберігання зразків у прохолодному місці композиція 2 виявилася нестабільною (виділення осаду). Тому для дальших досліджень обрали композицію 1.

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та значення концентрації ноопепту в діалізаті (%)

Фактори	В1	В2	В3	В4	Загальна сума
А1	0,012	0,014	0,015	0,011	0,157
	0,012	0,014	0,015	0,012	
	0,011	0,014	0,015	0,012	
А2	0,013	0,014	0,016	0,013	0,167
	0,012	0,015	0,016	0,013	
	0,013	0,014	0,015	0,013	
А3	0,011	0,010	0,013	0,011	0,0135
	0,011	0,011	0,013	0,010	
	0,010	0,011	0,013	0,011	
А4	0,010	0,011	0,013	0,011	0,0137
	0,011	0,012	0,013	0,011	
	0,010	0,011	0,012	0,012	
Загальна сума	0,136	0,151	0,169	0,140	0,596

Таблиця 2. Результати дисперсійного аналізу експерименту

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	F експерим.	F табл.
Фактор А	0,000061	3	0,0000203	81,20	2,90
Фактор В	0,000055	3	0,0000183	73,50	2,90
АВ-взаємодія	0,000008	9	0,0000009	3,60	2,23
Помилка	0,000008	32	0,0000003	–	–
Загальна сума	0,007532	47	–	–	–

Висновки

1. Визначили, що вид полімерів гідрофільних основ та спирти для зволоження слизової оболонки чинять значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

2. Оптимальне вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм забезпечують допоміжні речовини – полімери основи натрій карбоксиметилцелюлоза та хітозан з додаванням гліцерину.

Перспективи подальших досліджень. Назальну лікарську форму з ноопептом на основі натрій карбоксиметилцелюлози з гліцериним обрали для подальших досліджень для визначення необхідності додавання енхансерів вивільнення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Беленічев І. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Bilenichev I. F., MD, PhD, DS, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Hladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Bioavailability of nasal dosage forms / S. B. Bhise, A. V. Yadav, A. M. Avachat, R. Malayandi / *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2008. Vol. 2. Issue 4. P. 201-215.

- [2] Hanson L. R., Frey W. H. Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*. 2007. Vol. 2. Issue 1. P. 81-86. doi: 10.1007/s11481-006-9039-x
- [3] Kushwaha S. K. S., Keshari R. K., Rai A. K. Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. Vol. 1. Issue 7. P. 21-28.
- [4] Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт / Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенін. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. Т. 65, № 5. С. 66-72. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72
- [5] GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons / A. Pelsman et al. *International Journal Of Developmental Neuroscience*. 2003. Vol. 21. Issue 3. P. 117-124. doi: 10.1016/s0736-5748(03)00031-5
- [6] Bukanova J. V., Solntseva E. I., Skrebitsky V. G. Selective suppression of the slow-inactivating potassium currents by nootropics in molluscan neurons. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*. 2002. Vol. 5. Issue 3. P. 229-266. doi: 10.1017/s1461145702002997
- [7] Амелин А. В., Илюхина А. Ю., Шмонин А. А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011. Т. 111, № 10. С. 44-46.
- [8] Prajapati N., Srivastava P., Bhargava S. Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*. 2012. Vol. 7. Issue 3. P. 170-178. doi: 10.2174/157488512803988076
- [9] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації : монографія / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- [10] Antypenko L., Burlaka B., Belenichev I. Noopept: development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of (S)-N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester in bulk drug substance. *Pharmazie*. 2016. Vol. 28. Issue IV. P. 161-169.

References

- [1] Bhise, S. B., Yadav, A. V., Avachat, A. M., & Malayandi, R. (2008). Bioavailability of intranasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2(4), 201-215.
- [2] Hanson, L., & Frey, W. (2007). Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *Journal Of Neuroimmune Pharmacology*, 2(1), 81-86. doi: 10.1007/s11481-006-9039-x
- [3] Kushwaha, S. K. S., Keshari, R. K., & Rai, A. K. (2011). Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 21-28.
- [4] Ostrovskaya, R. U., Gudasheva, T. A., Voronina, T. A., & Seredenin, S. B. (2002). Originalniy nootropniy i nejroprotectivniy preparat noopept [Noopept as original nootropic and neuroprotective drug]. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*, 65(5), 66-72. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72 [in Russian].
- [5] Pelsman, A., Hoyo-Vadillo, C., Gudasheva, T., Seredenin, S., Ostrovskaya, R., & Busciglio, J. (2003). GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, 21(3), 117-141. doi: 10.1016/s0736-5748(03)00031-5
- [6] Bukanova, J., Solntseva, E., & Skrebitsky, V. (2002). Selective suppression of the slow-inactivating potassium currents by nootropics in molluscan neurons. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 5(03), 229-266. doi: 10.1017/s1461145702002997

- [7] Amelin, A. V., Ilyuchyna, A. U., & Shmonin, A. A. (2011). Noopept v lechenii umerennykh kognitivnykh narushenij u pacientov s ishemicheskim insultom [Noopept in treating moderate cognitive impairments in ischemic stroke patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 111(10), 44-46. [in Russian].
- [8] Prajapati, N., Srivastava, P., & Bhargava, S. (2012). Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*, 7(3), 170-178. doi: 10.2174/157488512803988076
- [9] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008). Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment when conducting scientific research in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [10] Antypenko, L., Burlaka, B., Belenichev, I. (2016). Noopept: development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of (S)-N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester in bulk drug substance. *Pharmakeftiki*, 28 (4), 161-169.



Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

Аль Насир Эйяд^{1,B,C,D}, А. Л. Дроздов^{1,A}, А. П. Лисянская^{*2,E}, Е. Б. Харапонова^{1,F}

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи;

E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Особенность современного этапа изучения ноотропных фармакопрепаратов – понимание отсутствия у них строгой селективности биологического эффекта и необходимость более широкого его изучения. Применительно к пептидам вазопрессинового ряда, в это число входит воздействие на смежные формы поведения, в том числе связанные с психоэмоциональной сферой. Наряду с этим, при системном введении пептидов их использование дополнительно затруднялось высокой скоростью биodeградации и низкой биодоступностью. В связи с этим, для производных вазопрессина перспективно использование альтернативного трансбуккального пути введения.

Цель работы – изучение влияния основ-носителей буккальных пленок с вазопрессином на его ноотропную активность.

Материалы и методы. В качестве носителей для буккальной формы вазопрессина изучены гидрофильные основы, обладающие высокой скоростью биodeградации в полости рта. В качестве действующего вещества использовали синтетический декапептидный аналог вазопрессина – дипептидин-дезглицинамида-аргинин-вазопрессин. Учитывая незначительное количество вазопрессина в составе лекарственной формы, для улучшения равномерности его дозирования и пролонгирования действия использовали технологию двухслойных пленок. Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для трансбуккальной лекарственной формы вазопрессина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Для всех отобранных композиций устанавливали специфическую активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после применения буккальных пленок.

Результаты. Как следует из представленных данных, природа изученных матричных основ оказывают значимое влияние на латентный период условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после введения буккальных пленок с вазопрессином. С помощью множественного рангового критерия Дункана составлен ряд предпочтительности влияния пленочных носителей на параметр оптимизации.

Выводы. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальным ноотропным действием обладают буккальные пленки с вазопрессином на основе желатина и натрий карбоксиметилцеллюлозы.

Вивчення впливу основ-носіїв на біологічну активність вазопресину у трансбуккальних лікарських формах

Аль Насір Ейяд, О. Л. Дроздов, Г. П. Лисянська, О. Б. Харапонова

Особливістю сучасного етапу вивчення ноотропних фармакопрепаратів є розуміння відсутності в них чіткої селективності біологічного ефекту й необхідність ширшого його вивчення. Щодо пептидів вазопресинового ряду, до них належить дія на суміжні форми поведінки, зокрема ті, що пов'язані з психоемоційною сферою. Поряд з цим при системному введенні пептидів їхнє використання додатково утруднювалося високою швидкістю біodeградації та низькою біодоступністю. Отже, для похідних вазопресину перспективним є використання альтернативного трансбуккального шляху введення.

Мета роботи – вивчення впливу основ-носіїв буккальних плівок із вазопресином на його ноотропну активність.

Матеріали та методи. Як носії для буккальної форми вазопресину вивчили гідрофільні основи, що мають високу швидкість біodeградації в порожнині рота. Як діючі речовини використовували синтетичний декапептидний аналог вазопресину – дипептидин-дезглицинаміду-аргінин-вазопрессин. Враховуючи незначну кількість вазопресину у складі лікарської форми, для поліпшення рівномірності його дозування та пролонгації дії використовували технологію двошарових плівок. Наступні дослідження щодо наукового обґрунтування виду основи-носія для трансбуккальної лікарської форми вазопресину здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Для усіх обраних композицій встановлювали специфічну активність – латентний період умовної реакції пасивного уникнення в неамнезованих білих щурів після застосування буккальних плівок.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184199>

УДК: 615.214.31-021.62.034.318-018:577.175.343]-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184199

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 309–313

Ключевые слова: вазопрессин, пленки буккальные, основа-носитель, ноотропная активность, введение лекарств трансбуккальное.

*E-mail: gladishevyy@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.08.2019 // Після доопрацювання: 29.08.2019 // Прийнято до друку: 02.09.2019

Результати. За наведеними даними, природа вивчених матричних основ чинить значущий вплив на латентний період умовної реакції пасивного уникнення в неамнезованих білих щурів після введення букальних плівок із вазопресином. За допомогою множинного рангового критерію Дункана склали ряд переваг впливу плівкових носіїв на параметр оптимізації.

Висновки. Встановили, що вид основи-носія чинить значущий вплив на біологічну активність вазопресину у трансбукальних лікарських формах. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав: оптимальну ноотропну дію мають букальні плівки з вазопресином на основі желатину та натрій карбоксиметилцелюлози.

Ключові слова: вазопресин, плівки букальні, основа-носії, ноотропна активність, введення ліків трансбукальне.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 309–313

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms

Al Nasir Eiad, O. L. Drozdov, H. P. Lysianska, O. B. Kharapontova

Understanding of nootropics' lack of strong selectivity is a feature of their study at the modern stage. Speaking about peptides such as vasopressin, influence on the related behavioral forms including linked with a mental and emotional area is also presented in this range. At the same time, the systemic administration of peptides was additionally complicated by the high rate of biodegradation and low bioavailability. In this regard, using the alternative transbuccal route of administration is more perspective for the vasopressin derivatives.

The aim of this work is study of influence of base-vehicle in the buccal films with vasopressin on its nootropic activity.

Materials and methods. Hydrophilic bases with a high rate of biodegradation in the oral cavity were studied as devices for vasopressin buccal form. Synthetic decapeptide analog of vasopressin – diglycine-dezglycinamid-arginine-vasopressin – was used as an active substance. Technology of two-layer films was used for the improvement of the dose uniformity and prolongation of effect, taking into account the insignificant amount of vasopressin in the dosage form. Further research to scientific substantiation of the base-vehicle for transbuccal dosage form with vasopressin was carried out according to the plan of single-factor analysis of variance with repeated observations. Specific activity in the form of a latency period of the conditioned response of passive avoidance was established for all selected compositions in nonamnesic white rats after the administration of buccal films.

Results. According to obtained data, a sort of investigated matrix bases makes a significant influence on the latency period of the conditioned response of passive avoidance in nonamnesic white rats after the administration of buccal films with vasopressin. Allowed to build the next Preferred range of films' vehicles influence on the parameter of optimization was built using the Duncan's multiple rank test.

Conclusions. It was established that the sort of base-vehicle makes a significant influence on the biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms. Variance analysis of results has shown that buccal films with vasopressin on the gelatin and sodium carboxymethylcellulose bases provide the optimal nootropic effect.

Key words: vasopressin, buccal films, base-vehicle, nootropic activity, administration buccal.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 309–313

Особенность современного этапа изучения ноотропных фармакопрепаратов – понимание отсутствия у них строгой селективности биологического эффекта и необходимость более широкого его изучения [1–3]. Применительно к пептидам вазопрессинового ряда, в это число входит воздействие на смежные формы поведения, в том числе связанные с психоэмоциональной сферой. К таким формам относятся ориентировочно-исследовательское поведение, мотивации, концентрация внимания и усилия [4] и ряд показателей, тестируемых по методике «открытое поле» [5,6].

Вместе с тем, при системном введении пептидов их использование дополнительно затруднялось высокой скоростью биодegradации и низкой биодоступностью [7].

Для производных вазопрессина перспективным является использования альтернативного трансмукозного пути введения, в частности трансбукального с использованием соответствующих фармакотерапевтических средств – мукоадгезивных пленок. Данная лекарственная форма представляет собой полимерные пленки, которые после аппликации на слизистую оболочку щеки или десны обеспечивают быстрое растворение препарата в полости рта без разжевывания и запивания водой. За счет

особенностей мукоадгезивного всасывания букальные пленки обеспечивают отсутствие у активных фармацевтических ингредиентов пресистемного метаболизма, а также их разрушения ферментами желудочно-кишечного тракта и желудочным соком. Кроме того, данная лекарственная форма обеспечивает требуемый профиль высвобождения лекарственных веществ без скачков их концентрации на протяжении длительного времени [8,9].

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств для трансбукального применения невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы можно в значительной степени управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередная задача при разработке букальной формы вазопрессина – научное обоснование вида пленочной матрицы [10,11].

Цель работы

Изучение влияния основ-носителей букальных пленок с вазопрессином на его ноотропную активность.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для буккальной формы вазопрессина изучены гидрофильные основы, широко используемые в производстве лекарственных пленок, обладающие высокой скоростью биodeградации в полости рта и не оказывающие местнораздражающего и аллергизирующего действия [12,13].

Состав композиций представлен в *таблице 1*.

В качестве действующего вещества использовали синтетический декапептидный аналог вазопрессина – диглицин-дезглицинамида-аргинин-вазопрессин (2Г-ДГА-АВП). Учитывая физико-химические свойства, его вводили в состав пленкообразующих матриц-носителей после предварительного растворения в пропиленгликолево-водной смеси 9:1. В состав основ для оптимизации структурно-механических характеристик вводили пластификатор – пропиленгликоль в концентрации 5 %.

Пленочные матрицы получали методом полива пленочной массы на стеклянные подложки толщиной слоя не более 7 мм с последующим высушиванием при температуре 55–60 °C на протяжении 18–20 часов.

Критерии оценки пленочных композиций на первом этапе – результаты оценки их органолептических свойств: однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность, отсутствие пузырьков, запах, вкус, а также хорошее отставание от подложки [14].

У композиций № 1–3 отмечено хорошее отставание от подложки, однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность. Композиция № 4 характери-

зовалась плохим отставанием от подложки, наличием пузырьков, микротрещин и поэтому исключена из дальнейших исследований.

Затем из пленочных матрицы № 1–3 при помощи прессы проводили вырубку пластин овальной формы.

Учитывая незначительное количество вазопрессина в составе лекарственной формы, для улучшения равномерности его дозирования и пролонгирования действия использовали технологию двухслойных пленок [15,16]. Рецептурную дозу вазопрессина наносили между двумя пластинами матрицы с последующей сушкой двухслойной буккальной пленки при комнатной температуре с естественной конвекцией воздуха.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для трансбуккальной лекарственной формы вазопрессина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [17]. Для всех отобранных композиций устанавливали специфическую активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания (с) у неамнезированных белых крыс после применения буккальных пленок [18].

Результаты и их обсуждение

В *таблице 2* приведены матрица планирования и результаты определения ноотропной активности пленок буккальных с вазопрессином (номера соответствуют составу композиций, приведенных в *таблице 1*).

В *таблице 3* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Таблица 1. Состав мукоадгезивных лекарственных форм для буккальной доставки вазопрессина

Компоненты	Основы-носители (№)			
	1	2	3	4
Вазопрессин	0,000005	0,000005	0,000005	0,000005
Желатин	3,0			
Метилцеллюлоза		3,0		
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза			2,0	
Пропиленгликоль	5,0	5,0	5,0	5,0
Поливиниловый спирт				3,0
Вода очищенная до	100	100	100	100

Таблица 2. Матрица планирования и результаты определения латентного периода условной реакции пассивного избегания (с) у неамнезированных белых крыс после применения пленок буккальных с вазопрессином 5 мкг (интервал 30 минут)

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	17,3	18,1	17,1	52,5	17,5
2	2	11,2	12,2	11,4	34,8	11,6
3	3	15,9	16,4	17,2	49,5	16,5
Сумма					136,8	

Таблица 3. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению латентного периода условной реакции пассивного избегания (с) у неамнезированных белых крыс после введения буккальных пленок с вазопрессином 5 мкг (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	2	59,82	29,91	90,64	5,1
Ошибка	6	1,98	0,33		
Общая сумма	8	61,8			

Как следует из представленных данных, природа изученных матричных основ-носителей оказывают значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на латентный период условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после введения буккальных пленок с вазопрессином.

Проведена проверка различия средних значений результатов латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после использования мукоадгезивной лекарственной формы вазопрессина 5 мкг (интервал 30 минут) с помощью множественного рангового критерия Дункана. Установлено, что по влиянию основ-носителей на данный параметр оптимизации их можно расположить в следующий ряд предпочтительности (номера соответствуют составам композиций, приведенных в таблице 1): 1-й (3-й) > 2-й.

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобраны буккальные пленки с вазопрессином по прописям № 1 и № 3, между результатами эффективности которых отсутствует статистическое различие.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальным ноотропным действием обладают буккальные пленки с вазопрессином на основе желатина и натрий карбоксиметилцеллюлозы.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Аль Насир Эйяд, аспирант, НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.
Дроздов А. Л., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.
Лисянская А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Харапонова Е. Б., канд. мед. наук, научный сотрудник НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Відомості про авторів:

Аль Насір Ейяд, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Лисяньська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Харапонова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Al Nasir Eiad, PhD Student, Research Institute of Medical and Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Drozdzov O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head Researcher of the Research Institute of Medical-Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kharaponova O. B., MD, PhD, Researcher of the Research Institute of Medical-Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Список литературы

- [1] Белокооскова С. Г., Степанов И. И., Цикунов С. Г. Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012. Т. 67. № 4. С. 40-44.
- [2] Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress / Y. Yazir, T. Utan, N. Gasar, F. Aricioglu. *Physiology & Behavior*. 2015. Vol. 138. P. 297-304. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.010
- [3] Ethical Concerns in HCE: The Examples of Cognitive Enhancing Drugs and Noninvasive Brain Stimulation / E. M. Forsberg et al. *Evaluating Ethical Frameworks for the Assessment of Human Cognitive Enhancement Applications*. 2017. P. 15-29. doi: 10.1007/978-3-319-53823-5_3
- [4] Дроздов А. Л., Родицкий А. Г., Свиргун И. С. Психическое отражение в теории функциональных систем : учеб. пособ. Днепро : ПБП «Экономика», 2018. 36 с.
- [5] Нейротропные свойства лецитина подсолнечника : метод. пособ. / Г. В. Дзяк и др. Днепропетровск : ПБП «Экономика», 2015. 28 с.
- [6] Gräff J., Tsai L. The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*. 2013. Vol. 53. P. 311-330. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216
- [7] Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в экспериментах in vitro / И. О. Логвинов и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 155, № 3. С. 319-322.
- [8] Ерофеева Л. Н. Лекарственные пленки. История и современность. *Университетская наука: взгляд в будущее* : сб. науч. Тр. по материалам междунар. науч. конф. посвященной 83-летию КГМУ. В 2-х т. Курск, 2018. Т. 2. С. 52-57.
- [9] Батырбеков Е. О. Полимерные пленки с пролонгированным обезболивающим действием. *VIII международный Беремжановский съезд по химии и химической технологии* : сб. докл. междунар. съезда. В 2-х ч. Усть-Каменогорск, 2014. Ч. 1. С. 183-187.
- [10] Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (обзор) / Р. И. Мустафин, В. Р. Гарипова, Ф. Селмин, Ф. Цирулло. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015. № 4. С. 34-38.
- [11] Ассортимент и характеристики трансмукозальных лекарственных форм (ассортимент лекарственных пленок) / Н. В. Шестаков, С. О. Лосенкова, Е. В. Закалюкина, Э. Ф. Степанова. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 2. С. 96-101.

- [12] Полимерные лекарственные пленки для лечения заболеваний слизистых оболочек / Т. А. Панкрушева и др. *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2014. Т. 7. № 63. С. 211-212.
- [13] Пискунов С. З., Ерофеева Л. Н. Разработка и исследование пленок для лечения ринитов. *Российская ринология*. 2015. № 3. С. 54-56. doi: 10.17116/rosrino201523354-56
- [14] Сакипова З. Б., Жетерова С. К., Блатов Р. М. Разработка состава и технологии производства буккальной пленки с ацетилсалициловой кислотой. *Вестник КазНМУ*. 2013. № 4(1). С. 310-318.
- [15] Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Соповская А. В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 3. С. 293-297.
- [16] Маринина Т. Ф., Гюльбякова Х. Н. Разработка технологии и анализ двухслойных стоматологических пленок противовоспалительного и анестезирующего действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 4.
- [17] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації: монографія / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 367 с.
- [18] Ал Нукарі Абдулкарім, Дроздов О.Л. Вивчення впливу основ-носіїв на біологічну активність вазопресину в назальних лікарських формах. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 65-69.
- [1] Belokoskova, S. G., Stepanov, I. I., & Cikunov S. G. (2012). Agonist V2-receptorov vazopressina reduciroet depressivnye rasstrojstva u postinsulnyh bolnyh [Agonist of V2 vasopressin receptor reduces depressive disorders in post-stroke patients]. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*, 67(4), 40-44. [in Russian].
- [2] Yazir, Y., Utkan, T., Gacar, N., & Aricioglu, F. (2015). Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Physiology & Behavior*, 138, 297-304. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.010
- [3] Forsberg, E., Shelley-Egan, C., Thorstensen, E., Landeweerd, L., & Hofmann, B. (2017). Ethical Concerns in HCE: The Examples of Cognitive Enhancing Drugs and Noninvasive Brain Stimulation. *Evaluating Ethical Frameworks For The Assessment Of Human Cognitive Enhancement Applications*, 15-29. doi: 10.1007/978-3-319-53823-5_3
- [4] Drozdov, A. L., Rodinskij, A. G. & Svirgun, I. S. (2018). *Psichicheskoe otrazhenie v teorii funkcionalnyh sistem [A psychical reflection is in the theory of the functional systems]*. Uchebnoe posobie. Dnipro. [in Russian].
- [5] Džjak, G. V., Gluh, A. I., Gluh, I. S., Drozdov, A. L., Zubkovskaja, A. G., & Rodinskij, A. G. et al. (2015). *Neirotropnye svojstva lecitina podsolnechnika [Neurotropic properties of sunflower lecithin]*. Metodicheskoe posobie. Dnipropetrovsk. [in Russian].
- [6] Gräff, J., & Tsai, L. (2013). The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*, 53, 311-330. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216
- [7] Logvinov, I. O., Antipova, T. A., Gudasheva, T. A., Tarasjuk, A. V., Antipov, P. I., & Seredenin S. B. (2013). Neiroprotektivnye svojstva dipeptidnogo mimitika mozgovogo neirotroficheskogo faktora GSB-106 v jeksperimentah in vitro [Neuroprotective effects of dipeptide analogue of brain-derived neurotrophic factor GSB-106 in vitro experiments]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 155(3), 319-322 [in Russian].
- [8] Erofeeva L. N. (2018). Lekarstvennyye plenki. Istoriya i sovremennost [Medicinal tapes. History and contemporaneity]. *University science: look in the future: Proceedings of the International Scientific Conference*. (Vol. 2. pp. 52-57). Kursk. [in Russian].
- [9] Batyrbekov E. O. (2014). Polymernye plenki s prolongirovannyim obezbolivajushhim dejstviem [Polymer films with the prolonged anesthetic effect]. *Eighth international Beremzhanovskii convention on chemistry and chemical technology*. Proceedings of the 8th International congress/ (Part 1. pp. 183-187). Ust-Kamenogorsk. [in Russian].
- [10] Mustafin, R. I., Garipova, V. R., Selmin, F., & Cirulzo F. (2015). Dispergiruemye v rotovoj polosti lekarstvennyye formy (obzor) [Oral-dispersible dosage forms (review)]. *Drug development & registration*, 4, 34-38. [in Russian].
- [11] Shestakov, N. V., Losenkova, S. O., Zakaljukina, E. V., & Stepanova, Je. F. (2017). Assortiment i harakteristiki transmukozalnyh lekarstvennyh form (assortiment lekarstvennyh plenok) [Range and characteristics transmucosal dosage forms]. *Drug development & registration*, 2, 96-101. [in Russian].
- [12] Pankrusheva, T. A., Erofeeva, L. N., Maravina, I. N., Chekmareva, M. S., Avtina, T. V., & Avtina, N. V. (2014). Polymernye lekarstvennyye plenki dlja lechenija zaboolevanij slizistyh obolochek [Polymeric medicinal films for the treatment of diseases of the mucous membranes]. *Scientific notes of Orel State University*, 7(63), 211-212. [in Russian].
- [13] Piskunov, S. Z., & Erofeeva, L. N. (2015). Razrabotka i issledovanie plenok dlja lechenija rinitov [Design and investigation of rhinitis-curing films]. *Russian Rhinology*, 3, 54-56. doi: 10.17116/rosrino201523354-56 [in Russian].
- [14] Sakipova, Z. B., Zheterova, S. R., & Blatov, R. M. (2013). Razrabotka sostava i tehnologii proizvodstva bukkalnoj plenki s acetilsalicylovoj kislotoj [Development of composition and technology of buccal film with acetylsalicylic ACID]. *Vestnik KazNMU*, 4(1), 310-318. [in Russian].
- [15] Sampiev, A. M., Nikiforova, E. B., & Sopovskaia, A. V. (2016). Sovremennoe sostojanie issledovanij v oblasti sozdaniya stomatologicheskikh plenok [Current status of the study of dental films]. *International journal of applied and fundamental research*, 3, 293-297. [in Russian].
- [16] Marinina, T. F., & Gjulbjakova, H. N. (2014). Razrabotka tehnologii i analiz dvuhslajnyh stomatologicheskikh plenok protivovospalitel'nogo i anestezirujushhego dejstvija [Development of technology and analysis of two-layer of dental membranes anti-inflammatory and anesthetic]. *Modern problems of science and education*, 4. [in Russian].
- [17] Hroshovy, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P., & Hureieva S. M. (2008). Matematychnе planuvannja eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment when conducting scientific research in pharmacy]. Ternopil. [in Ukrainian].
- [18] Al Nukari Abdulkarim, & Drozdov, O. L. (2016). Vyvchennia vplyvu osnov-nosiiv na biolohichnu aktyvnist vazopresynu v nazalnykh likarskykh formakh [Study of influence of bases-carriers on biological activity of vasopressin in nasal dosage forms]. *Pharmaceutical journal*, 2, 65-69. [in Ukrainian].



The introduction of new technologies and financial support for the innovational pharmaceutical industry in the veterinary medicine sector based on the development of priority areas of the Ukrainian regions

I. V. Bushuieva^{A,E,F}, N. M. Borysenko^{B,C,D}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The purpose of the work was to monitor the level of financing of innovation activities and regional level technologies transfer by regions of Ukraine on the basis of medium-term priority directions of innovation activity of the strategic priority on the national level “Technological renewal and development of the agro-industrial complex” and to realization of regional innovation priorities on the development and introduction of the latest biotechnologies and veterinary security medicines for farm animals.

Materials and methods. Analytical, comparative, graphical, statistical, descriptive, generalization methods were used in the work. The research materials are normative-legislative acts, official information of regional state administrations on the results of innovation activities within the framework of regional development strategies (in 13 regions of Ukraine), regional programs of scientific-technical and innovation development for 2017–2018.

Results. The monitoring results give an opportunity: to assess the legal and regulatory framework for the formation of the medium-term priorities of the innovative activity of the agro-industrial complex (AIC) as a state and each individual region and the veterinary sector as a whole (taking into account the needs of the industry in veterinary medicines, veterinary supplies, premixes, vaccines, serum, diagnostic kits, etc.); to evaluate the financial support of medium-term priorities of the innovative activities by local budgets with the provision of veterinary medicines at the regional level; to evaluate the effectiveness of innovation activities for created, acquired and transmitted new technologies in the pharmaceutical sector of veterinary medicine; to compare the obtained indicators with the previous periods, to track their dynamics and the tendency of development of medium-term priority directions of innovation activity at the regional level; to use the results of monitoring in the formation of the list of medium-term priority directions of innovation activity at the regional level up to 2021 in the form of directing funds for struggling with animal diseases and, thus, creating safe conditions for human health.

Conclusions. The elaboration of the regulatory framework, namely, the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from October 18, 2017 No. 980 “Some issues of determining the medium-term priority areas of innovation activity at the sectoral level for 2017–2021”, but this document needs to be improved in the areas of identification the priority directions of innovation activity in the pharmaceutical sector of veterinary medicines.

Впровадження нових технологій і фінансове забезпечення інноваційної діяльності фармацевтичної галузі сектора ветеринарної медицини на основі розвитку пріоритетних напрямів регіонів України

I. B. Бушуєва, Н. М. Борисенко

Мета роботи – здійснити моніторинг рівня фінансування регіонами України інноваційної діяльності та трансферу технологій регіонального рівня на основі середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня стратегічного пріоритету «Технологічне оновлення та розвиток агропромислового комплексу» та реалізації регіональних інноваційних пріоритетів з питання розроблення та впровадження новітніх біотехнологій і забезпеченості ветеринарії лікарськими препаратами для сільськогосподарських тварин.

Матеріали та методи. Використали методи: аналітичний, порівняння, графічний, статистичний, описовий, узагальнення. Матеріали дослідження: нормативно-законодавчі акти, офіційна інформація обласних держадміністрацій щодо результатів інноваційної діяльності в рамках стратегій регіонального розвитку (за 13 областями України), регіональні програми науково-технічного та інноваційного розвитку за 2017–2018 рр.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184203>

UDC: 615.1:636.09:[658.589+336]:332.122(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184203

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 314–321

Key words: innovations, financing, veterinary drugs, priority areas, development strategy, pharmaceutic industry, region.

*E-mail: valery999@ukr.net

Received: 02.08.2019 // Revised: 28.08.2019 // Accepted: 05.09.2019

Результати. Результати моніторингу дають можливість оцінити нормативно-правове забезпечення щодо формування середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності агропромислового комплексу (АПК) як держави, так і кожного окремого регіону та ветеринарного сектора загалом (враховуючи потреби галузі у ветеринарних лікарських засобах, ветеринарних препаратах, преміксах, вакцинах, сыворотках, діагностикумах тощо); оцінити фінансове забезпечення місцевими бюджетами середньострокових пріоритетів інноваційної діяльності забезпеченості ветеринарними лікарськими засобами на регіональному рівні; оцінювати результативність інноваційної діяльності за створеними, придбаними та переданими новими технологіями у фармацевтичному секторі ветеринарії; здійснювати порівняння отриманих показників із попередніми періодами, відстежити їхню динаміку, тенденцію розвитку середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності регіонального рівня; використовувати результати моніторингу під час формування державними адміністраціями переліку середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності регіонального рівня до 2021 р. у форматі спрямування коштів на боротьбу з захворюваннями тварин та, тим самим, створення безпечних умов для здоров'я людини.

Висновки. Опрацювання нормативно-законодавчої бази, як-от постанови КМ України від 18 жовтня 2017 р. № 980 «Деякі питання визначення середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності галузевого рівня на 2017–2021 роки» показало, що цей документ потребує вдосконалення в питаннях визначення пріоритетних напрямів інноваційної діяльності в фармацевтичному секторі ветеринарних препаратів.

Ключові слова: інновації, фінансування, ветеринарні препарати, пріоритетні напрями, стратегія розвитку, фармацевтична галузь, регіон.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 314–321

Внедрение новых технологий и финансовое обеспечение инновационной деятельности фармацевтической отрасли сектора ветеринарной медицины на основе развития приоритетных направлений регионов Украины

И. В. Бушуева, Н. М. Борисенко

Цель работы – провести мониторинг уровня финансирования регионами Украины инновационной деятельности и трансфера технологий регионального уровня на основе среднесрочных приоритетных направлений инновационной деятельности общегосударственного уровня стратегического приоритета «Технологическое обновление и развитие агропромышленного комплекса» и реализации региональных инновационных приоритетов по вопросу разработки и внедрения новейших биотехнологий и обеспеченности ветеринарии лекарственными препаратами для сельскохозяйственных животных.

Материалы и методы. В работе использовали методы: аналитический, сравнения, графический, статистический, описательный, обобщения. Материалы исследования: нормативно-законодательные акты, официальная информация областных госадминистраций по результатам инновационной деятельности в рамках стратегий регионального развития (по 13 областям Украины), региональные программы научно-технического и инновационного развития за 2017–2018 гг.

Результаты. Результаты мониторинга дают возможность осуществлять оценку нормативно-правового обеспечения по формированию среднесрочных приоритетных направлений инновационной деятельности агропромышленного комплекса (АПК) как государства, так и каждого отдельного региона и ветеринарного сектора в целом (учитывая потребности отрасли в ветеринарных лекарственных средствах, ветеринарных препаратах, премиксах, вакцинах, сыворотках, диагностикумах и т. п.); осуществлять оценку финансового обеспечения местными бюджетами среднесрочных приоритетов инновационной деятельности обеспеченности ветеринарными лекарственными средствами на региональном уровне; оценивать результативность инновационной деятельности по созданным, приобретенным и переданным новым технологиям в фармацевтическом ветеринарном секторе; осуществлять сравнение полученных показателей с предыдущими периодами, отслеживать их динамику и тенденции развития среднесрочных приоритетных направлений инновационной деятельности регионального уровня; использовать результаты мониторинга при формировании государственными администрациями перечня среднесрочных приоритетных направлений инновационной деятельности регионального уровня к 2021 г. в формате направления средств на борьбу с заболеваниями животных и, тем самым, создания безопасных условий для здоровья человека.

Выводы. Разработка нормативно-законодательной базы, например постановления КМ Украины от 18 октября 2017 г. № 980 «Некоторые вопросы определения среднесрочных приоритетных направлений инновационной деятельности отраслевого уровня на 2017–2021 годы» показало, что этот документ нуждается в совершенствовании в вопросах определения приоритетных направлений инновационной деятельности в фармацевтическом секторе ветеринарных препаратов.

Ключевые слова: инновации, финансирование, ветеринарные препараты, приоритетные направления, стратегия развития, фармацевтическая отрасль, регион.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 314–321

At the present stage, the state pays much attention to the development of advanced new technologies in the agro-industrial sector, given the strategic importance of introducing innovative, high-quality, competitive domestic veterinary medicines to preserve the livestock population. In the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from October 18, 2017, No. 980 “Some issues of determining the medium-term priority areas of innovation activity at the sectoral

level for 2017–2021” (further – Resolution), state was emphasized the development, production and implementation of highly effective veterinary drugs using biotechnological methods [1].

As about 150 nosologies of animals and humans were common, the above-mentioned Resolution was monitored on pharmaceuticals (about 50 % of veterinary medicines are produced at enterprises of the pharmaceutical industry,

subordinated to the Ministry of Health of Ukraine), and on innovations in the veterinary sector. In the course of further analysis, the structure of the Resolution was taken as the basis.

Aim

The purpose of the work was to monitor the level of financing of innovation activities and regional level technologies transfer by regions of Ukraine on the basis of medium-term priority directions of innovation activity of the strategic priority on the national level “Technological renewal and development of the agro-industrial complex” and to realization of regional innovation priorities on the development and introduction of the latest biotechnologies and veterinary security medicines for farm animals.

Materials and methods

The research was conducted according to the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from October 18, 2017, No. 980 “Some issues of determining the medium-term priority areas of innovation activity at the sectoral level for 2017–2021” and official information of regional state administrations on the results of innovation activities within the framework of regional development strategies, regional programs of scientific-technical and innovation development for 2017–2018 using indicators for: financial support of medium-term priority directions of innovation activity at the regional level; creation, acquisition, and transfer of new technologies in medium-term priority areas of innovative activity at the regional level; innovation activity at the expense of enterprises own funds on the basis of statistical survey.

Information was processed from 13 regional state administration during the monitoring of the implementation of medium-term priority areas of innovation activity at the regional level. The monitoring of the implementation of regional innovation priorities for 2017 was carried out on the basis of medium-term priority directions of the national level, approved by 2018–2021 by the CMU Resolution No 1056 of 28.12.2016 [3].

Results

One of 7 priority directions of innovation activity for the period up to 2021 is defined by Article 4 of the Ukraine Law “About priority areas of innovation activity in Ukraine”, 2012 [2]: introduction of new technologies and equipment for high-quality medical care, treatment, pharmaceuticals (5 priority).

The main problem and one of the key priorities of Ukraine’s economic growth is ensuring food quality and safety (9 priority action), namely: bringing national legislation in the field of veterinary and phytosanitary safety in line with EU directives and regulations, increasing the safety and quality of food products in as a result of the introduction of European standards and enhancement of the institutional capacity of the relevant executive authorities.

In 2017–2018 almost all financing volumes (99.4 %) were carried out in four regions of Ukraine: Donetsk (1118877.36 thousand UAH, or 94.0 % – the biggest volume), Zaporizhzhia (14053.63 thousand UAH, or 1.2 % – fourth position), Ivano-Frankivsk (15385.3 thousand UAH, or 1.3 % – third position) and Chernihiv (33962.20 thousand UAH, or 2.9 % – second position). The rest of the regions had a small share (below 1.0 %) of financing, of which the smallest – in Kherson (188.12 thousand UAH, or 0.02 %) (Fig. 1).

Technological development of the agro-industrial (agricultural) complex in the format of treatment and prevention of animals implies a constant positive dynamics of innovations, in particular, the application of fundamentally new technologies for the maintenance, feeding, treatment, and prevention of animal diseases, which in turn requires the use of funds.

Thus, it was found that financing of innovation activity on the basis of this strategic priority amounted to 605618.85 thousand UAH, or 50.9 % of the total funding priorities, which is on 20.0 % less compared to 2017 (757094.45 thousand UAH or 71.7 %). Despite the decrease in volumes of financing in 2018, the direction of the agro-industrial complex, as in 2017, ranks first among the seven strategic directions.

The list of medium-term priorities for this strategic direction, as compared to 2017, has changed due to the optimization of the number of priorities (7 instead of 8) and the updating of the subject, therefore their comparison is carried out according to the total amount of funding (Fig. 2).

It was determined that mid-term financing was implemented in eight (in 2017 in five) regions, among which there were in Donetsk (as in 2017) almost all volumes (UAH 604217.80 thousand or 99.769 %), the smallest – in Volyn (6.0 thousand UAH, or 0.001 %), in 2017 – in Kirovohrad (35.00 thousand UAH or 0.005 %) (Fig. 3, Table 1).

By types of innovation activity, as in 2017, the vast majority of funds were directed at the implementation of innovation projects, programs (448911.12 thousand UAH, or 74.1 % (in 2017 – 79.9 %) in Donetsk and Kherson regions; the remaining 25.9 % – for R & D (1212.93 thousand UAH, or 0.2 % in six regions (in 2017 – 0.1 % in three), except Donetsk and Kherson) and for the «Other» (155494.80 thousand UAH, or 25.7 % (in 2017 – 20.0 %) only in the Donetsk region).

That means the innovation activity of the regional level in 2018 in the field of the agro-industrial complex was carried out according to the same types and almost the same sharing of financing amounts as in 2017.

The financing was made from the budget (UAH 509.32 thousand, or 0.1 % in Ivano-Frankivsk, Ternopil and Kherson regions in almost equal shares) and for own funds of enterprises and organizations (UAH 605109.53 thousand, or 99.9 %) with the maintenance of the proportions of funding in 2017 (0.04 % and 99.96 % respectively) (Table 2).

Regarding the issue of the development and implementation of the latest biotechnologies in crop, stockbreeding and veterinary medicine, in terms of financing, the monitoring showed as followed in Table 3.

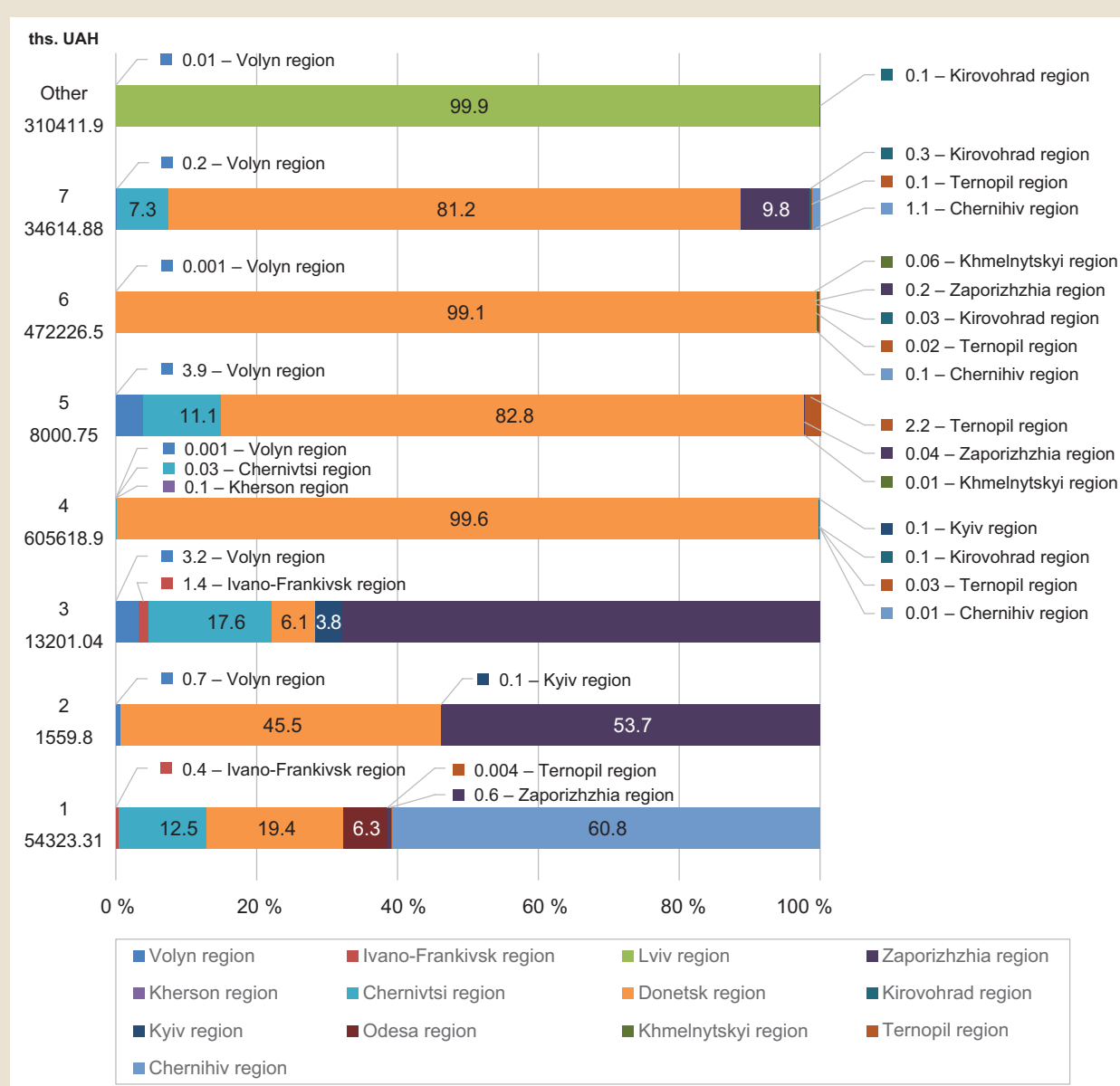


Fig. 1. Distribution of financing in 2017–2018 among Ukrainian regions of innovation activity on the basis of strategic priorities (ths. UAH, %) (according to the consolidated Analytical reference document “Implementation of the medium-term priority areas of innovation activity of the regional level in Ukraine in 2017–2018”) [4].

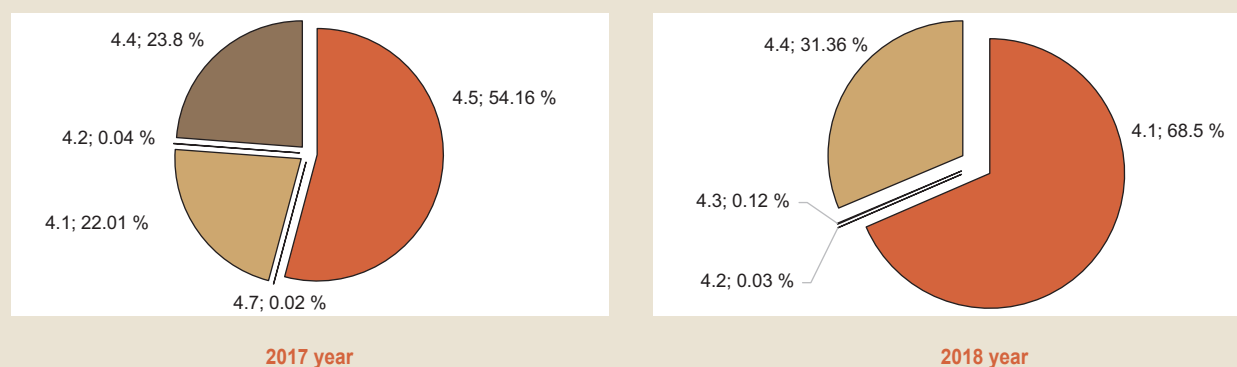
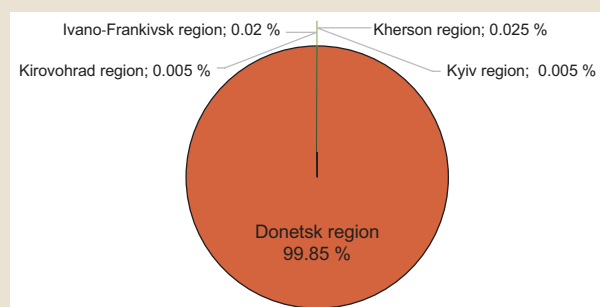
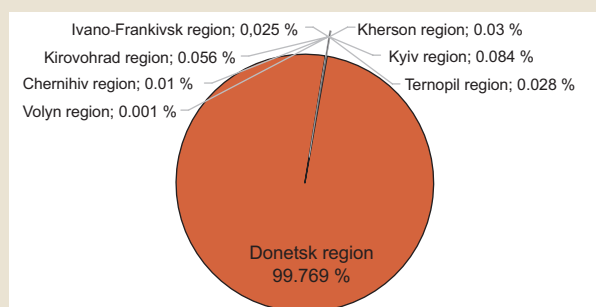


Fig. 2. Distribution of financing in 2017–2018 for regional level innovation activity on the basis of medium-term priority directions of the national level IV strategic priority (%) (according to the consolidated Analytical reference document “Implementation of the medium-term priority areas of innovation activity of the regional level in Ukraine in 2017–2018”) [4].



2017 year



2018 year

Fig. 3. Distribution of financing in 2017–2018 for regional level innovation activity on the basis of medium-term priority directions of the national level IV strategic priority (%) (according to the consolidated Analytical reference document "Implementation of the medium-term priority areas of innovation activity of the regional level in Ukraine in 2017–2018") [4].

Table 1. Financing by Ukrainian regions of innovation activity and technology transfer of the regional level on the basis of medium-term priority directions of innovation activity of the national level of the strategic priority "Technological renewal and development of the agro-industrial complex" in the directions of innovation activity in 2018 [4]

Managers of funds	Incl. by types of innovation activity	Total funding, thousand UAH			Incl. in the context of medium-term priority areas innovation activity of the national level		
		Total	Specific weight, %	Incl. at the expense of budget funds	Priority area 4.3		
					Total	specific weight, %	Incl. at the expense of budget funds
Volyn region	Total, incl.	6.00	0.001	–	–	–	–
	Conducting R & D	6.00	0.001	–	–	–	–
Donetsk region	Total, incl.	604217.80	99.8	–	–	–	–
	Implementation of innovative projects, programs	448723.00	74.1	–	–	–	–
	Other	155494.80	25.7	–	–	–	–
Ivano-Frankivsk region	Total, incl.	151.20	0.02	151.20	151.20	21.7	151.20
	Conducting R & D	151.20	0.02	151.20	151.20	21.7	151.20
Kirovohrad region	Total, incl.	338.43	0.05	–	–	–	–
	Conducting R & D	338.43	0.05	–	–	–	–
Kyiv region	Total, incl.	507.30	0.1	–	507.30	72.6	–
	Conducting R & D	507.30	0.1	–	507.30	72.6	–
Ternopil region	Total, incl.	170.00	0.03	–	–	–	–
	Conducting R & D	170.00	0.03	–	–	–	–
Kherson region	Total, incl.	188.12	0.03	188.12	–	–	–
	Implementation of innovative projects, programs	188.12	0.03	188.12	–	–	–
Chernihiv region	Total, incl.	40.00	0.01	–	40.00	5.7	–
	Conducting R & D	40.00	0.01	–	40.00	5.7	–
TOTAL		605618.85	100.0	339.32	698.50	100.0	151.20

–: no data

Table 2. Funding innovation and technology transfer at the regional level on the basis of medium-term priorities of the strategic priority direction "Technological renewal and development of the agro-industrial complex" by regions in 2018 [4]

Medium-term priority directions of innovation activity	Total funding, thousand UAH			Including:					
	total	at the expense of budget funds	%	Volyn region			Donetsk region		
				total	incl.:		total	incl.:	
					at the expense of budget funds	%		at the expense of budget funds	%
4.3. Development and introduction of newest biotechnologies in plant growing, stockbreeding and veterinary.	698.50	151.20	21.6	–	–	–	–	–	–
4.6. Development and introduction of technologies for animals' diseases diagnostic and means for their protection.	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Total	605618.85	509.32	0.1	6.00	–	–	604217.8	–	–

–: no data

Table 2 (continued)

Medium-term priority directions of innovation activity	Including:								
	Ivano-Frankivsk region			Kyiv region			Kirovohrad region		
	total	incl.:		total	incl.:		total	incl.:	
		at the expense of budget funds	%		at the expense of budget funds	%		at the expense of budget funds	%
4.3. Development and introduction of newest biotechnologies in plant growing, stockbreeding and veterinary.	151.20	151.20	100.0	507.30	–	–	–	–	–
4.6. Development and introduction of technologies for animals' diseases diagnostic and means for their protection.	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Total	151.20	151.20	100.0	507.30	–	–	338.43	–	–

–: no data

Table 2 (continued)

Medium-term priority directions of innovation activity	Including:								
	Ternopil region			Kherson region			Chernihiv region		
	total	incl.:		total	incl.:		total	incl.:	
		at the expense of budget funds	%		at the expense of budget funds	%		at the expense of budget funds	%
4.3. Development and introduction of newest biotechnologies in plant growing, stockbreeding and veterinary.	–	–	–	–	–	–	40.00	–	–
4.6. Development and introduction of technologies for animals' diseases diagnostic and means for their protection.	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Total	170.00	170.00	100.0	188.12	188.12	100.0	40.00	–	–

–: no data

Table 3. Creation and using of new technologies based on the strategic priority line «Technological renewal and development of the agro-industrial complex» by regions in 2018 [4]

Medium-term priority directions of innovation activity	Including:											
	Donetsk region				Kyiv region				Ternopil region			
	Number of created new technologies, units.	Number of new technologies acquired, units.	Number of new technologies transferred, units.	The volume of revenues from the transfer of new technologies, ths UAH.	Number of created new technologies, units	Number of new technologies acquired, units.	Number of new technologies transferred, units.	The volume of revenues from the transfer of new technologies, ths UAH.	Number of created new technologies, units	Number of new technologies acquired, units.	Number of new technologies transferred, units.	The volume of revenues from the transfer of new technologies, ths UAH.
4.3. Development and introduction of newest biotechnologies in plant growing, stockbreeding and veterinary.	-	-	-	-	15	-	15	507.3	-	-	-	-
4.6. Development and introduction of technologies for animals' diseases diagnostic and means for their protection.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	-	-	-	-	15	-	15	507.3	-	-	-	-

-: no data

Conclusions

Financing of the veterinary pharmaceuticals sector in different regions of Ukraine ranges from 0.7 % to 3.5 % of the total industry-financed funds.

The results of the conducted monitoring give an opportunity:

1) to assess the legal and regulatory framework for the formation of medium-term priority areas of innovation activity of the agro-industrial complex as a state and each individual region and the veterinary sector as a whole (taking into account the needs of the industry in veterinary medicines, veterinary supplies, premixes, vaccines, derivatives, diagnostics, etc.);

2) to evaluate the financial support of medium-term priorities of the innovative activities by local budgets with the provision of veterinary medicines at the regional level;

3) to evaluate the effectiveness of innovation activities for created and acquired new technologies in the pharmaceutical sector of veterinary medicine;

4) to compare the obtained indicators with the previous periods, to track their dynamics and the tendency of development of medium-term priority directions of innovation activity at the regional level;

5) to use the results of monitoring in the formation of the list of medium-term priority directions of innovation activity at the regional level up to 2021 in the form of directing funds for struggling with animal diseases and, thus, creating safe conditions for human health.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Information about authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Borysenko N. M., PhD Student of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Борисенко Н. М., PhD-аспірант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бушуева И. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Борисенко Н. Н., PhD-аспирант каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] (2017). *Deiaki pytannia vyznachennia serednostrokovykh pryoritetnykh napriamiv innovatsiinoi diialnosti zahalnodержavnogo rivnia na 2017-2021 roky: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 18.10.2017 roku №980. [Some issues of defining medium-term priority areas of innovation activity of the sectoral level for 2017-2021: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from October 18, 2017 №980]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/980-2017-n>. [in Ukrainian].*

- [2] (2012). *Pro prorytetni napriamy innovatsiinoi diialnosti v Ukraini: Zakon Ukrainy vid 05.12.2012 roku №5460-VI. [On the priority directions of innovation activity in Ukraine: Law of Ukraine from December 5, 2012 №5460-VI]*. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy. 2012. № 19-20. St. 166. [in Ukrainian].
- [3] (2017). *Deiaki pytannia vyznachennia serednostrokovykh prorytetnykh napriamiv innovatsiinoi diialnosti zahalnodержavnoho rivnia na 2017-2021 roky: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 18.10.2017 roku №980. [Some issues of defining medium-term priority areas of innovation activity of the sectoral level for 2017-2021: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from October 18, 2017 №980]*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/980-2017-p>. [in Ukrainian].
- [4] (2018). *Realizatsiia serednostrokovykh prorytetnykh napriamiv innovatsiinoi diialnosti v rehionakh Ukrainy u 2017 rotsi: Analichna dovidka. [Implementing medium-term priority areas for innovation activity in regions of Ukraine in 2017: Analytical report]*. Kyiv. [in Ukrainian].



Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції

Жамалі Карім^{B,C,D}, Н. О. Ткаченко^{*E}, В. В. Гладишев^{A,F}, С. Є. Рижкова^B

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Питання розроблення нових вітчизняних ліків проти алопеції залишається актуальним. Йому завжди передують маркетинговий аналіз відповідного сегмента фармацевтичного ринку. Сьогодні фармацевтичний ринок динамічно оновлюється, що зумовлює необхідність дослідження його стану та формування інформаційної бази щодо динаміки асортименту, цін і доступності засобів у певні періоди його розвитку.

Мета роботи – формування інформаційного масиву про лікарські та косметичні засоби проти алопеції, що включають міноксидил і його похідні, та обґрунтування на підставі маркетингового аналізу доцільності створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції амінексилу.

Матеріали та методи. Як інформаційні матеріали використовували Державний реєстр лікарських засобів України, довідник лікарських засобів Компендіум онлайн, інтернет-ресурси з пошуку ліків в аптеках України GeoApteka та Tabletki.ua, інтернет-ресурси мережових аптек «Аптека низьких цін», «Мед-сервіс», гуртові пропозиції ЛЗ для аптек згідно з програмним комплексом «Аптека». У роботі застосовані маркетинговий метод, методи моніторингу, логічного узагальнення, групування, графічний.

Результати. Здійснили комплексне маркетингове оцінювання українського фармацевтичного ринку засобів на підставі похідних міноксидилу, що застосовують у терапії алопеції, яка враховувала гетерогенну структуру: два напрями – лікарські та косметичні засоби.

Висновки. На підставі маркетингового аналізу фармацевтичного ринку сформували інформаційний масив арсеналу засобів для лікарів-трихологів і провізорів аптек за двома напрямками: сегмент «лікарські засоби» налічує 4 препарати підгрупи D11AX – інші дерматологічні препарати; сегмент «лікувальна косметика» – 29 косметичних засобів (переважає лікувальна косметика на основі міноксидилу – 17 пропозицій). За формою виготовлення в аптечному сегменті фармацевтичного ринку переважають рідкі форми – розчини, наявні шампуні й бальзамами. Усі засоби за критерієм «порядок відпуску з аптеки» належать до безрецептурних. Для сегмента ринку, що аналізували, характерний дефіцит комбінованих препаратів на основі амінексилу й невелика кількість пропозицій від вітчизняних виробників.

Исследование отечественного рынка средств на основе миноксидила и его производных, которые используются в лечении алопеции

Жамали Карим, Н. А. Ткаченко, В. В. Гладишев, С. Е. Рыжкова

Вопрос разработки новых отечественных лекарств от алопеции остается актуальным. Ему всегда предшествует маркетинговый анализ указанного сегмента фармацевтического рынка. Сегодня фармацевтический рынок динамично обновляется, что обуславливает необходимость исследования его состояния и формирования информационной базы относительно динамики ассортимента, цен и доступности средств в определенные периоды его развития.

Цель работы – формирование информационного массива о лекарственных и косметических средствах против алопеции, которые включают миноксидил и его производные, и обоснование на основании маркетингового анализа целесообразности создания нового фармацевтического препарата на основе субстанции аминексилу.

Материалы и методы. В качестве информационных материалов использовали Государственный реестр лекарственных средств Украины, справочник лекарственных средств Компендиум онлайн, интернет-ресурсы по поиску лекарств в аптеках Украины GeoApteka и Tabletki.ua, интернет-ресурсы сетевых аптек «Аптека низких цен» и «Мед-сервис». В работе применены маркетинговый метод, методы мониторинга, логического обобщения, группировки и графический метод исследования.

Результаты. Осуществлена комплексная маркетинговая оценка украинского фармацевтического рынка средств на основе производных миноксидила, используемых в терапии алопеции, которая учитывала гетерогенную структуру: два направления – лекарственные и косметические средства.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184206>

УДК: 339.13.021:[615.263.6.015.11:616.594.1-085]
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184206

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 322–328

Ключові слова: алопеція, амінексил, міноксидил, маркетингові дослідження.

***E-mail:** tkachenkonat2@gmail.com

Надійшла до редакції: 01.08.2019 // Після доопрацювання: 29.08.2019 // Прийнято до друку: 06.09.2019

Висновки. На основі маркетингового аналізу фармацевтичного ринку сформований сучасний арсенал засобів для лікарів-трихологів і провізорів аптек по двом напрямкам: сегмент «лікарські засоби» налічує 4 препарати підгрупи D11AX «Інші дерматологічні препарати»; сегмент «лікувальна косметика» – 29 косметичних засобів (переважає лікувальна косметика на основі міноксидилу – 17 пропозицій). По формі виготовлення в аптеках переважають рідкі форми, є шампуні і бальзамы. Всі засоби за критерієм «порядок відпуску з аптеки» належать до безрецептурних. Для аналізованого сегмента ринку характерен дефіцит комбінованих препаратів на основі амінексилу і невелике число пропозицій від вітчизняних виробників.

Ключові слова: алопеція, амінексил, міноксидил, маркетингові дослідження.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 322–328

Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and its derivatives that are used in treatments for Alopecia

Gamali Karim, N. O. Tkachenko, V. V. Hladyshev, S. Ye. Ryzhkova

The problem of development of the new domestic medicines for alopecia has been remained topical for some years. Marketing analysis of the mentioned segment always should be carried out at first. Today the pharmaceutical market is updating dynamically. This fact is causing the necessity of its investigation and formation of informational base concerning assortment dynamics, prices and accessibility of the pharmaceutical product at certain periods of its development.

The aim of this work is the formation of informational base of medicines and cosmetics for alopecia including minoxidil and its derivatives and substantiation based on marketing analysis of the feasibility of the creation new pharmaceutical product based on aminexil.

Materials and methods. The State Register of Medicines of Ukraine; the directory of medicines "Compendium online"; online resources for medicines search in Ukrainian pharmacies "GeoApteka" and "Tabletki.ua"; online resources of network pharmacies "Apteka nizkikh tsen" and "Med-service" were used as informational materials. The marketing method, methods of monitoring, logical generalization, grouping and graphical method were employed during the investigation.

Results. Complex marketing estimation of the Ukrainian pharmaceutical market of the medicines with minoxidil derivatives for alopecia including heterogeneous structure: medicines and cosmetics, was carried out.

Conclusion. On the basis on the marketing analysis of the pharmaceutical market the modern arsenal of the medicines for the trichologists and pharmacists was compounded in two areas: segment "Medicines" included 4 medications of D11AX group "Other dermatological drugs"; segment "Cosmetics" included 29 products (mostly cosmetics with minoxidil – 17 positions). As to form of manufacturing, liquid forms prevail in pharmacies, and there are shampoos and balsams. All medicines by the criterion "Procedure of dispensing in pharmacies" are OTC-products. The deficiency of aminexil based combined medicines and a small number of proposals from domestic producers are characteristic by the market analysis.

Key words: alopecia, aminexil, minoxidil, marketing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 322–328

Алопеція – патологічне випадіння волосся, що може бути спричинене генетичною детермінованістю, впливом на волоссяний фолікул токсичних речовин, ліків, стресу, інфекційними захворюваннями, гормональними порушеннями, імунodefіцитним станом, опіками, запальними та аутоімунними процесами тощо. Розрізняють види алопеції: вроджену та набуту (андрогенна (андрогенетична), телогенова (симптоматична), анагенова (хіміотерапевтична, токсична), гніздова (осередкова), травматична (рубцева) тощо) [1–3].

Найбільш ефективна терапія алопеції полягає в комплексному застосуванні системного та місцевого лікування, зокрема фізіотерапії та нетрадиційних методів (акупунктура, електропунктура тощо). Номенклатура лікарських засобів (ЛЗ), лікувальної косметики (ЛК) і косметичних засобів (КЗ) при алопеції різноманітна. Серед них значний відсоток становлять неспецифічні засоби базової терапії: заспокійливі, протизапальні, комплекси мікроелементів і вітамінів, препарати заліза та цинку, ентеросорбенти, імунomodulatory, ноотропи, імуносупресори, біогенні стимулятори тощо. Основними групами діючих речовин у складі засобів для шкірного

застосування є стимулятори росту, місцевопоздразнювальні, капіляропротекторні, судинорозширювальні, антисептичні, репаративні речовини тощо [4,5].

Але дотепер не створено ефективного універсального або радикального засобу від випадіння волосся та відновлення його росту на голові, тому питання щодо розроблення нових вітчизняних ліків проти алопеції залишається актуальним [6,7]. Йому завжди передують маркетинговий аналіз відповідного сегмента фармацевтичного ринку (ФР) [5,8,9]. Сьогодні ФР динамічно розвивається та оновлюється, що зумовлює необхідність дослідження його стану та формування інформаційної бази щодо динаміки асортименту, цін і доступності засобів у певні періоди його еволюції.

Мета роботи

Формування інформаційного масиву про ЛЗ, ЛК і КЗ проти алопеції, що включають міноксидил і його похідні, та обґрунтування на підставі маркетингового аналізу доцільності створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції амінексилу.

Матеріали і методи дослідження

Як інформаційні матеріали використовували Державний реєстр лікарських засобів України, довідник лікарських засобів Компендіум онлайн, інтернет-ресурси з пошуку ліків в аптеках України GeoApteka та Tabletki.ua, інтернет-ресурси мережевих аптек «Аптека низьких цін», «Мед-сервіс», гуртові пропозиції ЛЗ для аптек згідно з програмним комплексом «Аптека». У роботі застосовані маркетинговий метод, методи моніторингу, логічного узагальнення, групування та графічний. Дані, що одержали, систематизовані та наочно наведені в діаграмах із поясненнями та висновками.

Результати та їх обговорення

Аміноксил – похідна потужного стимулятора росту волосся міноксидилу. Міноксидил – периферичний вазодилататор, активатор калієвих каналів (АКК). Крім того, серед похідних міноксидилу добре відомі й інші похідні: пінацидил, наноксидил, міноксидин. Група АКК, до якої належить міноксидил, за структурою являє собою азотисті сполуки піримідинового ряду з різними радикалами [10,11]. Однак КЗ на основі похідних міноксидилу (окрім аміноксилу) в аптечному сегменті України представлені незначною кількістю: шампунь для збільшення густоти волосся Vichy Dercos Neogenic (5 % стемоксидин), Alerana (2 % пінацидил).

Для досягнення мети та здійснення системного аналізу ФР засобів цього сегмента виконали комплексне маркетингове оцінювання ФР, що враховувало гетерогенну структуру (напрями): ЛЗ і КЗ. За уніфікованою класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) сформували інформаційний масив із 4 лікарських препаратів (сегмент «ЛЗ») і 29 косметичних (сегмент «КЗ») (табл. 1, табл. 2).

Згідно з Державним реєстром лікарських засобів України [12], станом на 01.01.2019 р. в Україні зареєстровано 4 препарати на основі міноксидилу для лікування алопеції, що належать до групи D – дерматологічні засоби, підгрупи D11AX – інші дерматологічні препарати.

Вивчаючи сегмент ФР «ЛЗ» за критерієм «порядок відпуску з аптеки», визначили: всі препарати відпускаються без рецепта (згідно з анотаціями та наказом МОЗ Укра-

їни від 02.04.2018 р. № 599), але перед застосуванням обов'язково потребують консультації з лікарем. За показником «оригінальний/генерик» встановили відповідність: 2/2 або 50 % / 50 %.

Структуру сегмента «КЗ» сформовано моно- і комбінованими засобами на основі міноксидилу (58,6 %), комбінацією аміноксилу з різними посилювачами (27,6 %) та монозасобами на основі стемоксидину, пінацидилу (по 6,9 %).

Аналіз складу засобів показав, що препарати сегмента «ЛЗ» є 100 % однокомпонентними. Для сегмента «КЗ» характерне переважання комбінації основної діючої речовини з екстрактами різних рослин, вітамінних комплексів тощо: 55,2 % – комбінована косметика (переважно на основі міноксидилу), 44,8 % – косметика на основі однієї діючої речовини, що переважно представлена ЛК на основі міноксидилу та його похідних стемоксидину, пінацидилу.

Аналізуючи фармринок за формами випуску, встановили, що одноманітність – наявність тільки розчину для зовнішнього застосування у флаконі – притаманна сегменту «ЛЗ», а сегмент «КЗ» доповнюється розчинами в ампулах, шампунями, крем-бальзамами та бальзамами в тубах, пудрою для волосся.

Під час маркетингових досліджень проаналізували фірмову структуру вітчизняного ФР засобів на основі



Рис. 1. Діаграма розподілу засобів на основі міноксидилу та його похідних на українському ФР за місцем виробництва.

Таблиця 1. Асортиментна структура ФР засобів проти алопеції на основі міноксидилу та його похідних, сегмент «ЛЗ» (D11AX01 – Міноксидил)

Активні компоненти	Торгова назва	Виробник	Форма випуску	Реєстрація
Minoxidil	МІНОКСИДИЛ ІНТЕЛІ	Виробник: Індастріал Фармaceutіка Кантабрія С.А. (Іспанія)	Розчин нашкірний, 2 % по 60 мл у флаконі № 1	№ РП UA/14771/01/02 Термін дії: 14.12.2015 – 14.12.2020
Minoxidil	МІНОКСИДИЛ ІНТЕЛІ	Заявник: ЗАТ «Інтелі Генерикс Норд» (Литва)	Розчин нашкірний, 5 % по 60 мл у флаконі № 1	№ РП UA/14771/01/01 Термін дії: 14.12.2015 – 4.12.2020
Minoxidil	ПІЛФУД БОСНАЛЕК®	Босналек д.д. (Боснія і Герцеговина)	Спрей нашкірний, р-н 2 % по 60 мл у флаконі	№ РП UA/1840/01/01 Термін дії: 03.03.2015 – 03.03.2020
Minoxidil	ПІЛФУД БОСНАЛЕК®		Спрей нашкірний, р-н 5 % по 60 мл у флаконі	№ РП UA/1840/01/02 Термін дії: 03.03.2015 – 03.03.2020

похідних міноксидилу. Здебільшого обидва сегменти представлені іноземними фірмами-виробниками – їхня частка становить 100 % у сегменті «ЛЗ» і 75,9 % у сегменті «КЗ» (рис. 1).

Серед іноземних країн-постачальників провідні позиції належать Франції, яка представлена 3 компаніями-виробниками КЗ: «L'Oreal», «Vishy» і «Kerastase». Другу позицію посіли США з компаніями «Kirkland» і «Johnson&Johnson». Крім того, в аптечному сегменті

вітчизняного ФР представлені засоби проти алопеції з Боснії та Герцеговини, Бельгії, Ізраїлю, Іспанії та ФРН – по одному виробнику. Але за кількістю представленої продукції на ФР кожною з компаній є різниця (рис. 2).

Серед вітчизняних виробників засобів на основі міноксидилу в аптеках представлена продукція компаній ТОВ «Мінокс Техноледжи Трейдинг» (4 засоби) і «Еліксир» (3 засоби) з м. Дніпро. Відзначимо, що вся продукція належить до сегмента «КЗ»

Таблиця 2. Асортиментна структура ФР засобів проти алопеції на основі міноксидилу та його похідних, сегмент «ЛК»

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
на основі міноксидилу (Minoxidil)				
Minoxidil	Регейн®	Універсальний	Фармація Н.В. / С.А (Бельгія)	Розчин для зовнішнього застосування 5 % у флаконі по 60 мл № 3
	WOMEN'S Rogaine 2 %	Лосьйон для жінок	Johnson&Johnson (США)	Розчин для зовнішнього застосування 2 % у флаконі по 60 мл + дозатор
	MEN'S Rogaine 5 %	Лосьйон для чоловіків		Розчин для зовнішнього застосування 5 % у флаконі по 60 мл + дозатор
	Міноксидил Kirkland Signature 5 %	Для чоловіків	Kirkland (США)	Розчин для зовнішнього застосування 5 % у флаконі по 60 мл
	Міноксидил Equate 2 %	Для жінок	Equate (Ізраїль)	Розчин для зовнішнього застосування 5 % у флаконі по 60 мл
	MinoX 2	Для жінок	ТОВ «Мінокс Техноледжи Трейдинг» (м. Дніпро, Україна)	Розчин 2 % у флаконі № 1 по 50 мл
	MinoX 5	Для чоловіків		Розчин 5 % у флаконі № 1 по 50 мл
	MinoX 10	Для чоловіків		Розчин 10 % у флаконі № 1 по 50 мл
MinoX Hair Magic	універсальна	Пудра-камуфляж по 25 г		
Minoxidil + азелаїнова кислота, біотин, кофеїн, ретино, екстракт кропиви та корінь лопуха	МіноМакс 2	Трихологічні професійні засоби	Artefactum GMBH, ФРН	Розчин нашкірний 2 % у флаконі 60 мл, з розпилювачем
	МіноМакс 5			Розчин нашкірний 5 % у флаконі 60 мл, з розпилювачем
	МіноМакс 10			Розчин нашкірний 10 % у флаконі 60 мл, з розпилювачем
	МіноМакс 15			Розчин нашкірний 15 % у флаконі 60 мл, з розпилювачем
Minoxidil + біотин, кофеїн + Ketoconazolium	МіноМакс шампунь для профілактики облісіння			Шампунь у флаконі по 250 мл
Minoxidil + азелаїнова кислота + екстракти гінґо білобо, кори дубу, гібіскусу	Міноксил	Серія «Для росту волосся»	Еліксир (м. Дніпро, Україна)	Шампунь по 150 мл у флаконі
Minoxidil + екстракти гінґо білоба, кори дуба, гібіскуса	Міноксил лайт	Серія «Для зміцнення та росту волосся»		Шампунь по 150 мл у флаконі
Minoxidil + азелаїнова кислота + екстракти гінґо білоба, зеленого чаю, кори дуба, гібіскуса	Міноксил	Серія «Для росту та відновлення волосся»		Крем-бальзам по 75 мл
на основі амінексилу (Aminexil)				
Aminexil (Diaminopyrimidine oxide)	L'Oreal Professionnel Aminexil Advanced	Серія Aminexil 2 % розчин	L'Oreal Professionnel (Франція)	Флакон 6 мл; 42 флакони у картонній коробці
Aminexil (Diaminopyrimidine oxide) + вітаміни B3, B5, B6 + Omega-6	L'Oreal Professionnel Aminexil Advanced+ Omega-6	Серія Aminexil Control Serie Expert		Ампули по 6 мл; 10 ампул у картонній коробці

Продовження таблиці 2

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
Aminexil + Arginine + комплекс Пироктон Оламін + вітамин Е, РР, В6	Vishy Dercos Aminexil Clinical 5	Серія Dercos , для жінок	Vishy (Франція)	Ампули по 6 мл; 21 ампула у картонній коробці
Aminexil + Arginine + комплекс Пироктон Оламін + вітамин Е	Vichy Dercos Aminexil Clinical 5 Homme	Серія Dercos, для чоловіків		Ампули по 6 мл; 21 ампула у картонній коробці
Aminexil + вітаміни РР, В5, В6	Тонізувальний Vichy Der-cos Energising Shampoo	Серія Dercos , універсальний		Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл і 400 мл
Aminexil + вітаміни РР, В6 + ceramide	Тонізувальний бальзам Vichy Dercos	Серія Dercos		Бальзам у тубі об'ємом 150 мл
Aminexil + glicolipide GL	Kerastase Specifique aminexil GL	Серія Kerastase Specifique	Kerastase (Франція)	Флакони по 6 мл; 30 флаконів у картонній коробці
Aminexil + RHAMNOSE	Kerastase Specifique Cure Anti-Chute Intensive Treatment	Серія Kerastase Specifique		Ампули по 6 мл; 10 і 42 ампул у картонній коробці
на основі стемоксидину (Stemoxydine)				
Diethylutidinate	Vichy Dercos Neogenic (5 %) для збільшення густоти волосся	Серія Dercos , універсальний	Vishy (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 100 мл та 200 мл Дозований пакет по 7 мл
Diethylutidinate	Vichy Dercos Денсі-Солюшнз для відновлення густоти та об'єму тонкого та ослабленого волосся	Серія Dercos, концентрат		Концентрований розчин у пластиковому флаконі з дозатором по 100 мл
на основі пінацидилу (Pinacidil)				
Pinacidil	Алерана спрей 2 %	ALERANA для жінок	ЗАО «Вертекс» (РФ)	Розчин 2 % у флаконі по 50 мл, 60 мл із насадкою
	Алерана спрей 5 %	ALERANA для чоловіків		Розчин 5 % у флаконі по 50 мл, 60 мл із насадкою

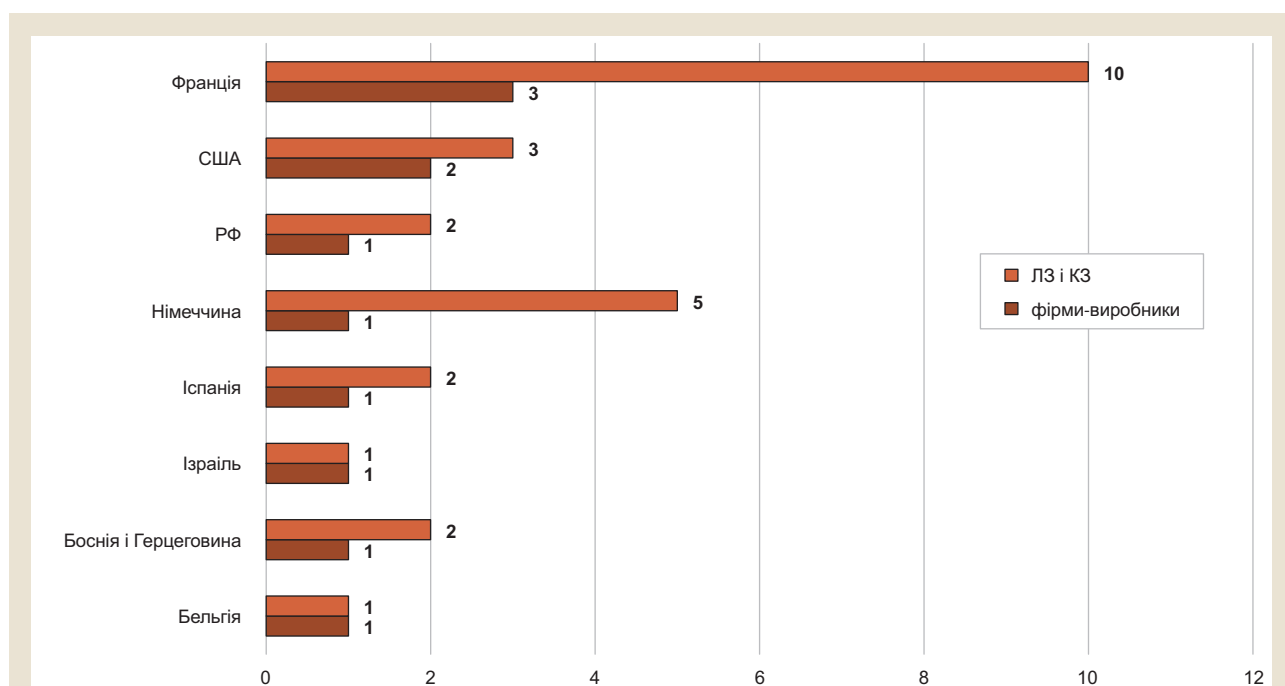


Рис. 2. Діаграма розподілу іноземних країн за кількістю фірм-виробників і кількістю представленої продукції на ФР України.

Як бачимо, український ринок засобів проти alopecії на основі похідних міноксидилу сформований переважно продукцією іноземних виробників, що відкриває перспективні напрями для подальших досліджень щодо розробки нових вітчизняних препаратів проти облісіння.

Висновки

1. Здійснили маркетинговий аналіз ФР засобів на основі міноксидилу та його похідних, що застосовуються в терапії alopecії. Сформуливали інформаційний масив арсеналу засобів для лікарів-трихологів і провізорів аптек за двома напрямками: сегмент «ЛЗ» налічує 4 препарати підгрупи D11AX – інші дерматологічні препарати; сегмент «КЗ» – 29 косметичних засобів (переважає ЛК на основі міноксидилу – 17 пропозицій).

2. За формою виготовлення в аптечному сегменті ФР переважають рідкі форми – розчини, наявні шампуні й бальзами. Усі засоби за критерієм «порядок відпуску з аптеки» належать до безрецептурних. Для сегмента ринку, що аналізували, характерний дефіцит комбінованих препаратів на основі амінексилу та мала кількість пропозицій від вітчизняних виробників.

Перспективи подальших досліджень. Результати аналізу зумовлюють доцільність перспективного напрямку зі створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції амінексилу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Жамалі Карім, аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8566-5938

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

Рижкова С. Є., магістр 2 курсу, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Жамали Карим, аспирант каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рижкова С. Е., магистр 2 курса, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Gamali Karim, PhD Student of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Hladyshev V. V., PhD, Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ryzhкова S. Ye., Magister Student of the 2nd year, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Кардашова Д. З., Василенко И. А., Карасев Е. А. Комплексный подход – основа эффективного лечения alopecии. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*, 2012. № 1. С. 58-62.
- [2] Alopecija. *Фармацевтична енциклопедія*. URL : <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2710/alopeciya>.
- [3] Святенко Т. В., Андриуца Л. А. Alopecija: классификации, этиопатогенез, клинические проявления, современные возможности терапии. URL : <http://derma.dp.ua/literature/%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%BF%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D1%8D%D1%82%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD/>
- [4] Юрлова Л. В. Диференційована терапія гніздової alopecії з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 3. С. 41-45.
- [5] Федоровська М. І., Половко Н. П., Ярема І. О. Методологія створення дерматокосметичних засобів для профілактики та лікування alopecії. *Клінічна фармація*, 2018. Т. 22, № 1. С. 20-27. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1450>
- [6] Розробка складу лікувально-косметичного засобу для профілактики випадіння волосся / О. І. Павх, Л. В. Соколова, Г. Р. Козир, О. М. Барна. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 3. С. 26-27.
- [7] Федоровська М. І. Перспективи застосування лікарських рослин при різних формах alopecії. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 2. С. 40-44.
- [8] Демчук М. Б., Івашків Ю. І., Грошовий Т. А. Дослідження вітчизняного ринку лікарських препаратів і засобів лікувальної косметики, що використовуються при зовнішній корекції alopecії. *Запорожский медицинский журнал*, 2012. № 3. С. 23-25.
- [9] Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, що призначені для застосування при різних формах alopecії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 106-110.
- [10] Аналоги миноксидила. Частина 2. URL : http://mayya.ucoz.com/blog/analogi_minoksidila_chast_2/2013-10-19-42.
- [11] Компендиум. Лекарственные препараты. URL : compendium.com.ua/akt/77/2983/minoxidilum/.
- [12] Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.kiev.ua>

References

- [1] Kardashova, D. Z., Vasilenko, I. A., & Karasev, E. A. (2012). Kompleksnyy podhod – osnova jeffektivnogo lechenija alopecii [Comprehensive approach is the basis for effective treatment of alopecia]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja dermatokosmetologija*, 1, 58-62. [in Russian].
- [2] Alopecija. [Alopecia]. *Farmatsevtichna entsyklopediia*. Retrieved from <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2710/alopeciya> [in Ukrainian].
- [3] Svjatenko, T. V., & Andriuca, L. A. Alopecija: klassifikacii, jetiopatogenez, klinicheskie projavlenija, sovremennye vozmozhnosti terapii [Alopecia: classifications, pathogenesis, clinical features, current therapy options]. Retrieved from <http://derma.dp.ua/literature/%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%BF%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD/> [in Russian].
- [4] Yurlova, L. V. (2008). Dyferentsiirovana terapiia hnizdovoi alopecsii z urakhuvanniam kliniko-patohenetychnykh osoblyvostei zakhvoriuvannia [The differentiated therapy of alopecia areata when considering the clinical-pathogenetic features of the disease]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3, 41-45. [in Ukrainian].

- [5] Fedorovska, M. I., Polovko, N. P., & Yarema, I. O. (2018). Metodolohiia stvorennia dermatokosmetychnykh zasobiv dlia profilaktyky ta likuvannia alopetsii [The methodology of developing dermato-cosmetic remedies for prevention and treatment of alopecia]. *Clinical pharmacy*, 22(1), 20-27. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1450> [in Ukrainian].
- [6] Pavkh, O. I., Sokolova, L. V., Kozyr, G. R., & Barna, A. M. (2012). Rozrobka skladu likuvalno-kosmetychnoho zasobu dlia profilaktyky vypadinnia volossia [Formulation development of medical and cosmetic products for preventing hair loss]. *Zaporozhye medical journal*, 3, 26-27. [in Ukrainian].
- [7] Fedorovska, M. I. (2014). Perspektyvy zastosuvannia likarskykh roslyn pry riznykh formakh alopetsii [Prospect of medicinal plants application in various forms of alopecia]. *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 40-44. [in Ukrainian].
- [8] Demchuk, M. B., Ivashkiv, Yu. I., & Hroshovuy, T. A. (2012). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh preparativ i zasobiv likuvalnoi kosmetyky, shho vykorystovuiutsia pry zovnishnii korektsii alopetsii [The domestic market analysis of medicines and medical cosmetics used for external correction of alopecia]. *Zaporozhye medical journal*, 3, 23-25. [in Ukrainian].
- [9] Yarema, I. O., Fedorovska, M. I., & Sokolova, L. V. (2014). Marketynhovi doslidzhennia rynku likarskykh i kosmetychnykh zasobiv, shho pryznacheni dlia zastosuvannia pry riznykh formakh alopetsii [Marketing researches of medicinal and cosmetic remedies intended for applying in various forms of alopecia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 106-110. [in Ukrainian].
- [10] Analogi minoksidila. Chast 2 [Minoxidil analogues. Part 2]. Retrieved from http://mayya.ucoz.com/blog/analogi_minoksidila_chast_2/2013-10-19-42 [in Russian].
- [11] Kompendium. Lekarstvennye preparaty. [Compendium. Medicines]. Retrieved from <http://compendium.com.ua> [in Russian].
- [12] Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines of Ukraine]. Retrieved from <http://www.drz.kiev.ua> [in Ukrainian].



Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

А. С. Гоцуля^{1,C,D,E}, О. О. Миколасюк^{2,A,B}, Т. С. Британова^{*1,C,B}, Є. Г. Книш^{1,E,F}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²ТОВ «МЕДХАУЗ СВІС ГМБХ», м. Дніпро, Україна

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

Мета роботи – аналіз асортименту дієтичних добавок сучасного фармацевтичного ринку України на основі лікарської рослинної сировини, що впливають на органи дихання.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження: нормативно-законодавчі документи, джерела наукової літератури, інтернет-сайти аптек, прайс-листи щотижневика «Аптека», довідник «Компендіум-2019», сайти компаній. У роботі використали системно-аналітичний, математико-статистичний і порівняльний методи аналізу.

Результати. Проаналізували асортимент дієтичних добавок, які використовують для лікування захворювань органів дихання. Визначили співвідношення між ОТС-препаратами та дієтичними добавками на сучасному фармацевтичному ринку України, де частка дієтичних добавок цієї групи становить 42 %. Проаналізували фірмову та асортиментну структури серед країн-постачальників. Результати показали, що лідерами за кількістю фірм-виробників аналізованої групи товарів є Україна та Індія, їхня частка становить по 28,12 %. За асортиментом перше місце посідає Україна – 34,65 %. Дослідження цього сегмента ринку за лікарською формою показало гетерогенність товарів. Так, дієтичні добавки, що впливають на органи дихання, представлені 9 лікарськими формами, більшість із них – леденчики (50 %). Вивчення фірмової структури дало змогу виділити лідерів серед іноземних фармацевтичних компаній, до трійки лідерів увійшла компанія Swiss Energy Pharma GmbH. Отже, актуальним завданням є розроблення нових дієтичних добавок аналізованої дії та їхнє впровадження на сучасний фармацевтичний ринок України.

Висновки. Дієтичні добавки, що впливають на органи дихання, представлені чималою кількістю фармацевтичних компаній, країнами-лідерами є Україна та Індія, а за асортиментом – Україна. Серед лікарських форм в асортименті дієтичних добавок для лікування органів дихання більшість становлять леденчики (50 %). У фірмовій структурі національного ринку іноземні виробники лідирують: Ansa herbs & foods Pvt. Ltd – 17,8 %, Herbion Pakistan Pvt. Ltd. – 15,1 %, Swiss Energy Pharma GmbH – 12,3 %.

Анализ рынка диетических добавок, влияющих на функции органов дыхания

А. С. Гоцуля, А. А. Миколасюк, Т. С. Британова, Е. Г. Книш

Цель работы – анализ ассортимента диетических добавок современного фармацевтического рынка Украины на основе лекарственного растительного сырья, влияющие на органы дыхания.

Материалы и методы. Материалы исследования: нормативно-законодательные документы, источники научной литературы, интернет-сайты аптек, прайс-листы еженедельника «Аптека», справочник «Компендиум-2019», сайты компаний. В работе использованы системно-аналитический, математико-статистический и сравнительный методы анализа.

Результат. Проведен анализ ассортимента диетических добавок, которые используют для лечения заболеваний органов дыхания. Определено соотношение между ОТС-препаратами и диетическими добавками на современном фармацевтическом рынке Украины, где доля диетических добавок данной группы составляет 42 %. Проанализированы фирменная и ассортиментная структуры среди стран-поставщиков. Результаты показали, что лидерами по количеству фирм-производителей указанной группы товаров являются Украина и Индия, их доля составляет по 28,12 %. По ассортименту первое место занимает Украина – 34,65 %. Исследование данного сегмента рынка по лекарственной форме указало на гетерогенность товаров. Так, диетические добавки, влияющие на органы дыхания, представлены 9 лекарственными формами, большинство – леденцы (50 %). Изучение фирменной структуры позволило выделить лидеров среди иностранных фармацевтических компаний, в тройку лидеров вошла компания Swiss Energy Pharma GmbH. Таким образом, актуальным заданием является разработка новых диетических добавок указанного действия и дальнейшее их внедрение в современный фармацевтический рынок Украины.

Выводы. Диетические добавки, влияющие на органы дыхания, представлены большим количеством фармацевтических компаний, странами-лидерами являются Украина и Индия, а по ассортименту – Украина. Среди лекарственных форм в ассортименте диетических добавок для лечения органов дыхания большинство составляют леденцы (50 %). В фирменной структуре национального

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



[http://
pharmedzsmueduua/
article/view/184208](http://pharmedzsmueduua/article/view/184208)

УДК: 339.13:[615.23:613.292].021
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184208

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 329–333

Ключові слова: дієтичні добавки, аналіз

*E-mail: gocylyats@gmail.com

Надійшла до редакції: 12.06.2019 // Після доопрацювання: 24.06.2019 // Прийнято до друку: 26.06.2019

рынка иностранные производители занимают лидирующие позиции: Ansa herbs & foods Pvt. Ltd – 17,8 %, Herbion Pakistan Pvt. Ltd. – 15,1 %, Swiss Energy Pharma GmbH – 12,3 %.

Ключевые слова: диетические добавки, анализ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 329–333

Market analysis of dietary supplements that affect the respiratory function

A. S. Hotsulia, O. O. Mikolasiuk, T. S. Brytanova, Ye. H. Knysh

The purpose of work is the analysis of the range of dietary supplements of the modern pharmaceutical market of Ukraine on the basis of medicinal plant raw materials that affect the respiratory system.

Materials and methods. The materials of the study included: regulatory documents, sources of scientific literature, online pharmacies sites, price lists of weekly publication the "Apteka" ("Pharmacy"), directory the "Compendium-2019". The system-analytical, mathematical-statistical and comparative methods of analysis have been used in the work, the site of the Swiss Energy Pharma GmbH.

Results. The analysis of the range of dietary supplements that affect the respiratory system has been made. The relationship between OTC drugs and dietary supplements in the modern pharmaceutical market of Ukraine has been studied. It has been found that the proportion of dietary supplements in the study group is 42 %. The corporate and the range structures have been analysed. The results have been showed that the vast majority of the goods in this group come from India and Ukraine (28.12 % for each). Ukraine ranks first in the range – 34.65 %. The study of the dosage form indicated the heterogeneity of the products of this group. Thus, dietary supplements that affect the respiratory system are available in the form of 9 dosage forms, the vast majority of which are lollipops, which is 50 %. The study of the corporate structure made it possible to distinguish the leader among foreign pharmaceutical companies, the company was in the top three Swiss Energy Pharma GmbH. Thus, the development of new dietary supplements of this action and further introduction to the modern pharmaceutical market of Ukraine is topical.

Conclusion. Dietary supplements affecting the respiratory system are represented by a large number of pharmaceutical companies, the leaders are Ukraine and India, and Ukraine by assortment. The vast majority belongs to lollipops (50 %) among the dosage forms in the range of dietary supplements of the ENT group. In the corporate structure of the national market, foreign manufacturers occupy leading positions, namely Ansa herbs & foods Pvt. Ltd (17.8 %), Herbion Pakistan Pvt. Ltd. (15.1 %) and Swiss Energy Pharma GmbH (12.3 %).

Key words: dietary supplements, analysis food.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 329–333

Останнім часом увагу вчених, спеціалістів, нутриціологів і дієтологів, а також фірм-виробників привертають фармацевтичні аспекти розроблення та стандартизації препаратів біологічно активних речовин (БАР) рослинного, тваринного й мінерального походження, що отримані з натуральних продуктів, зокрема харчових, за допомогою високих технологій у концентрованому вигляді, у зручних для споживання та тривалого зберігання формах: капсулах, таблетках, драже, сухих і рідких екстрактах, чаях тощо. Незважаючи на те, що дієтичні добавки не є лікарськими засобами, їх активно використовують для профілактики та підтримки функціонального стану організму та врегулювання порушених функцій окремих органів і систем. Вони належать до категорії парафармацевтичної продукції, що підлягає безрецептурному відпуску з аптеки [1].

Нині обіг дієтичних добавок регулюється Законом України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів». Згідно зі статтею 1, дієтична добавка – харчовий продукт, що споживається в невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є вичерпним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже, порошків, рідин або інших форм [2,3].

Згідно з відомостями фахової літератури, дієтичні добавки на фармацевтичному ринку України наявні

вже понад 20 років, а кількість фірм-виробників становить понад 200. Знаючи такий арсенал добавок, лікар може вводити їх у раціон дієтичного або раціонального харчування для оптимізації обмінних процесів і функцій організму людини з урахуванням стану її здоров'я. Тому розроблення та застосування дієтичних добавок має обов'язково контролюватись спеціальними органами [4].

Мета роботи

Аналіз асортименту дієтичних добавок сучасного фармацевтичного ринку України на основі лікарської рослинної сировини, що впливають на органи дихання.

Матеріали і методи дослідження

Матеріали дослідження: нормативно-законодавчі документи, джерела наукової літератури, інтернет-сайти аптек, прайс-листи щотижневика «Аптека», довідник «Компендіум-2019».

У роботі використали системно-аналітичний, математико-статистичний і порівняльний методи аналізу [2,5].

Результати та їх обговорення

Нині триває потужна конкуренція між дієтичними добавками та ОТС препаратами. Хоч хвиля популярності використання дієтичних добавок в Україні тільки наби-

рає обертів, тенденція росту та позитивного сприйняття цього виду препаратів захоплює ринок як зі погляду маркетингу, так і в аспекті довіри звичайного громадянина України. Інколи привертають увагу компанії, що постачають на фармацевтичний ринок України дійсно якісні дієтичні добавки, котрі виготовлені за сучасними стандартами. Прикладом такої компанії є швейцарська компанія Swiss Energy Pharma GmbH, яка має сертифікат BIO SUISSE, що підтверджує органічне походження продукції. У процесі виготовлення вони використовують тільки GMP і GLP – сертифіковані потужності, котрі відповідають суворим європейським потребам.

Протягом роботи проаналізували дієтичні добавки, що підтримують функцію органів дихання.

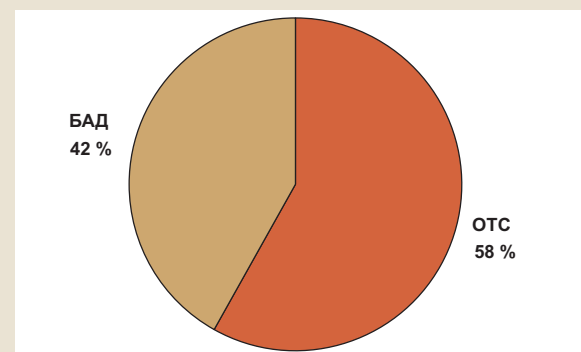


Рис. 1. Діаграма співвідношення між ОТС-препаратами та дієтичними добавками ЛОР-групи.

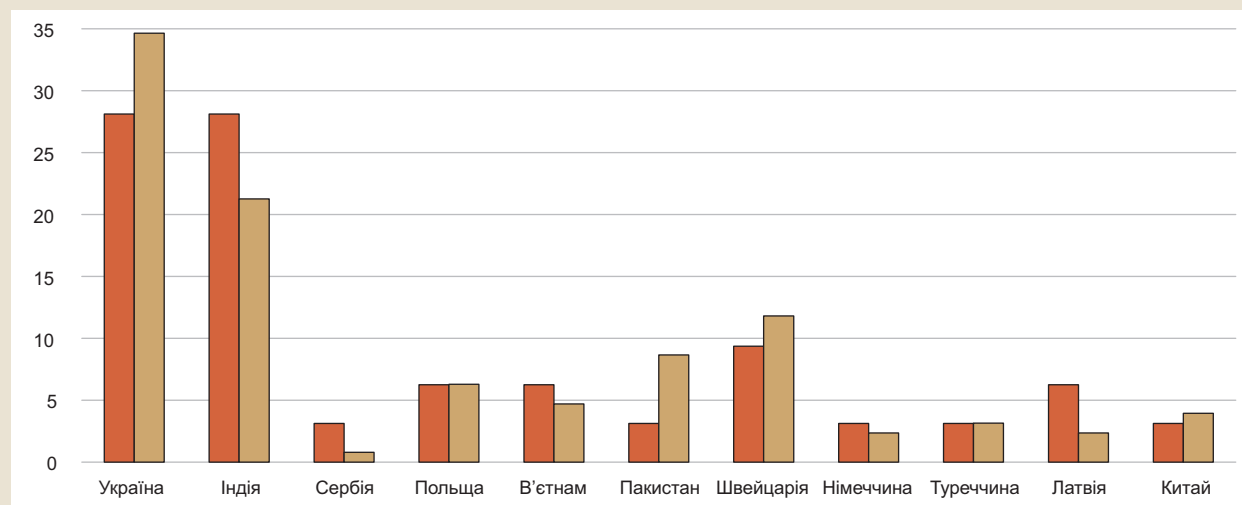


Рис. 2. Діаграма рейтингу країн-виробників за кількістю компаній та асортиментом дієтичних добавок, що впливають на органи дихання.

Таблиця 1. Рейтинг країн-виробників за кількістю компаній, дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

№ п/п	Країна-виробник	За кількістю компаній		За асортиментом	
		Абсолютна кількість пропозицій, %	Відносна кількість пропозицій, %	Абсолютна кількість пропозицій, %	Відносна кількість пропозицій, %
1	Україна	9	28,12	44	34,65
2	Індія	9	28,12	27	21,26
3	Сербія	1	3,13	1	0,8
4	Польща	2	6,25	8	6,3
5	В'єтнам	2	6,25	6	4,7
6	Швейцарія	3	9,36	15	11,81
7	Німеччина	1	3,13	3	2,36
8	Туреччина	1	3,13	4	3,15
9	Латвія	2	6,25	3	2,36
10	Пакистан	1	3,13	11	8,66
11	Китай	1	3,13	5	3,95
Загалом		32	100	127	100

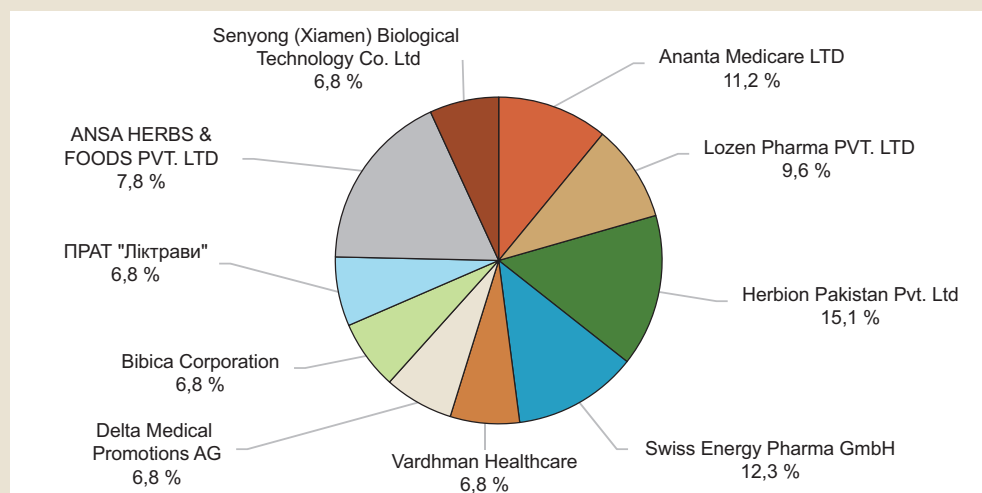


Рис. 3. Діаграма розподілу дієтичних добавок ЛОР групи 10 постачальників-лідерів.

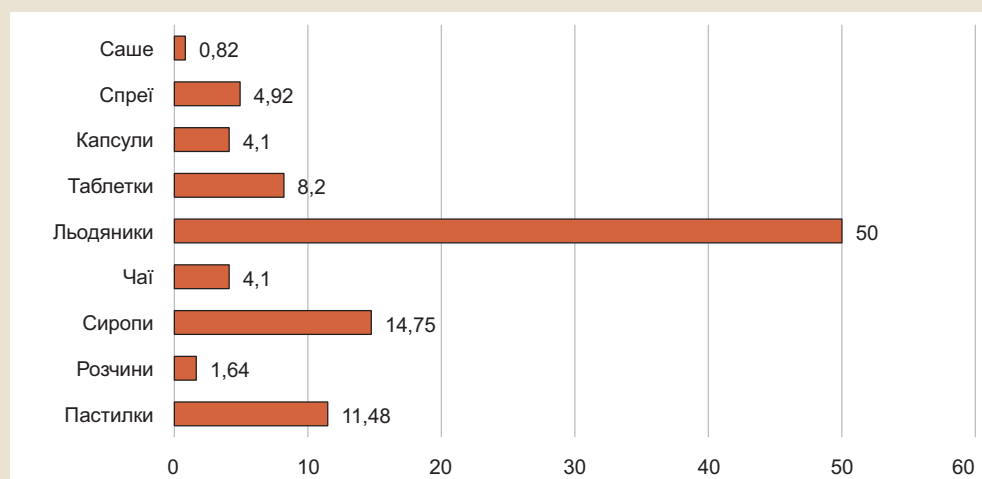


Рис. 4. Діаграма розподілу асортименту дієтичних добавок ЛОР групи за лікарською формою (%).

Беручи до уваги велику кількість ОТС-препаратів ЛОР групи, на першому етапі роботи проаналізували інформаційний масив співвідношення ОТС-препаратів і дієтичних добавок на фармацевтичному ринку України (станом на 2019 рік). Результати показали, що першість належить ОТС препаратам – 58 %, а дієтичні добавки мають 42 % (рис. 1).

Наступний етап роботи – вивчення фірмової та асортиментної структури дієтичних добавок групи, що досліджували. Результати показали: на фармацевтичний ринок України такі товари надходять від 32 фармацевтичних компаній з 11 країн світу. Враховуючи кількість фірм-виробників та асортимент дієтичних добавок, що надходять на фармацевтичний ринок України, встановили рейтинг кожної країни окремо (табл. 1).

У результаті визначили, що перше місце в рейтингу країн-виробників за кількістю компаній посідають Індія та Україна – по 28,12 %. На другому місці – Швейцарія – 9,37 %. Аналіз рейтингу країн-виробників за асортиментом дієтичних добавок, які використовують для лікування захворювань органів дихання, показав: перше місце посідає Індія (34,65 %), на другому – Україна (21,26 %), на третьому місці – Швейцарія (11,81 %) (рис. 2).

Контроль оптимального балансу інгредієнтів, що необхідні для організму, – основна вимога до дієтичних добавок, які виготовляються в таких розвинених країнах, як Швейцарія, Болгарія, Польща, Німеччина, США.

Аналіз іноземних компаній виробників дав змогу оцінити 10 позицій-лідерів за асортиментом товарів цієї групи (рис. 3). Визначили трійку лідерів: Ansa herbs & foods Pvt. Ltd – 17,8 %, Herbion Pakistan Pvt. Ltd. – 15,1 %, Swiss Energy Pharma GmbH – 12,3 % (рис. 3).

Особливості введення в організм і форми випуску допомагають виробникам найбільш вдало вирішити питання щодо зручного застосування та кращого досягнення терапевтичного ефекту. Дослідження цього сегмента ринку за лікарською формою вказало на гетерогенність товарів. Так, аналізована група дієтичних добавок представлена 9 лікарськими формами, більшість – льодяники (50 %) (рис. 4).

Особливої уваги заслуговують льодяники від фармацевтичної компанії Swiss Energy Pharma GmbH, які відрізняються оригінальністю рослинного складу, бо містять 20 альпійських трав (*Glycyrrhiza glabra* L., *Rubus fruticosus* L., *Mentha x piperita* L., *Malva silvestris* L. тощо).

Висновки

1. Дієтичні добавки, які впливають на органи дихання, представлені чималою кількістю фармацевтичних компаній, країнами-лідерами є Україна та Індія, а за асортиментом – Україна.

2. Серед лікарських форм в асортименті дієтичних добавок для лікування органів дихання більшість становлять льодяники (50 %).

3. У фірмовій структурі національного ринку іноземні виробники лідирують: Ansa herbs & foods Pvt. Ltd – 17,8 %, Herbion Pakistan Pvt. Ltd. – 15,1 %, Swiss Energy Pharma GmbH – 12,3 %.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

Міколасюк О. О., фахівець з розширення ринку збуту (бренд-менеджер), ТОВ «МЕДХАУЗ СВІС ГМБХ», м. Дніпро, Україна.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Миколасюк А. А., специалист по расширению рынка сбыта (бренд-менеджер) ООО «МЕДХАУЗ СВІС ГМБХ», г. Дніпро, Украина.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, медицинского та фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

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

Mikolasiuk O. O., Market Extension Specialist (Brand-Manager), LLC "MEDHOUSE SWISS GMBH", Dnipro, Ukraine.

Brytanova T. S., PhD, Teaching Assistant of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сметаніна К. І., Рибак О. В. Фармацевтичні аспекти профілактичного використання біологічно активних добавок рослинного походження. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Том 13. № 4. С. 72-75.
- [2] Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів : Закон України від 06.08.2019 р. № 771/97-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-вр>
- [3] Про затвердження Тимчасового порядку проведення державної санітарно-гігієнічної експертизи : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.10.2000 р. № 247. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/ed_2000_10_09/reg5195.html
- [4] Гоцуля Т. С., Самко А. В., Галиця В. В. Дієтичні добавки у фармації. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Том 13. № 2. С. 33-37.
- [5] Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <http://compendium.com.ua>

References

- [1] Smetanina, K. I., Rybak, O. V. (2011). Farmatsevtichni aspekty profilaktychnoho vykorystannia biolohichno aktyvnykh dobavok roslynnoho pokhodzhennia [Pharmaceutical aspects of prophylactic use of plant-based biologically active substances]. *Zaporozhye medical journal*. 13(4), 72-75. [in Ukrainian].
- [2] (2019). *Pro osnovni pryntsypy ta vymohy do bezpechnosti ta yakosti kharchovykh produktiv: Zakon Ukrainy vid 06.08.2019 roku №771/97-VR*. [On basic principles and requirements for food safety and quality: Law of Ukraine from August 6, 2019 №771/97-VR]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-вр> [in Ukrainian].
- [3] (2000). *Pro zatverdzhennia Tymchasovoho poriadku provedennia derzhavnoi sanitarno-hygiienichnoi ekspertyzy: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 09.10.2000 roku №247*. [On approval of the Temporary arrangement of sanitary and hygienical expertise: order of the Ministry of Health of Ukraine from October 9, 2000 №247]. Retrieved from http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/ed_2000_10_09/reg5195.html [in Ukrainian].
- [4] Hotsulia, T. S., Samko, A. V., & Halytsia V. V. (2011). Dietychni dobavky u farmatsii. [Dietary supplements in pharmacy]. *Zaporozhye medical journal*. 13(2), 72-75. [in Ukrainian].
- [5] Compendium. Lekarstvennye preparaty. [Compendium. Medicines]. Retrieved from <http://compendium.com.ua> [in Russian].



Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області)

О. П. Кілеєва^{B,C,D}, І. В. Бушуєва^{A,E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – здійснення аналізу лікарських косметичних засобів (ЛКЗ), що призначають амбулаторним пацієнтам КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради (КУ «ЗОШВКД» ЗОР) із захворюваннями на розацеа (рожеві вугри) й акне (вульгарні вугри).

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження стали амбулаторні картки пацієнтів із діагнозами акне та розацеа, які отримували лікування в КУ «ЗОШВКД» ЗОР. Методи дослідження: інформаційний пошук, статистичний, графічний, маркетинговий методи.

Результати. Здійснили аналіз амбулаторних карток пацієнтів, які хворі на акне (вульгарні вугри) й розацеа (рожеві вугри). Загалом проаналізували 36 амбулаторних карток пацієнтів з акне та розацеа за віком, статтю та лікарською формою в комплексній терапії (амбулаторно отримують лікування 12 жінок і 10 чоловіків з акне (вульгарні вугри) і 11 жінок і 3 чоловіки з розацеа). Виконали аналіз карток призначень амбулаторних пацієнтів з акне і розацеа за віком. Визначили, що комплексне лікування отримують 33,33 % жінок і 27,78 % чоловіків з акне, а також 30,56 % жінок і 8,33 % чоловіків із розацеа. Проаналізували картки призначень амбулаторних пацієнтів з акне (вульгарні вугри) і розацеа (рожеві вугри) за віком. За результатами аналізу, амбулаторне лікування акне отримують 4,55 % осіб віком 10–14 років, 59,09 % – віком 15–25 років, 18,18 % – віком 26–40 років, 18,18 % – віком 41–60 років. При захворюванні на розацеа в КУ «ЗОШВКД» ЗОР отримують лікування амбулаторні пацієнти: 42,86 % осіб віком 25–40 років, 28,57 % – віком 41–60 років, 28,57 % – віком 61–80 років. Виконали аналіз ЛКЗ за ЛФ, які лікарі КУ «ЗОШВКД» ЗОР призначали в комплексній терапії акне й розацеа. Встановили, що на лосьйон і креми припадало 26,66 %, розчини для зовнішнього застосування, мазі та капсули – по 6,67 %, гель – 40,00 %, креми – 13,33 %. Проведено аналіз ЛКЗ, які призначають у комплексній терапії акне (вульгарні) і розацеа (рожеві вугри). З'ясували, що 33,33 % (ТОВ «Авант», Україна; ЗАТ «Фармнатур», м. Одеса, Україна) припадає на ЛКЗ вітчизняного виробництва, 13,33 % – країн СНД (ТОВ «Хельси-Гель», РФ), 53,33 % – ЛКЗ іноземного виробництва.

Висновки. Результати маркетингового дослідження свідчать, що український фармацевтичний ринок лікарських косметичних засобів для лікування акне й розацеа не насичений. Розвиток досліджуваного ринку може відбуватися внаслідок розроблення та надходження як вітчизняних, так і іноземних ЛКЗ.

Анализ применения лекарственных косметических средств в комплексной терапии акне и розацеа в условиях амбулаторного лечения (на примере Запорожской области)

О. П. Килеева, И. В. Бушуева

Цель работы – проведение анализа лекарственных косметических средств (ЛКС), которые назначают амбулаторным пациентам КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» Запорожского областного совета (КУ «ЗОКВКД» ЗОС) с заболеваниями розацеа (розовые угри) и акне (вульгарные угри).

Материалы и методы. Материалы исследования – амбулаторные карты пациентов КУ «ЗОКВКД» ЗОС. Методы исследования: информационный поиск, статистический, графический, маркетинговый.

Результаты. Проведен анализ амбулаторных карт пациентов с заболеваниями акне (вульгарные угри) и розацеа (розовые угри). Всего проанализировали 36 амбулаторных карт пациентов с акне и розацеа по возрасту, полу и лекарственной форме в комплексной терапии (амбулаторно получают лечение 12 женщин и 10 мужчин с акне (вульгарные угри) и 11 женщин и 3 мужчины с розацеа). Проведен анализ карт назначений амбулаторных пациентов с акне и розацеа по возрасту. Установили, что комплексное лечение проходят 33,33 % женщин и 27,78 % мужчин с акне, а также 30,56 % женщин и 8,33 % мужчин с розацеа. Проанализировали карты назначений амбулаторных пациентов с акне (вульгарные угри) и розацеа (розовые угри) по возрасту. По результатам анализа, амбулаторное лечение акне получают 4,55 % больных в возрасте 10–14 лет, 59,09 % – 15–25 лет, 18,18 % – 26–40 лет, 18,18 % – в

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184212>

УДК: 615.26:613.495:616.53-002.33-085(477.64)
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184212

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 334–338

Ключові слова: лікарські косметичні засоби, акне, розацеа.

*E-mail: valery999@ukr.net

Надійшла до редакції: 13.08.2019 // Після доопрацювання: 21.08.2019 // Прийнято до друку: 03.09.2019

возрасте 41–60 лет. При розацеа в КУ «ЗОКВКД» ЗОС проходять лікування амбулаторні пацієнти: 42,86 % в віці 25–40 років, 28,57 % – 41–60 років, 28,57 % – 61–80 років. Проведено аналіз ЛКС по ЛФ, які лікарі КУ «ЗОКВКД» ЗОС призначали в комплексній терапії акне та розацеа. Лосьйони та креми становлять 26,66 %, розчини для зовнішнього застосування, мазі та капсули – по 6,67 %, гелі – 40,00 %, креми – 13,33 %. Проведено аналіз ЛКС, призначуваних при комплексній терапії акне (вульгарні угрі) та розацеа (розові угрі). В результаті аналізу встановлено, що 33,33 % (ООО «Авант», Україна; ЗАО «Фарматур», м. Одеса, Україна) становлять ЛКС вітчизняного виробництва, 13,33 % – країн СНГ (ООО «Хелси-Гель», РФ), 53,33 % – ЛКС іноземного виробництва.

Висновки. Результати маркетингового дослідження свідчать, що український фармацевтичний ринок лікарських косметичних засобів для лікування акне та розацеа не насичений. Розвиток досліджуваного ринку може відбуватися за рахунок розробки та надходження як вітчизняних, так і іноземних ЛКС.

Ключові слова: лікарські косметичні засоби, акне, розацеа.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 334–338

Analysis of the use of cosmetics in the combination therapy of acne and rosacea in the outpatient treatment (the Zaporizhzhia region case)

O. P. Kiliieva, I. V. Bushuieva

The aim of work is the analysis of medicinal cosmetics that are prescribed to outpatients with skin diseases like rosacea (pink) and acne (acne vulgaris) of the Municipal Institution of "Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council.

Materials and methods. The research materials were outpatient cards of patients of Municipal Institution of "Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council. This research were used following research methods statistical, graphic and marketing.

Results. The analysis has been performed on the outpatient cards of patients with skin disease acne (vulgar) and rosacea (pink acne). A total number of the outpatient cards with the diagnose acne and rosacea were 36; it was analyzed based on the criteria of age, gender and type of medical form in complex therapy (observed 12 women and 10 men with acne (acne vulgaris) and 11 women and 3 men with rosacea). Market research data show that the Ukrainian pharmaceutical market for acne and rosacea is unsaturated. The development of the studied market can occur at the expense of both domestic and foreign MC. An analysis has been performed on the basis of sex on the outpatient cards of patients of the Municipal Institution of "Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council with the skin disease acne (vulgar) and rosacea. At interim, 33.33 % of women and 27.78 % of men were receiving combined treatment of acne and 30.56 % of women and 8.33 % of men were receiving combined treatment of rosacea. An analysis has been performed on the basis of age on the outpatient cards of patients of the Municipal Institution of "Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council with the skin disease acne (vulgar) and rosacea. According to the results of the analysis, the percentage of acne treatment is the following: 4.55 % are the patients at the ages from 10 to 14, 59.09 % – aged from 15 to 25, and 18.18 % aged 26 to 40 and 18.18 % 41 to 60. As for rosacea, the percentage is the following: 42.86 % of sufferers are aged from 25 to 40, 28.57 % aged 41 to 60, and 28.57 % aged 61 to 80. An analysis has been performed on the basis of the type of pharmaceutical form for complex therapy of acne and rosacea by dermatologists of the Municipal Institution of "Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council. Lotions and creams make up 11.2 %, solution for external application and capsules – 9.1 %, gels – 36.4 %. The analysis has been performed on the basis of the medical cosmetic products meant to complex therapy of acne (vulgar) and rosacea (pink acne) recommended by dermatologists of the Municipal Institution of "Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council. The analysis revealed that 33.33 % of medical cosmetic products make up local production – "Avant" Ltd, Ukraine; "Pharmatur" Plc, Odesa, Ukraine, 13.33 % CIS countries ("Helsi gel" Ltd, RF), and 53.33 % – foreign-made products.

Conclusions. Marketing study indicates that the Ukrainian pharmaceutical market of the medicinal cosmetics aimed to treat the acne and rosacea is unsaturated. The development of the studied market can be carried out by local and foreign-made medicinal cosmetics.

Key words: medicinal cosmetics, acne vulgaris, rosacea.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 334–338

Розацеа (рожеві угрі) та вугрову хворобу (вульгарні угрі, акне) – захворювання, яке доволі часто діагностують на прийомі в дерматовенеролога в умовах амбулаторного прийому. За даними багатьох дослідників, акне діагностують у 60–80 % осіб підліткового та юнацького віку [3]. Пік частоти виникнення акне в дівчат – віком 13–14 років, а у юнаків – 15–16 років. Надалі в юнацькому віці рівень захворюваності на акне тяжких клінічних форм зростає в юнаків і знижується в дівчат [1].

Важливою проблемою для лікарів-дерматовенерологів є пізні акне, що вперше виникають у дорослих людей. До пізнього типу акне належать постпубертатні та пост'ювенільні акне, а також інші форми,

які виникають або активізуються в осіб віком понад 20 років.

За даними досліджень, клінічні прояви вугрової хвороби спостерігають у 5 % жінок і 3 % чоловіків віком від 40 до 50 років. У зв'язку з цим, серед лікарів-дерматовенерологів поширений термін «акне дорослих», але немає одностайної думки щодо вікової градації пацієнтів цієї групи. Так, окремі автори зараховують до відповідної категорії вугрову висипку, що продовжується у дорослому віці або вперше з'являється в дорослих. Простежується також тенденція до збільшення рівня захворюваності на акне та акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз) серед осіб зрілого та похилого віку [2,3].

Ці дерматози, вражаючи здебільшого шкіру обличчя, зумовлюють психологічний дискомфорт у хворих передусім через косметичний дефект. Останніми роками реєструють збільшення зростання рівня захворюваності на розацеа та акне, особливо серед осіб молодого віку, збільшення частоти ускладнених, торпідних до терапії форм, які часто рецидивують чи навіть зумовлюють інвалідизацію хворих. З'ясуванню етіології та патогенезу, а також проблеми підвищення ефективності лікування вугрової хвороби та розацеа присвячені роботи як вітчизняних, так іноземних дослідників. Незважаючи на те, що нині вивчені деякі патогенетичні фактори цих хвороб, досі недостатньо з'ясовані окремі ланки механізмів розвитку цих дерматозів.

Важливим є також підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів для цих хворих, оскільки терапія акне та розацеа залишається недостатньо ефективною. Застосування нових препаратів дозволило б розширити арсенал зовнішніх етіотропних лікарських засобів для боротьби з цією патологією [3–5].

Мета роботи

Здійснення аналізу лікарських косметичних засобів (ЛКЗ), котрі призначають амбулаторним пацієнтам КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради з захворюваннями на розацеа (рожеві вугри) й акне (вульгарні вугри).

Матеріали і методи дослідження

Матеріали дослідження – амбулаторні картки пацієнтів КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради (КУ «ЗОШВКД» ЗОР). Методи дослідження: інформаційний пошук, статистичний, графічний, маркетинговий методи.

Результати та їх обговорення

В КУ «ЗОШВКД» ЗОР здійснили аналіз амбулаторних карток хворих на акне (вульгарні вугри) та розацеа (рожеві вугри). Загалом проаналізували 36 амбулаторних карток пацієнтів з акне та розацеа.

Згідно з даними, що наведені на *рис. 1*, амбулаторно отримують лікування 12 жінок і 10 чоловіків з акне (вульгарними вуграми), а також 11 жінок і 3 чоловіки з розацеа.

В КУ «ЗОШВКД» ЗОР проаналізували вікову структуру групи амбулаторних пацієнтів із захворюваннями шкіри (*рис. 2*).

За даними, що наведені на *рис. 2*, в КУ «ЗОШВКД» ЗОР отримують амбулаторне лікування з акне: 1 пацієнт віком 10–14 років, 13 осіб – 15–25 років, 4 хворих – від 26–40 років, 4 пацієнти віком 41–60 років; з розацеа: 2 – віком 25–40 років, 6 хворих – 41–60 років, 6 осіб – 61–80 років.

Проаналізували рекомендації та призначення для комплексного лікування акне та розацеа лікарями-дерматологами КУ «ЗОШВКД» ЗОР (*табл. 1*) за лікарською формою (ЛФ).

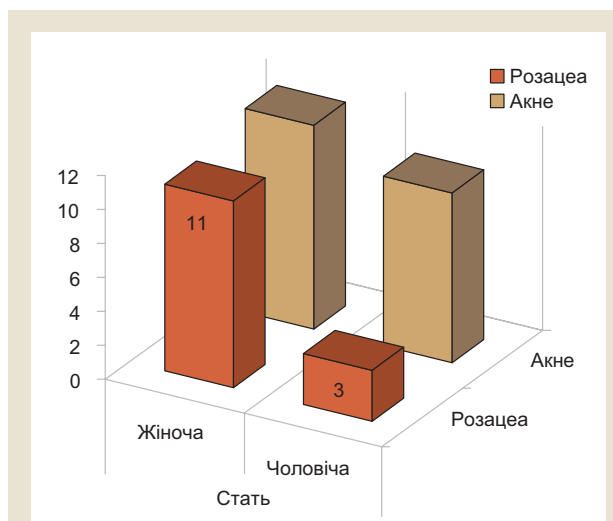


Рис. 1. Аналіз амбулаторних карток пацієнтів КУ «ЗОШВКД» ЗОР за статтю при захворюваннях на акне та розацеа.

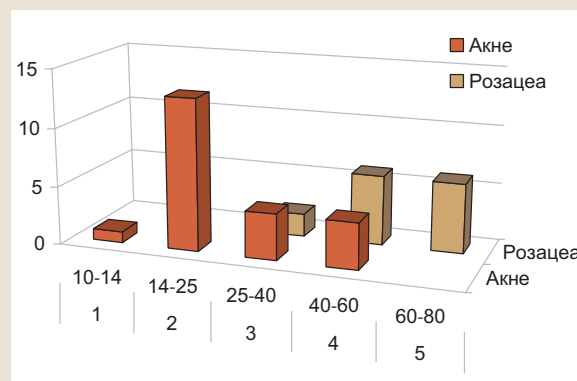


Рис. 2. Аналіз амбулаторних пацієнтів КУ «ЗОШВКД» за віком при захворюваннях на акне та розацеа.

За даними, які наведені в *таблиці 1*, лікарі-дерматологи КУ «ЗОШВКД» ЗОР під час акне рекомендують для амбулаторного лікування такі ЛФ: лосьйон, гель, крем, капсули. При рожевих вуграх у комплексному лікуванні амбулаторних пацієнтів рекомендовані лосьйони, гелі, мазі.

Проаналізували ЛФ і фірми-виробники ЛКЗ, які рекомендовані лікарями-дерматологами в комплексній терапії акне КУ «ЗОШВКД» ЗОР (*табл. 2*).

За даними *таблиці 2*, при захворюванні на акне лікарі-дерматологи КУ «ЗОШВКД» ЗОР призначають амбулаторним пацієнтам лосьйон у 26,66 % випадків, розчин для зовнішнього застосування, мазі, капсули – по 6,67 %, гелі – 40,00 %, креми – 13,33 %. Під час аналізу за фірмою-виробником з'ясували, що 33,33 % (ТОВ «Авант», Україна; ЗАТ «Фарматур», м. Одеса, Україна) припадає на ЛКЗ вітчизняного виробництва, 13,33 % – країн СНД (ТОВ «Хелси-Гель», РФ), 53,34 % становлять ЛКЗ закордонного виробництва (Фармасайнс Інк., Канада; Стіфел Лабораторіз, Ірландія; ЛЕО Лабораторіс Лімітед, Ірландія; Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.КГ, ФРН;

Таблиця 1. Лікарські форми, що застосовують у комплексній терапії під час акне та розацеа в КУ «ЗОШВКД» ЗОР

Назва захворювання	Вид лікарської форми						
	лосьйон	гель	мазь	крем	таблетки	капсули	розчин
Акне	+	+	–	+	–	+	+
Розацеа	+	+	+	–	–	–	–

Таблиця 2. ЛКЗ, що рекомендовані в комплексній терапії акне (вугровій хворобі) в КУ «ЗОШВКД» ЗОР

№ з/п	МНН	Торгова назва	Виробник	ЛФ	Форма випуску
1	Бензоїлу пероксид	УГРЕСОЛ	Фармасайнс Інк, Канада	Лосьйон	10 % по 30 мл у флаконі
2	Хлоргексидин	ХЛОРЕКСИДИН	ЗАТ «Фарматур», м. Одеса, Україна	Розчин	Розчин для зовнішнього застосування 0,05 % по 100 мл у флаконі
3	Comb drug: бензоїлу пероксиду, кліндаміцину	ДУАК	Стіфел Лабораторіс Лтд., Ірландія	Гель	Гель по 15 г у тубах
4	Кліндаміцин	ДЕРИВА С	Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД., Індія	Гель	Гель по 5 г або по 15 г у тубах
5	Comb drug: метронідазол, розчин хлоргексидин	МЕТРОНІДАЗОЛ	ТОВ «Авант», Україна	Гель	Гель по 30 г у тубах
6	Comb drug: сірка осаджена, ментол, карбопол, екстракти рослин, натрію гідроксид	ДЕЛЕКС-АКНЕ	ТОВ «Хелси-Гель», РФ	Гель	Гель по 30 г у тубах
7	Comb drug: лимонна кислота, ментол, гліцерин, екстракт рослин, катон	ДЕЛЕКС АКНЕ	ТОВ «Хелси-Гель», РФ	Лосьйон	100 мл
9	Азелаїнова кислота	АКНЕСТОП	ВАТ «Київмедпрепарат», Україна	Крем	Крем по 30 г у тубах
10	Comb drug: ніацинамід, піроктон оламід, ліпо-гідроксі к-та, ліноленова к-та, прокерад	EFFACLAR DUO	Roche-Posay, Франція	Крем	Крем по 40 г у тубах
11	Ізотретіонін	АКНЕТИН	СМБ Технолоджі СА, Бельгія	Капсули	Капсули по 16 мг № 10 × 3

Таблиця 3. КЗ, що рекомендовані в комплексній терапії розацеа (рожевих вугрів) у КУ «ЗОШВКД» ЗОР

№ з/п	МНН	Торгова назва	Виробник	ЛФ	Форма випуску
1	Бензоїлу пероксид	УГРЕСОЛ	Фармасайнс Інк, Канада	Лосьйон	10 % по 30 мл у фл.
2	Азелаїнова кислота	СКИНОРЕН	Байер Хелскер Мануфактурінг С.Р.Л., Італія/	Гель	По 5 г або 30 г гелю в тубі
3	Метронідазол	ДЕМОДЕКС СТОП	«НВП «ФітоБіоТехнології», Україна	Лосьйон	150 мл у фл.
4	Кліндаміцин	ДЕРИВА С	Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД., Індія	Гель	Гель по 5 г або по 15 г у тубах
5	Саліцилова кислота	ДЕМОСКІН-АКНЕ	ТОВ «Ботаніка», Україна	Мазь	50 мл

Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД, Індія; Roche-Posay, Франція; СМБ Технолоджі СА, Бельгія).

Проаналізували ЛФ і фірми-виробники лікарських косметичних засобів, які рекомендовані лікарями-дерматологами в комплексній терапії розацеа КУ «ЗОШВКД» ЗОР (табл. 3).

Згідно з даними таблиці 3, при захворюванні на розацеа лікарі КУ «Запорізький обласний шкірно-ве-

нерологічний клінічний диспансер» ЗОР призначають амбулаторним пацієнтам лосьйони у 40 % випадків, гелі – 40 %, мазі – 20 % випадків. У результаті аналізу виявили, що 33,33 % («НВП «ФітоБіоТехнології», Україна; ТОВ «Ботаніка», Україна) припадає на ЛКЗ вітчизняного, 66,67 % – закордонного виробництва.

Висновки

1. Проаналізували амбулаторні картки хворих на акне та розацеа, які отримували лікування в КУ «ЗОШВКД» ЗОР, за статтю. Визначили, що комплексне лікування отримують 33,33 % жінок і 27,78 % чоловіків з акне, а також 30,56 % жінок і 8,33 % чоловіків із розацеа.

2. Виконали аналіз амбулаторних хворих на вульгарні та рожеві вугри КУ «ЗОШВКД» ЗОР за віком. За результатами аналізу, амбулаторне лікування акне отримують 4,55 % осіб віком 10–14 років, 59,09 % – віком 15–25 років, 18,18 % – віком 26–40 років, 18,18 % – віком 41–60 років. При розацеа в КУ «ЗОШВКД» ЗОР отримують лікування амбулаторні пацієнти: 42,86 % осіб віком 25–40 років, 28,57 % – віком 41–60 років, 28,57 % – віком 61–80 років.

3. Виконали аналіз ЛКЗ за ЛФ, які лікарі КУ «ЗОШВКД» ЗОР призначали в комплексній терапії акне й розацеа. Встановили, що на лосьйон і креми припадало 26,66 %, розчини для зовнішнього застосування, мазі та капсули – по 6,67 %, гель – 40,00 %, креми – 13,33 %.

4. Здійснили аналіз ЛКЗ, що рекомендуються лікарями-дерматологами КУ «ЗОШВКД» ЗОР, у комплексній терапії при вульгарних і рожевих вуграх за фірмою-виробником. З'ясували, що 33,33 % (ТОВ «Авант», Україна; ЗАТ «Фарматур», м. Одеса, Україна) припадає на ЛКЗ вітчизняного виробництва, 13,33 % – країни СНД (ТОВ «Хелси-Гель», РФ), 53,34 % становлять ЛКЗ закордонного виробництва.

5. Результати маркетингового дослідження свідчать, що український фармацевтичний ринок лікарських косметичних засобів для лікування акне та розацеа не насичений. Розвиток досліджуваного ринку може відбуватися внаслідок розроблення та надходження як вітчизняних, так іноземних ЛКЗ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кілеєва О. П., здобувач каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Килеева О. П., соискатель каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бушуева И. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kilieieva O. P., Applicant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Клименко А. В., Степаненко В. І. Вугрова хвороба (акне) і акне-подібні дерматози (розацеа, демодекс): етіологія, патогенез, клінічний перебіг та визначення перспективних підходів до диференціальної діагностики. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 2. С. 19–28.
- [2] Вульгарні акне у практиці сімейного лікаря: етіологія, патогенез, діагностика та лікування / О. В. Веретельник, Н. Ю. Резніченко, М. П. Красько, Г. А. Луцан. *Семейная медицина*. 2015. № 2. С. 126–133.
- [3] Юцковская Я. А., Мельникова Е. В., Метляева Н. Б. Оценка состояния психоэмоциональной сферы у больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005. № 3. С. 48–49.
- [4] Tan J., Vasey K., Fung K. Beliefs and perceptions of patients with acne. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. 2001. Vol. 44. Issue 3. P. 439–445. doi: 10.1067/mjd.2001.111340
- [5] Кілеєва О. П., Бушуєва І. В. Застосування лікарських косметичних засобів у комплексному лікуванні розацеа. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1. С. 91–96. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123725

References

- [1] Klymenko, A. V., & Stepanenko, V. I. (2008). Vuhrova khvoroba (akne) i aknepodobni dermatozy (rozatsea, demodikoz): etiologia, patohenez, klinichni perebih ta vyznachennia perspektynykh pidkhodiv do dyferentsialnoi diahnostryky [Acne and dermatoses similar to it (rosacea, demodicosis): etiology, pathogenesis, clinical course and determination of the oerspective approaches to deferential diagnostics]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*, 2, 19–28. [in Ukrainian].
- [2] Veretelnik, O. V., Reznichenko, N. Yu., Krasko, M. P., Lutschan, H. A. (2015). Vulharni akne u praktytsi simeinoho likaria: etiologia, patohenez, diahnostryka ta likuvannia [Acne vulgaris in practice of family doctor: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Family medicine*, 2, 126–133. [in Ukrainian].
- [3] Juckovskaja, Ja. A., Melnykova, E. V., & Metljaeva, N. B. (2005). Ocenka sostojanija psihojemocionalnoj sfery u bolnyh akne [Assessment of psychoemotional disorders in acne patients]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 3, 48–49. [in Russian].
- [4] Tan, J., Vasey, K., & Fung, K. (2001). Beliefs and perceptions of patients with acne. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, 44(3), 439–445. doi: 10.1067/mjd.2001.111340
- [5] Kilieieva, O. P., & Bushuieva I. V. (2018). Zastosuvannia likarskykh kosmetychnykh zasobiv u kompleksnomu likuvanni rozatsea [The use of medicinal cosmetics in the complete treatment of rosacea]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 91–96. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123725



Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортіазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи

М. Ю. Колесник^{*A,E,F}, М. В. Соколова^{B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – оцінити ефективність комбінації валсартану й гідрохлортіазиду та її вплив на структурно-функціональні параметри міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою (ГХ) у стані постменопаузи.

Матеріали та методи. У відкрите проспективне контрольоване дослідження залучили 100 жінок у стані постменопаузи з неускладненою ГХ. Трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію виконали на ультразвуковому сканері «Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100» (General Electric, США) синхронізовано із записом ЕКГ. Добове моніторування АТ здійснили за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Через 6 місяців лікування антигіпертензивною комбінацією валсартану і гідрохлортіазиду всім жінкам повторно виконали обстеження в повному обсязі. Статистичний аналіз результатів здійснювали, використовуючи пакет програм Statistica 13.0. Усі тести були двобічними, статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. На тлі 6-місячного лікування валсартаном і гідрохлортіазидом у жінок із ГХ у стані постменопаузи вірогідно знизилися показники офісного систолічного АТ та офісного діастолічного АТ ($p < 0,001$), спостерігали нормалізацію цих параметрів. Цільовий рівень АТ, за даними офісного вимірювання, досягнуто у 64 % хворих. Визначили вірогідне зниження індексу часу САТ у денний період в 1,6 раза ($p = 0,012$), ранкового підйому САТ ($p = 0,021$) та середнього пульсового АТ ($p = 0,012$). Аналіз динаміки деформаційних властивостей міокарда ЛП під впливом 6-місячної антигіпертензивної терапії не показав вірогідні зміни показників позовжнього стрейну ЛП у жінок із ГХ у стані постменопаузи на відміну від стрейну ЛШ.

Висновки. Комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном і гідрохлортіазидом у жінок у стані постменопаузи є ефективною, безпечною та характеризується хорошою толерантністю. Застосування такої терапії протягом 6 місяців вірогідно не впливає на розміри та деформаційні властивості лівого передсердя на відміну від позитивного структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка.

Эффективность терапии валсартаном с гидрохлортиазидом и ее влияние на состояние миокарда левого предсердия у женщин с гипертонической болезнью в состоянии менопаузы

М. Ю. Колесник, М. В. Соколова

Цель работы – оценить эффективность комбинации валсартана и гидрохлортиазидов и ее влияние на структурно-функциональные параметры миокарда левого предсердия у женщин с гипертонической болезнью в состоянии постменопаузы.

Материалы и методы. В открытое проспективное контролируемое исследование включили 100 женщин в состоянии постменопаузы с неосложненной гипертонической болезнью. Трансторакальную и спекл-трекинг эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере «Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100» (General Electric, США) синхронизированно с записью ЭКГ. Суточное мониторирование АД проводили с помощью устройства АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Через 6 месяцев лечения антигипертензивной комбинацией валсартана с гидрохлортиазидом всем женщинам повторно проводили обследование в полном объеме. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 13.0. Все тесты были двусторонними, статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне 6-месячного лечения валсартаном и гидрохлортиазидом у женщин с ГХ в состоянии постменопаузы достоверно снизились показатели офисного систолического и офисного диастолического АД ($p < 0,001$), наблюдали нормализацию этих параметров. Целевой уровень АД, по данным офисного измерения, достигли 64 % пациенток. Отмечено достоверное снижение индекса времени САД в дневной период в 1,6 раза ($p = 0,012$), утреннего подъема САД ($p = 0,021$) и среднего пульсового АД ($p = 0,012$). Анализ динамики деформационных свойств миокарда ЛП под влиянием 6-месячной антигипертензивной терапии не показал достоверные изменения показателей продольного стрейна ЛП у женщин с ГХ в состоянии постменопаузы в отличие от стрейна ЛЖ.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184223>

УДК: 616.12-008.331.1-085.225+615.254.1:616.125]:618.173
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184223

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 339–345

Ключові слова: деформація лівого передсердя, гіпертонічна хвороба, жінки в постменопаузі, валсартан, гідрохлортіазид.

E-mail: zsmumk@gmail.com

Надійшла до редакції: 20.08.2019 // Після доопрацювання: 05.09.2019 // Прийнято до друку: 09.09.2019

Выводы. Комбинированная антигипертензивная терапия валсартаном с гидрохлортиазидом у женщин в состоянии постменопаузы является эффективной, безопасной и характеризуется хорошей переносимостью. Применение данной терапии на протяжении 6 месяцев достоверно не влияет на размеры и деформационные свойства левого предсердия в отличие от позитивного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: деформация левого предсердия, гипертоническая болезнь, женщины в постменопаузе, валсартан, гидрохлортиазид.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 339–345

The effectiveness of therapy with valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the left atrial myocardium condition in women with arterial hypertension in postmenopause

M. Yu. Kolesnyk, M. V. Sokolova

Purpose – to evaluate the effectiveness of the combination of valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the structural and functional parameters of the left atrial myocardium in postmenopausal women with arterial hypertension.

Materials and methods. An open prospective controlled study included 100 postmenopausal women with uncomplicated arterial hypertension. Transthoracic and speckle tracking echocardiography was performed on a Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 ultrasound scanner (General Electric, USA) with ECG-synchronization. Ambulatory blood pressure monitoring was performed using the device ABPM-04 (Meditech, Hungary). After 6 months of treatment with the antihypertensive combination of valsartan and hydrochlorothiazide, all women were re-examined in full. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 13.0 software package. All tests were two-way, statistically significant considered differences at $P < 0.05$.

Results. As a result of our study, office systolic and office diastolic blood pressure in postmenopausal women with arterial hypertension significantly decreased ($P < 0.001$) due to a 6-month treatment with valsartan and hydrochlorothiazide. The target level of blood pressure, according to office measurements, was reached by 64 % of patients. A significant decrease of the SBP time index in the daytime in 1.6 times ($P = 0.012$), morning rise of SBP ($P = 0.021$) and the average pulse blood pressure ($P = 0.012$) was observed. Analysis of the LA deformation dynamics under the 6-month antihypertensive therapy did not reveal significant changes in the longitudinal strain of the LA in postmenopausal women with AH, unlike left ventricular strain.

Conclusions. Combined antihypertensive therapy with valsartan and hydrochlorothiazide in postmenopausal women is effective, safe and well-tolerated. The use of this therapy for 6 months does not significantly affect the size and deformation properties of the left atrium, in contrast to the positive structural and functional remodeling of the left ventricle.

Key words: left atrial deformation, arterial hypertension, postmenopausal women, valsartan, hydrochlorothiazide.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 339–345

Гіпертонічна хвороба (ГХ) – найбільш актуальна проблема сучасної медицини завдяки її великій поширеності та високій частоті ускладнень, що призводить до втрати працездатності населення. Одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку ГХ у жінок у постменопаузі є дефіцит естрогенів, що виникає в цей період, а також зникнення їхньої кардіопротективної дії [1]. Розвивається патологічне ремоделювання міокарда, що поступово призводить до розвитку серцевої недостатності як кінцевої точки захворювання [2,3]. Стан лівого передсердя (ЛП) свідчить про ступінь компенсації низки серцево-судинних захворювань і показує важкість кардіоваскулярного ремоделювання міокарда загалом [4].

Розмір ЛП часто збільшується при ГХ та асоціюється в таких пацієнтів із несприятливими кардіоваскулярними подіями [5,6]. Спекл-трекінг ехокардіографія – чутливий перспективний метод ранньої діагностики змін стану міокарда на основі вивчення його деформаційних властивостей [7]. Аналіз деформації (стрейну) міокарда дає можливість виявити субклінічне ураження серцевого м'яза, коли традиційні ехокардіографічні параметри залишаються в межах норми.

Припинення репродуктивної функції призводить до нейроендокринних порушень, які й визначають певні особливості перебігу ГХ у постменопаузальних жінок,

а ефективність антигіпертензивної терапії в жінок віком понад 50 років знижується. Використання комбінації валсартану з гідрохлортиазидом для корекції підвищеного артеріального тиску (АТ) є патогенетично обґрунтованим при ГХ у жінок у період постменопаузи, враховуючи солечутливість і затримку натрію та рідини [1]. Але вплив цієї комбінації на структурно-функціональний стан ЛП у жінок у стані постменопаузи вивчено недостатньо.

Мета роботи

Оцінити ефективність комбінації валсартану й гідрохлортиазиду та її вплив на структурно-функціональні параметри міокарда лівого передсердя в жінок із ГХ у стані постменопаузи.

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. У відкрите проспективне контрольоване дослідження залучили 100 жінок у стані постменопаузи, середній вік – $57,7 \pm 4,3$ року. Критерії залучення: ГХ І–ІІ стадії, синусовий ритм, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії вилучення із дослідження: симптоматична артеріальна

гіпертензія, гіпертонія «білого халата», приймання гормональної естрогензамісної терапії, ішемічна хвороба серця, фібриляція та тріпотіння передсердь, кардіоміопатії, природжені та набуті вади серця, цукровий діабет, гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі, хронічні захворювання легень, бронхіальна астма, активні інфекційні та онкологічні хвороби, швидкість клубочкової фільтрації менше ніж 60 мл/хв за формулою СКД-ЕРІ.

Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [8,9]. Обстеження всіх пацієнток виконали в обсязі, передбаченому уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012 р.). Усі хворі додатково обстежені гінекологом у межах планового профілактичного огляду. Стан постменопаузи визначали як щонайменше 12 місяців аменореї та підтверджували значенням сироваткового ФСГ понад 25 мМЕ/мл [10]. Усім жінкам виконали амбулаторне добове моніторування АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Підвищеним вважали середньодобовий АТ понад 125/80 мм рт. ст., середньоденний – понад 135/85 мм рт. ст., нічну гіпертензію діагностували при середніх рівнях АТ у цей період понад 120/70 мм рт. ст. [8,11].

Трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію виконували на ультразвуковому сканері «Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100» (General Electric, США). Визначали кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), лінійний розмір лівого передсердя (ЛП). Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) щодо площі поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. Гіпертрофію ЛШ визначали як ІММЛШ понад 95 г/м². Об'єм ЛП розраховували за допомогою модифікованої формули Сімпсона у 2- і 4-камерній проекції з апікального доступу у В-режимі, з наступною індексацією до ППТ, значення отриманого індексу об'єму ЛП (ЮЛП) понад 34 мл/м² вважали патологічним [12]. Систолічну функцію ЛШ оцінювали за фракцією викиду (ФВ), використовуючи біплановий метод Сімпсона. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували за рекомендаціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2016 р., що передбачає мультипараметричний підхід [13]. Усі вимірювання робили тричі, результати усереднювали.

Для аналізу показників деформації міокарда використовували пакет програмного забезпечення 2D Strain, результати опрацьовували на робочій станції Echopac (версія 113, GE, США). Візуалізацію ЛП виконали в модифікованій апікальній 2- і 4-камерній позиціях так, щоб ЛП був показаний із максимальними розмірами за довгою віссю. Після отримання якісного зображення ЛП проводили запис відеокліпів із частотою 60–80 кадрів на секунду протягом 3 послідовних серцевих циклів під час затримки дихання та з ЕКГ-синхронізацією. Під час обробки зображень здійснювали трасування контура

ендокарда ЛП методом «point-and-click», після чого ЛП автоматично розділяли на 6 сегментів у кожній позиції. Сегменти з неякісною візуалізацією вилучали з аналізу. Кінцевий результат – побудова програмним забезпеченням для кожного сегмента ЛП кривих поздовжньої деформації. Деформацію (стрейн) визначали як відсоткову зміну розміру об'єкта порівняно з початковим розміром. Аналіз виконували, використовуючи 2 варіанти синхронізації з ЕКГ:

– від початку Р-зубця: крива деформації має негативну частину, що відповідає поздовжньому стрейну (ПС) ЛП у фазу скорочення, та позитивну, яка показує ПС ЛП у резервуарній фазі роботи ЛП. Сума обох піків (негативного та позитивного) дорівнює глобальному поздовжньому стрейну (ГПС) ЛП. Значення показників стрейну ЛП отримували шляхом усереднення відповідних сегментарних значень для всіх 12 сегментів ЛП, а також окремо для 2- та 4-камерної позиції;

– від верхівки зубця R: реєструють 2 позитивні піки кривої деформації, що відповідають функції резервуара та скорочення ЛП; вимірювали величину першого піку, який дорівнює ГПС ЛП.

Аналіз відтворюваності показників деформації міокарда ЛП виконали в попередньому дослідженні [14].

Після обстеження всім пацієнткам як антигіпертензивну терапію призначали комбінацію валсартану (у дозі 80–320 мг на добу; середня доза – 195 мг) і гідрохлортіазиду (в дозі 12,5 мг). Ефективність терапії оцінювали через 1 і 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ, а також офісного вимірювання. За необхідності хворим підвищували дозу валсартану, 14 (14 %) хворих через неефективність терапії додатково призначали амлодіпін у дозі 5 мг або 10 мг. Через 6 місяців пацієнтам повторно амбулаторно виконували добовий моніторинг АТ, трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію. У зв'язку з високими вимогами до якості зображення аналіз деформації міокарда під час повторного дослідження виконали у 88 (88 %) пацієнток.

Статистичний аналіз результатів здійснювали, використовуючи пакет програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., №JPZ8041382130ARCN10-J, США). Розподіл показників перевіряли за допомогою критерія Шапіро–Уїлка. Дані описової статистики наведені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення $M \pm SD$ або у вигляді медіани та міжквартильного розмаху $Me (Q25; Q75)$ залежно від розподілу ознаки. Якісні показники наводили у вигляді абсолютних значень і відсотків. Динаміку показників оцінювали за тестом Стюдента для зв'язаних груп, у разі ненормального розподілу ознаки – за критерієм Вілкоксона. Усі тести були двобічними, статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Основні клінічні характеристики пацієнтів наведені в таблиці 1. У 34 (34 %) жінок зареєстрована надмірна

маса тіла, 54 (54 %) хворих мали абдомінальне ожиріння. Обтяжений сімейний анамнез за серцево-судинними подіями мали 15 (15 %) осіб, але ГХ у родичів I лінії визначали у 72 (72 %) хворих. 83 (83 %) пацієнток мали порушення ліпідного обміну.

Усі пацієнтки добре переносили призначену антигіпертензивну терапію. Побічних ефектів і потреби у скасуванні препаратів не виникало. На тлі лікування вірогідно знизилися показники офісного систолічного (САТ) та офісного діастолічного АТ (ДАТ), спостерігали нормалізацію цих параметрів (табл. 2). Цільовий рівень АТ, за даними офісного вимірювання, досягнули 64 % хворих. За результатами ДМАТ, нормальні середньодобові значення АТ на тлі приймання антигіпертензивної комбінації реєстрували тільки у 50 % пацієнтів, але в більшості хворих, які не досягли цільовий рівень АТ, спостерігали зниження середньодобового САТ/ДАТ на 10/5 мм рт. ст., що вважається показником ефективності терапії [15]. За результатами попередніх досліджень також відомо, що частота досягнення цільового рівня АТ за показниками ДМАТ суттєво нижча [16].

Доведено, що не тільки високі показники САТ і ДАТ, але і тривалість їхнього підвищення протягом доби («навантаження тиском») на серцево-судинну систему є важливим предиктором кардіоваскулярних ускладнень. Індекс часу має доведену прогностичну значущість щодо ураження органів-мішеней, його підвищення закономірно погіршує як наближений, так і віддалений прогнози ГХ. Отже, він також може бути додатковим критерієм оцінювання антигіпертензивної терапії [17]. У нашому дослідженні спостерігали вірогідне зниження індексу часу САТ у денний період в 1,6 раза на тлі приймання комбінації валсартану та гідрохлортіазиду ($p = 0,012$).

Порівняння добового профілю АТ у жінок у разі збереженої менструальної функції та після менопаузи свідчить: у пацієнток у період постменопаузи добовий профіль АТ характеризується вірогідно вищими значеннями варіабельності АТ упродовж доби, в денний і нічний періоди, а також вірогідно більшою величиною ранкового підвищення АТ [1], що клінічно є небажаним фактором. Учасники нашого дослідження мали показники варіабельності САТ і ДАТ у межах нормальних значень до та після лікування, без статистично значущих змін на тлі приймання гіпотензивної терапії. Однак показник ранкового підвищення САТ, з яким пов'язують підвищену частоту розвитку кардіоваскулярних катастроф у ранкові години, вірогідно зменшився під впливом 6-місячного лікування комбінацією валсартану та гідрохлортіазиду в пацієнток із ГХ у стані постменопаузи. У попередніх дослідженнях встановлено: якщо антигіпертензивна терапія знижує величину, швидкість ранкового підйому, то це має сприятливе прогностичне значення [18].

Нині відсутні загальновизнані нормативи для пульсового АТ, але відомо: чим вищий цей показник, тим гірший прогноз мають пацієнти. У нашому дослідженні

Таблиця 1. Клінічна характеристика учасників дослідження

Параметр, одиниці вимірювання	Значення
Вік, роки	57,7 ± 4,3
Тривалість ГХ, роки	9,5 (5; 15)
Тривалість менопаузи, роки	8,5 (5; 12)
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,3 (26,9; 34,2)
Обвід талії, см	89,5 (84; 100)
Активні курці, абс. (%)	13(13)
Обтяжена спадковість за серцево-судинними подіями, n (%)	15 (15)
Наявність ГХ у родичів I лінії, n (%)	72 (72)
Креатинін плазми, мкмоль/л	67 (60; 75)
Швидкість клубочкової фільтрації за MDRD, мл/хв	81 (72; 93)
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,45 (5,0; 5,85)
Загальний холестерин, ммоль/л	6,06 (5,13; 6,93)
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,56 (3,67; 5,42)
Сечова кислота, мкмоль/л	337 (275; 409)

зареєстровано вірогідне зниження середнього пульсового АТ під впливом антигіпертензивного лікування комбінацією препаратів валсартану та гідрохлортіазиду ($p = 0,012$).

Динаміка ехокардіографічних показників у жінок із ГХ у стані постменопаузи на тлі лікування комбінацією валсартану з гідрохлортіазидом наведена в таблиці 3. Зареєстрували вірогідне зменшення товщини МШП та ІММ ЛШ, а також тенденція до зменшення товщини ЗСЛШ. Оскільки ГЛШ є важливим чинником серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ГХ, антигіпертензивне лікування, що призводить до зменшення вираженості ГЛШ, знижує частоту кардіоваскулярних ускладнень і поліпшує показники виживаності, і це відбувається незалежно від ступеня зниження АТ [19]. Вірогідної динаміки розмірів камер серця не виявили. ФВ ЛШ також вірогідно не змінилася.

У попередньому дослідженні встановили, що лікування комбінацією валсартану з гідрохлортіазидом вірогідно поліпшує також деформаційні властивості міокарда ЛШ [20].

Аналіз динаміки деформаційних властивостей міокарда ЛП під впливом 6-місячної антигіпертензивної терапії не показав вірогідні зміни показників поздовжнього стрейну ЛП у жінок із ГХ у стані постменопаузи при обох варіантах ЕКГ-синхронізації. Це може бути зумовлено недостатнім терміном спостереження. Зокрема, за даними D. Nariklia та ін., застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи спричиняло вірогідне підвищення показників деформації ЛП тільки після 9 місяців терапії [21]. Використання бета-блокаторів у лікуванні пацієнтів із ГХ асоціювалося зі зниженням стрейну ЛП [22]. У когортному дослідженні серед гіпертоніків M. Kaminski

Таблиця 2. Динаміка артеріального тиску на тлі комбінованої гіпотензивної терапії

Показник, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування	p
Офісний САТ, мм рт. ст.	148 (140; 157)	135 (124; 143)	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	89 (82; 96)	81 (74; 87)	<0,001
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	130 (119; 141)	126 (119; 137)	0,010
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	75 (69; 82)	74 (69; 79)	0,060
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	135 (126; 145)	129 (121; 140)	0,009
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	80 (74; 87)	78 (73; 84)	0,030
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	122 (110; 136)	120 (108; 127)	0,05
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	67 (62; 73)	67 (61; 73)	0,09
Індекс часу САТ удень, %	44,5 (23; 72)	27 (13; 65)	0,013
Індекс часу ДАТ удень, %	23 (10; 57)	25 (7; 46)	0,201
Індекс часу САТ вночі, %	44 (12; 81)	43 (13; 69)	0,194
Індекс часу ДАТ вночі, %	38 (13; 62)	31 (9; 62)	0,231
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	14 (12; 17)	15 (11; 17)	0,947
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	10 (9; 12)	10 (9; 12)	0,426
Нічна варіабельність САТ, мм рт. ст.	12 (10; 15)	11 (9; 14)	0,195
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (7; 11,5)	8 (7; 10)	0,876
Ранковий підйом САТ, мм рт. ст.	43 (30,5; 57)	36 (29; 50)	0,021
Ранковий підйом ДАТ, мм рт. ст.	31 (21; 41)	25 (17; 33)	0,082
Добовий індекс САТ, %	10,5 (4; 16)	10 (5; 14)	0,303
Добовий індекс ДАТ, %	15 (11; 20)	15 (9; 20)	0,567
Середній пульсовий АТ, мм рт. ст.	53 (47; 60)	50 (44; 58)	0,012

et al. показали: зниження скорочувальної функції ЛПП асоційоване із загальною смертністю, а також частотою розвитку несприятливих кардіоваскулярних катастроф [23]. За результатами нашого дослідження, встановлена тенденція до підвищення ПС ЛПП у скорочувальну фазу роботи ЛПП у жінок-гіпертоніків у стані постменопаузи на тлі приймання комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном і гідрохлортіазидом.

Висновки

Таблиця 3. Динаміка показників стандартної трансторакальної та секл-трекінг ехокардіографії

Параметр, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування	p
<i>Показники традиційної ехокардіографії</i>			
ЛП, см	4,12 (3,73; 4,36)	4,07 (3,76; 4,28)	0,060
Ю ЛП, мл/м ²	34,7 (31,0; 38,2)	34,7 (30,9; 40,8)	0,059
КДР ЛШ, см	4,2 (4,14; 4,62)	4,35 (4,11; 4,58)	0,490
КСР ЛШ, см	2,7 (2,5; 2,9)	2,7 (2,5; 2,9)	0,800
МШП, см	1,16 (1,09; 1,25)	1,12 (1,02; 1,25)	0,030
ЗСЛШ, см	1 (0,9; 1,09)	0,98 (0,9; 1,1)	0,800
ІММ ЛШ, г/м ²	90 (79; 101)	85,5 (79,5; 101)	0,030
ВТС ЛШ	0,46 (0,4; 0,5)	0,46 (0,4; 0,5)	0,770
ФВ ЛШ, %	66 (62; 70)	66 (63; 70)	0,730
е' септ, м/с	6,95 (6; 8,05)	7,2 (6,1; 8,2)	0,460
е' лат, м/с	8,85 (7,27; 10,4)	9,3 (7,6; 10,1)	0,170
Е/е'	9,575 (8,2; 11,6)	9,7 (8,52; 11,3)	0,990
<i>Показники деформації міокарда ЛПП</i>			
Р-синхронізація			
ПС ЛП в резервуарну фазу (2-камерна позиція), %	12,56 (9,07; 15,65)	12,39 (9,9; 15,1)	0,820
ПС ЛП в резервуарну фазу (4-камерна позиція), %	12,6 (9,3; 15,8)	12,58 (8,95; 15,3)	0,270
ПС ЛП в резервуарну фазу (за 2 позиціями), %	12,8 (10,09; 16,01)	12,88 (9,39; 14,73)	0,260
ПС ЛП у фазу скорочення (2-камерна позиція), %	-15,5 (-18,03; -13,09)	-16,17 (-18,03; -13,7)	0,230
ПС ЛП у фазу скорочення (4-камерна позиція), %	-14,9 (-17,09; -12,8)	-15,25 (-17,2; -13,1)	0,260
ПС ЛП у фазу скорочення (за 2 позиціями), %	-15,07 (-17,42; -13,06)	-15,88 (-18,04; -13,48;)	0,140
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	26,8 (23,6; 30,6)	26,74 (24,0; 31,3)	0,570
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,2 (23,3; 31,7)	27,09 (24,3; 30,49)	0,420
ГПС ЛП (за 2 позиціями), %	26,7 (24,06; 31,03)	27,23 (24,49; 30,15)	0,880
R-синхронізація			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,2 (24,8; 37,07)	31,48 (26,5; 38,36)	0,260
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	29,8 (25,7; 36,9)	29,41 (25,82; 35,07)	0,460
ГПС ЛП (за 2 позиціями), %	30,7 (26,2; 35,4)	31,11 (26,69; 36,44)	0,580

1. Комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном і гідрохлортiazидом у жінок у стані постменопаузи є ефективною, безпечною та характеризується хорошою толерантністю.

2. Застосування цієї терапії протягом 6 місяців вірогідно не впливає на розміри та деформаційні властивості лівого передсердя на відміну від позитивного структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень. Планується продовжити спостереження за хворими та оцінити вплив антигіпертензивної комбінації валсартану з гідрохлортiazидом на параметри деформації лівих камер серця жінок у стані постменопаузи з гіпертонічною хворобою залежно від тривалості приймання терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Соколова М. В., аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Соколова М. В., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Sokolova M. V., Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Клінічні підходи до терапії артеріальної гіпертензії у жінок у період постменопаузи / В. М. Ждан, Є. М. Кітура, О. Є. Кітура та ін. *Сімейна медицина*. 2019. № 2. С. 76-79. doi: 10.30841/2307-5112.2.2019.175177
- [2] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. (Дод. № 1). С. 6-66.
- [3] Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVER. *Серцева недостатність*. 2012. № 1. С. 8-13.
- [4] Paul B. Left atrial volume – a new index in echocardiography. *JAPI*. 2009. Vol. 57. P. 463-465.
- [5] Association of computed tomography-derived left atrial size with major cardiovascular events in the general population: the Heinz Nixdorf recall study / A. A. Mahabadi et al. *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 174. Issue 2. P. 318-323. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.068
- [6] Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan stroke study / S. Yaghi et al. *Stroke*. 2015. Vol. 46. Issue 6. P. 1488-1493. doi: 10.1161/strokeaha.115.008711
- [7] Echocardiography in arterial hypertension / G. de Simone et al. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018. Vol. 25. Issue 2.

- P. 159-166. doi: 10.1007/s40292-018-0259-y
- [8] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В.М. Коваленка та ін. ; Асоц. кардіологів України. Київ : МОПОН, 2016. 189 с.
- [9] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. *Journal Of Hypertension*. 2013. Vol. 31. Issue 7. P. 1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- [10] Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S. D. Harlow et al. *Menopause*. 2012. Vol. 19. Issue 4. P. 387-395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
- [11] European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati et al. *Journal Of Hypertension*. 2014. Issue 7. P. 1359-1366. doi: 10.1097/hjh.0000000000000221
- [12] Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16. Issue 6. P. 577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076
- [13] Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging / S.F. Nagueh et al. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*. 2016. Vol. 29. Issue 4. P. 1321-60. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- [14] M. Y. Kolesnyk, M. V. Sokolova. Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women. *Zaporozhye medical journal*. 2018. Vol. 20. Issue 1. P. 19-25. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121875
- [15] Thelle D., Arnesen, E. CRP level as risk marker of cardiovascular disease? *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. 2010. Vol. 130. Issue 5. P. 512-514. doi: 10.4045/tidsskr.09.1002
- [16] Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Порогетский. Суточное мониторирование артериального давления. Киев : Ферзь, 2005, 200 с.
- [17] Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. / L. Annemans et al. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2008. Vol. 67. Issue 7. P. 960-966. doi: 10.1136/ard.2007.076232
- [18] Low-dose atorvastatin, losartan, and particularly their combination, provide cardiovascular protection in isolated rat heart and aorta / Lunder M. et al. // *Heart And Vessels*. 2013. Vol. 28. Issue 2. P. 246-254. doi: 10.1007/s00380-012-0259-0
- [19] S. Katayama, M. Hatano, M. Issiki. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertension Research*. 2018. Vol. 41. Issue 4. P. 213-229. doi: 10.1038/s41440-017-0001-5
- [20] Соколова М. В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18. № 3. С. 70-77. doi: 10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.274
- [21] Effects of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function of hypertensive patients: an echocardiographic tissue deformation imaging study / H. Dimitroula et al. *American Journal Of Hypertension*. 2010. Vol. 23, Issue 5. P. 556-561. doi: 10.1038/ajh.2010.4
- [22] Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension / M. Sardana et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 2. doi: 10.1161/jaha.116.005163
- [23] Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension / M. Kaminski et al. *Journal Of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011. Vol. 13. Issue 1. P. 42. doi: 10.1186/1532-429x-13-42

References

- [1] Zhdan, V., Kitura, Ye., Kitura, O., Babanina, M., & Tkachenko, M. (2019). Klinichni pidkhody do terapii arterialnoi hipertenzii u zhinok u period postmenopauzy [Clinical approaches to therapy of arterial hypertension in women's postmenopausal]. *Family medicine*, 2, 76-79. doi: 10.30841/2307-5112.2.2019.175177 [in Ukrainian].
- [2] Voronkov, L., Amosova, K., Dziak, H., Zharinov, O., Kovalenko, V., & Korkushko, O. et al. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv

- Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiologists on the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Heart Failure & Comorbidities*, 1 (Add), 6-66. [in Ukrainian].
- [3] Voronkov, L. (2012). Patsient iz KhSN v Ukraini: analiz danykh populiatsii patsientiv, obstezhenykh u ramkakh pershoho natsionalnogo zrizovoho doslidzhennia UNIVERS [Patient with CHF in Ukraine: analysis of patient population examined in the context of the first national UNIVERS section trial]. *Heart failure*, 1, 8-13. [in Ukrainian].
- [4] Paul, B. (2009). Left atrial volume – a new index in echocardiography. *JAPI*, 57, 463-465.
- [5] Mahabadi, A., Geisel, M., Lehmann, N., Lammerding, C., Kälsch, H., & Bauer, M. et al. (2014). Association of computed tomography-derived left atrial size with major cardiovascular events in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *International Journal of Cardiology*, 174(2), 318-323. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.068
- [6] Yaghi, S., Moon, Y., Mora-McLaughlin, C., Willey, J., Cheung, K., & Di Tullio, M. et al. (2015). Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan stroke study. *Stroke*, 46(6), 1488-1493. doi: 10.1161/strokeaha.115.008711
- [7] de Simone, G., Mancusi, C., Esposito, R., De Luca, N., & Galderisi, M. (2018). Echocardiography in Arterial Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 25(2), 159-166. doi: 10.1007/s40292-018-0259-y
- [8] Kovalenko, V., Lutai, M., Sirenko, Yu., & Sychov, O. (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, diagnosis and treatment standards]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., & Böhm, M. et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 31(7), 1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- [10] Harlow, S., Gass, M., Hall, J., Lobo, R., Maki, P., & Rebar, R. et al. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*, 19(4), 387-395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
- [11] Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., & Bilo, G., et al. (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 32(7), 1359-1366. doi: 10.1097/hjh.0000000000000221
- [12] Marwick, T., Gillebert, T., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., & Galderisi, M. et al. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16(6), 577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076
- [13] Nagueh, S., Smiseth, O., Appleton, C., Byrd, B., Dokainish, H., & Edvardsen, T. et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*, 29(4), 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- [14] Kolesnyk, M., & Sokolova, M. (2018). Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 19-25. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121875
- [15] Thelle, D., & Arnesen, E. (2010). CRP level as risk marker of cardiovascular disease? *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 5(130), 512-514. doi: 10.4045/tidsskr.09.1002 [in Norwegian].
- [16] Dzjak, G. V., Kolesnik, T. V., & Pogoreckii, Yu. N. (2005). *Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davlenija [24-hour blood pressure monitoring]*. Kiev. [in Russian].
- [17] Annemans, L., Spaepen, E., Gaskin, M., Bonnemaire, M., Malier, V., Gilbert, T., & Nuki, G. (2008). Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 67(7), 960-966. doi: 10.1136/ard.2007.076232
- [18] Lunder, M., Žiberna, L., Janić, M., Jerin, A., Skitek, M., Šabovič, M., & Drevenšek, G. (2012). Low-dose atorvastatin, losartan, and particularly their combination, provide cardiovascular protection in isolated rat heart and aorta. *Heart And Vessels*, 28(2), 246-254. doi: 10.1007/s00380-012-0259-0
- [19] Katayama, S., Hatano, M., & Issiki, M. (2018). Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertension Research*, 41(4), 213-229. doi: 10.1038/s41440-017-0001-5
- [20] Sokolova M.V. (2019). Dynamika pokaznykiv deformatsii livoho shlunochka ta markeriv kardialnogo remodeluvannia ST-2 i kardiotrofinu-1 u zhink iz hipertonichnoi khvoroboju v postmenopauzi pid vplyvom kombinovanoi antyhipertenzynnoi terapii [Dynamics of left ventricular deformation indicators and markers of cardiac remodeling ST-2 and cardiotrophin-1 in postmenopausal women with arterial hypertension under the influence of combined antihypertensive therapy]. *Clinical and experimental pathology*, 18(3), 70-77 [in Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.274
- [21] Dimitroula, H., Damvopoulou, E., Giannakoulas, G., Dalamanga, E., Dimitroulas, T., & Sarafidis, P. A. et al. (2010). Effects of Renin-Angiotensin System Inhibition on Left Atrial Function of Hypertensive Patients: An Echocardiographic Tissue Deformation Imaging Study. *American Journal Of Hypertension*, 23(5), 556-561. doi: 10.1038/ajh.2010.4
- [22] Sardana, M., Syed, A., Hashmath, Z., Phan, T., Koppula, M., & Kewan, U. et al. (2017). Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *Journal Of The American Heart Association*, 6(2). doi: 10.1161/jaha.116.005163
- [23] Kaminski, M., Steel, K., Jerosch-Herold, M., Khin, M., Tsang, S., Hauser, T., & Kwong, R. (2011). Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension. *Journal Of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 13(1), 42. doi: 10.1186/1532-429x-13-42



Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Б. Б. Самура^{A,C,E,F}, М. О. Панасенко^{B,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – визначення особливостей структурно-функціонального стану міокарда у хворих після верифікації множинної мієломи залежно від функції нирок.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 35 хворих, яких поділили на групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Усім пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, ехокардіографію. Оцінювання кардіогемодинаміки здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на сканері «MyLab 50» (Італія) в М- і В-режимах ехолакації з парастернальної, субкостальної та апікальної позицій за короткою і довгою віссю.

Результати. У хворих на множинну мієлому (ММ) із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² значення фракції викиду (54,69 [51,15; 57,70] % і 59,82 [57,81; 62,29] %; $p = 0,018$) статистично відрізнялися від контрольної групи переважно внаслідок збільшення кінцево-сistolічного об'єму (КСО) (54,91 [43,21; 59,27] мл і 34,22 [31,72; 41,24] мл; $p = 0,035$). Це свідчить про зниження скорочувальної функції міокарда при помітному зниженні ниркової функції. У групі хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² КСО статистично відрізнявся також від показника у групі хворих на ММ зі збереженою нирковою функцією. Не виявили значущої різниці показників скорочувальної функції міокарда між групами хворих із ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² і ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² і показниками здорових осіб.

Показники діастолічної функції міокарда, а саме співвідношення максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення (Е) (0,90 [0,76; 1,02] м/с і 1,01 [1,02; 1,24] м/с; $p = 0,014$) та максимальної швидкості кровотоку у фазу систоли лівого передсердя (А) (0,87 [0,76; 1,05] м/с і 0,73 [0,56; 0,85] м/с; $p = 0,023$) в усіх групах хворих на ММ були нижчими порівняно з контрольною групою, але статистична значущість досягнута тільки для групи з помірним зниженням ниркової функції.

Виявили статистичну різницю показника Е/А між групою хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² і контрольною групою (9,30 [7,09; 11,15] і 1,16 [1,06; 1,25]; $p = 0,011$), що може бути пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого та старечого віку в цій групі.

Виявили суттєві зміни регіональної скорочувальної функції міокарда. Так, порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була суттєво меншою у групі хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² (-17,62 [-21,09; -15,19] і -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$), у групі хворих із ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² (-18,52 [-22,09; -16,45] і -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$), у групі хворих із ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² (-17,01 [-21,34; -14,95] і -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$). Виявили кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,46$) між циркулярною систолічною деформацією міокарда та ШКФ.

Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу у групі хворих на ММ із помірним порушенням функції нирок була статистично більшою порівняно з контрольною групою. Статистично значущі розбіжності товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу між групами пацієнтів не виявили.

Висновки. У хворих на множинну мієлому під час верифікації діагнозу виявили порушення показників діастолічної та регіональної систолічної функції міокарда, що пов'язано з пошкодженням функції нирок.

Состояние кардиогемодинамики у пациентов с множественной миеломой в зависимости от функции почек

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко

Цель работы – определение особенностей структурно-функционального состояния миокарда у больных после верификации множественной миеломы в зависимости от функции почек.

Материалы и методы. В исследование включены 35 больных, которых поделили на группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Всем пациентам выполнены общеклинические исследования, эхокардиография. Оценка кардиогемодинамики проведена с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятой методике на сканере «MyLab 50» (Италия) в М- и В-режимах эхолакации с парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184240>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184240

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 346–351

Ключові слова: кардіогемодинаміка, множинна мієлома, функція нирок.

* E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 05.08.2019 // Після доопрацювання: 14.08.2019 // Прийнято до друку: 03.09.2019

Результати. У больних множинною мієломою (ММ) с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² значення фракції виброса статистически отличались от контрольной группы (54,69 [51,15; 57,70] % и 59,82 [57,81; 62,29] %; $p = 0,018$) преимущественно за счет увеличения конечно-систолического объема (КСО) (54,91 [43,21; 59,27] мл и 34,22 [31,72; 41,24] мл, $p = 0,035$), что свидетельствует о снижении сократительной функции миокарда при умеренном снижении функции почек. В группе больных с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² КСО статистически отличался от показателя в группе больных ММ с сохраненной функцией почек. Не установлена значимая разница показателей сократительной функции миокарда между группами больных с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² и СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² и показателями у здоровых лиц.

Показатели диастолической функции миокарда, а именно соотношение максимальной скорости кровотока в фазу раннего наполнения (Е) (0,90 [0,76; 1,02] м/с и 1,01 [1,02; 1,24] м/с, $p = 0,014$) и максимальной скорости кровотока в фазу систолы левого предсердия (А) (0,87 [0,76; 1,05] м/с и 0,73 [0,56; 0,85] м/с; $p = 0,023$) во всех группах больных ММ были ниже в сравнении с контрольной группой, но статистическая значимость достигнута только для группы с умеренным снижением функции почек. Отмечена статистическая разница показателя Е/А между группой больных с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и контрольной группой (9,30 [7,09; 11,15] и 1,16 [1,06; 1,25]; $p = 0,011$), что может быть связано с большим количеством пациентов пожилого и старческого возраста в этой группе.

Установлены существенные изменения региональной сократительной функции миокарда. Так, по сравнению с контрольной группой циркулярная систолическая деформация миокарда была значительно меньше в группе больных с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² (-17,62 [-21,09; -15,19] и -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$), в группе больных с СКФ 60–89 мл/мин /1,73 м² (-18,52 [-22,09; -16,45] и -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$), в группе больных с СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² (-17,01 [-21,34; -14,95] и -25,92 [-26,09; -19,15]; $p = 0,012$). Отмечена корреляционная связь средней силы ($r = 0,46$) между циркулярной систолической деформацией миокарда и СКФ. Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу в группе больных ММ с умеренным нарушением функции почек статистически больше по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий толщины межжелудочковой перегородки в диастолу между группами пациентов не обнаружили.

Выводы. У больнх множинною мієломою при верифікації діагноза отмечены нарушения показателей диастолической и региональной систолической функции миокарда, что было связано с повреждением функции почек.

Ключевые слова: кардиогемодинамика, множественная миелома, функция почек.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 346–351

Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

B. B. Samura, M. O. Panasenko

Purpose – to evaluate cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function.

Materials and methods. Thirty-five subjects with multiple myeloma were enrolled in the study. They were divided into groups depending on the glomerular filtration rate (GFR). The first group involved 10 patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m², the second one – 14 patients with GFR 60-89 ml/min/1.73m², the third one – 14 patients with normal renal function. All patients and control subjects underwent echocardiography.

Results. In patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m² ejection fraction was significantly lower in comparing with healthy persons (54.69 [51.15; 57.70] % versus 59.82 [57.81; 62.29] %; $P = 0.018$) mainly due to decreased end systolic volume (ESV) (54.91 [43.21; 59.27] ml versus 34.22 [31.72; 41.24] ml; $P = 0.035$). In this group ESV was significantly lower in comparing with patients with normal renal function.

In patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m² E (0.90 [0.76; 1.02] m/s versus 1.01 [1.02; 1.24]; $P = 0.014$), A (0.87 [0.76; 1.05] m/s versus 0.73 [0.56; 0.85] m/s; $P = 0.023$). E/A (9.30 [7.09; 11.15] versus 1.16 [1.06; 1.25]; $P = 0.011$) were significantly lower in in comparing with control. Global circular systolic strain (-17.62 [-21.09; -15.19] versus -25.92 [-26.09; -19.15]; $P = 0.012$) and global circular systolic strain rate (-1.26 [-1.30; -1.21] versus -1.32 [-1.42; -1.25]; $P = 0.023$) was significantly lower in group of patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m² in comparing with healthy persons.

Conclusions. Our data suggest that the extent of renal function is directly associated with left ventricle diastolic and regional systolic parameters. Among patients with multiple myeloma and renal insufficiency systolic, diastolic and regional systolic contractility were significantly worse in comparing with patients with normal renal function and healthy persons.

Key words: cariohemodynamics, multiple myeloma, renal function.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 346–351

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне захворювання, що характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин. ММ за поширеністю посідає друге місце серед онкогематологічної патології, що в європейських країнах становить 4–5 випадків на 100 000 населення [1]. Зазвичай ММ виникає в людей похилого віку, середній вік на момент встановлення діагнозу становив 70 років. Майже 75 % смертей унаслідок ММ виникають серед пацієнтів старше за 65 років [2,3].

Причиною змін структурно-функціонального стану серця у хворих на ММ можуть бути як порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом ММ (AL-амілоїдоз серця, гіперв'язкість, анемія, дисфункція нирок), так і ті, що пов'язані з її лікуванням (антрацикліни, кортикостероїди, алкілувальні агенти, імуномодулятори, інгібітори протеосом, високодозні конденсувальні курси хіміотерапії, аутогенна та аlogenна трансплантація стовбурових клітин) [4]. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий

діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – також впливають на ремоделінг міокарда в цій категорії хворих. Окрім цього, при множинній мієломі є додаткові фактори негативного впливу на серцево-судинну систему (додатковий ризик тромбоутворення, вторинний амілоїдоз) [5]. Під час верифікації діагнозу порушення функції нирок виявляють у 20–50 % хворих, що також має вплив на ремоделювання шлуночків серця та виникнення кардіо-васкулярних подій [6,7].

Пошкодження нирок при множинній мієломі є наслідком токсичної дії моноклональних легких ланцюгів на базальну мембрану клубочків та епітелій каналців [8]. Порушення функції нирок виявляється в майже половини хворих ще під час верифікації множинної мієломи та асоціюється з погіршенням виживання хворих. У декількох дослідженнях встановлено, що виживання пацієнтів не досягає 1 року за відсутності відновлення функції нирок.

Причина пошкодження нирок при множинній мієломі – легкі ланцюги, що фільтруються у клубочках та є безпосередньою причиною мієломної нефропатії. Найчастішою формою пошкодження нирок у хворих на множинну мієлому є кастова нефропатія, котра доволі часто призводить до гострого пошкодження нирок [9].

Немає загальновизнаної ефективної стратегії поліпшення виживання хворих на множинну мієлому при комбінації дисфункції нирок і серцевої недостатності. Унаслідок того, що пошкодження нирок доволі часто супроводжується змінами серцево-судинної системи, які також негативно впливають на виживання хворих на ММ, перспективним вважають визначення зв'язків між функцією нирок і структурно-функціональним станом серця.

Мета роботи

Визначення особливостей структурно-функціонального стану міокарда у хворих після верифікації множинної мієломи залежно від функції нирок.

Матеріали і методи дослідження

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 35 хворих на ММ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадіювання множинної мієломи визначені згідно з клінічним протоколом [10]. Усіх хворих поділили на групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Усім пацієнтам здійснили загальноклінічні дослідження, еходоплеркардіографію. Обстежуючи пацієнтів, дотримувались усіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, документів конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH).

Оцінювання кардіогемодинаміки виконували за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на сканері «MyLab 50» (Італія) в М- і В-режимах ехолокації з парастернальної,

субкостальної та апікальної позицій за короткою і довгою віссю датчиком із частотою 2,5–3,5 МГц [11]. Визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолический об'єм (КСО) лівого шлуночка планіметричним методом Сімпсона, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ). Встановлювали параметри діастолічної функції ЛШ: максимальну швидкість кровотоку у фазу раннього наповнення (Е, м/с), наповнення в систолу лівого передсердя (А, м/с) та їхнє співвідношення (Е/А, ум. од. – доплерографічний індекс).

Під час доплерехокардіографії для виявлення доклінічних порушень глобальної та регіональної функції міокарда оцінювали деформацію міокарда, яку розраховували як ступінь деформації аналізованого сегмента щодо його початкового розміру. Вимірювали поздовжню, радіальну та циркулярну деформацію. Оцінювали як регіонарні, так і глобальні значення деформації [12].

Статистичне опрацювання даних здійснили з застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали або середнє значення (М) і стандартне відхилення (SD), або медіану (Me) та квартилі розподілу [Q25; Q75]. Критерій Шапіро–Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу у вибірках. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, які аналізували), застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок або U-критерій Манна–Уїтні. Для залежних вибірок використовували відповідний t-критерій або критерій Вілкоксона.

Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі, Спірмена – за умов відхилення від нормального розподілу. При $p < 0,05$ відмінності даних вважали статистично вірогідними [13].

Результати та їх обговорення

Не виявили значущої різниці між когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, глюкоза натщесерце, загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)) і деякими гемодинамічними параметрами (систолический артеріальний тиск (САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС)) (табл. 1).

Показники гемодинаміки, що реєстрували в пацієнтів усіх груп і в контрольній групі, наведені в таблиці 2.

У хворих на множинну мієлому зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² значення ФВ ($p < 0,05$) статистично відрізнялися від контрольної групи переважно внаслідок збільшення КСО ($p < 0,05$), що свідчить про зниження скорочувальної функції міокарда при помірному зниженні ниркової

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих

Показники, одиниці вимірювання	Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 10)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 11)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)
Вік, роки	63,00 ± 8,12	61,00 ± 6,34	59,00 ± 9,21
Чоловіки, n (%)	5 (50,0)	6 (54,3)	6 (42,9)
Загальний стан за шкалою ECOG 2 і більше, n (%)	3 (30,0)	2 (18,2)	1 (7,1)
Індекс коморбідності Charlson 2 і більше, n (%)	2 (20,0)	1 (9,1)	1 (7,1)
Дисліпідемія, n (%)	4 (40,0)	4 (36,4)	5 (35,7)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,11 [26,02; 28,78]	27,42 [25,72; 28,84]	26,71 [25,60; 27,99]
Ожиріння, n (%)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (13,2)
Надмірна маса тіла, n (%)	3 (30,0)	4 (36,4)	4 (28,6)
Тютюнопаління, n (%)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (7,0)
HbA1c, %	5,16 ± 0,75	5,24 ± 0,81	5,05 ± 0,66
Глюкоза, ммоль/л	4,81 ± 0,76	4,80 ± 0,71	4,13 ± 0,55
Загальний холестерин, ммоль/л	5,19 ± 1,00	4,78 ± 1,04	5,19 ± 0,88
ЛПНЩ, ммоль/л	2,99 ± 0,71	2,89 ± 0,49	2,74 ± 0,82
ЛПВЩ, ммоль/л	1,38 ± 0,39	1,47 ± 0,39	1,40 ± 0,32
САТ, мм рт. ст.	124,00 ± 14,01	124,0 ± 15,42	122,4 ± 12,41
ЧСС, скорочень за 1 хв.	84,44 ± 10,58	78,44 ± 10,58	81,06 ± 8,62
II стадія та вище за ISS, n (%)	10 (0,0)	8 (72,7)	2 (0,0)
III стадія за Durie-Salmon, n (%)	7 (70,0)	6 (54,5)	1 (7,1)
Ішемічна хвороба серця, n (%)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Аритмії, n (%)	3 (30,0)	1 (9,1)	1 (7,1)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	2 (20,0)	1 (9,1)	1 (7,1)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (7,1)

функції. У групі хворих із КСО статистично відрізнявся також від показника у групі хворих на ММ зі збереженою нирковою функцією ($p < 0,05$).

Не виявили значущої різниці показників скорочувальної функції міокарда між групами хворих із ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² і ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² і показниками у здорових осіб.

Показники діастолічної функції міокарда, як-от співвідношення максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення (Е, м/с) і максимальної швидкості кровотоку у фазу систоли лівого передсердя (А, м/с) у всіх групах хворих на ММ були нижчими порівняно з контрольною групою, але статистична значущість досягнута тільки для групи з помірним зниженням ниркової функції.

Виявили статистичну різницю показника Е/А між групою хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² і контрольною групою ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого та старечого віку в цій групі.

Встановили суттєві зміни регіональної скорочувальної функції міокарда. Так, порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була значу-

що меншою у групі хворих зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), у групі хворих зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), у групі хворих зі ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$). Визначили кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,46$) між циркулярною систолічною деформацією міокарда та ШКФ.

Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШД) у групі хворих на ММ із помірним порушенням функції нирок була статистично більшою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з накопиченням парепротейнів у міокарді. Статистично значущі розбіжності товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПД) між групами пацієнтів не визначили.

Висновки

1. У хворих на множинну мієлому під час верифікації діагнозу виявлені порушення показників діастолічної та регіональної систолічної функції міокарда, що пов'язано з пошкодженням функції нирок.

Таблиця 2. Кардіогемодинамічні показники у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Показники, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 15)	Група хворих на ММ (n = 35)		
		Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 10)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 11)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 14)
КДО, мл	88,42 [76,91; 92,81]	122,00 [76,91; 142,01]	107,51 [66,92; 132,41]	94,72 [66,91; 122,04]
КСО, мл	34,22 [31,72; 41,24]	54,91 [43,21; 59,27]*	51,41 [31,72; 51,24]	48,59 [36,91; 51,41]#
ФВ, %	59,82 [57,81; 62,29]	54,69 [51,15; 57,70]*	56,98 [51,72; 61,42]	57,41 [31,72; 61,24]
ТМШПд, мм	8,86 [8,20; 11,53]	11,13 [10,74; 11,24]	11,11 [10,64; 11,26]	10,08 [10,68; 11,31]
ТЗСЛШд, мм	9,28 [8,96; 11,15]	12,13 [9,96; 11,15]*	10,08 [9,40; 11,05]	10,11 [9,96; 10,99]
Е, м/с	1,01 [1,02; 1,24]	0,90 [0,76; 1,02]*	0,95 [0,86; 1,19]	0,99 [0,79; 1,20]
А, м/с	0,73 [0,56; 0,85]	0,87 [0,76; 1,05]*	0,83 [0,86; 0,99]	0,77 [0,58; 0,84]#
Е/А, од.	1,16 [1,06; 1,25]	1,02 [0,96; 1,15]*	1,04 [0,86; 1,18]	1,19 [1,09; 1,25]#
Е', м/с	0,08 [0,06; 0,10]	0,10 [0,08; 0,15]	0,09 [0,08; 0,14]	0,12 [0,07; 0,16]*
Е/Е', од.	6,29 [6,09; 7,15]	9,30 [7,09; 11,15]*	10,06 [6,99; 11,74]*	7,30 [5,89; 9,50]
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %	-25,92 [-26,09; -19,15]	-17,62 [-21,09; -15,19]*	-18,52 [-22,09; -16,45]*	-17,01 [-21,34; -14,95]*
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹	-1,32 [-1,42; -1,25]	-1,26 [-1,30; -1,21]*	-1,30 [-1,41; -1,20]	-1,20 [-1,32; -1,21]*
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %	-18,59 [-22,44; -16,29]	-18,31 [-21,04; -16,38]	-17,81 [-20,94; 16,10]	-18,10 [-20,04; -16,01]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹	-1,05 [-1,24; -0,92]	-1,03 [-1,24; -0,92]	-0,97 [-1,19; -0,83]	-1,06 [-1,26; -0,90]

Вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю:

*: p < 0,05; вірогідність відмінностей показників порівняно з групою хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73 м²; #: p < 0,05.

2. Перспективним є визначення впливу порушення ренальної функції на ремоделінг міокарда протягом протипухлинного лікування та визначення ризику виникнення несприятливих подій, як-от кардіальної та ренальної дисфункції у хворих на множинну мієлому, що потребує здійснення проспективного дослідження з більшою вибіркою хворих.

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

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко М. О., старший лаборант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко М. А., старший лаборант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3 of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko M. O., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Internal Diseases 3 of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A. J. Cowan et al. *JAMA Oncology*. 2018. Vol. 4. Issue 9. P. 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007 / Altekruse S. F. et al. *National Cancer Institute, Bethesda*. 2010. URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/#citation
- [3] Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic / I. Turesson, R. Velez, S. Kristinsson, O. Landgren. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Vol. 85. Issue 3. P. 225-230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [4] Кузнецова Л. П., Панасенко М. О. Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2(30). С. 222-227. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.171245
- [5] Самура Б. Б. Прогностическая роль галактина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. № 4(91). С. 11-16. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [6] Korbet S., Schwartz, M. Multiple Myeloma. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 2006. Vol. 17. Issue 9. P. 2533-2545. doi: 10.1681/asn.2006020139
- [7] Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance / Eleutherakis-Papaikavou V. et al. *Leukemia & Lymphoma*. 2007. Vol. 48. Issue 2. P. 337-341. doi: 10.1080/10428190601126602
- [8] Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma / Dimopoulos M. et al. *Leukemia*. 2008. Vol. 22. Issue 8. P. 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131
- [9] International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment

- / Dimopoulos M. et al. *Journal Of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34. Issue 13. P. 1544-1557. doi: 10.1200/jco.2015.65.0044
- [10] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Множинна мієлома : наказ МОЗ України від 02 листопада 2015 року № 710. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/card/v0710282-15>
- [11] Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report / Gardin J. et al. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*. 2002. Vol. 15. Issue 3. P. 275-290. doi: 10.1067/mje.2002.121536
- [12] Отто К. М. Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике / под общ. ред. В. А. Сандрикова. 2-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2019. 872 с.
- [13] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев : Морион, 2002. 640 с.
- References**
- [1] Cowan, A., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., & Curado, M. et al. (2018). Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncology*, 4(9), 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., & Waldron, W. et al. (2010). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. *National Cancer Institute, Bethesda*. Retrieved from https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/#citation
- [3] Turesson, I., Velez, R., Kristinsson, S., & Landgren, O. (2010). Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3), 225-230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [4] Kuznietsova, L. P., & Panasenko, M. O. (2019). Komorbidna patolohiia u khvorykh na mnozhynnu mielomu [Comorbidities in patients with multiple myeloma]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12 (2), 222-227. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.171245 [in Ukrainian].
- [5] Samura B. B. (2015). Prognosticheskaja rol galektina-3 u pacientov so mnozhestvennoj mielomoj v remissii [Predictive value of circulating galectin-3 in patients with multiple myeloma in remission]. *Zaporozhye medical journal*, 4(91), 11-16. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298> [in Russian].
- [6] Korbet, S., & Schwartz, M. (2006). Multiple Myeloma. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, 17(9), 2533-2545. doi: 10.1681/asn.2006020139
- [7] Eleutherakis-Papaikovou, V., Bamias, A., Gika, D., Simeonidis, A., Pouli, A., & Anagnostopoulos, A. et al. (2007). Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & Lymphoma*, 48(2), 337-341. doi: 10.1080/10428190601126602
- [8] Dimopoulos, M., Kastiris, E., Rosinol, L., Bladé, J., & Ludwig, H. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8), 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131
- [9] Dimopoulos, M., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., & Kastiris, E. et al. (2016). International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal Of Clinical Oncology*, 34(13), 1544-1557. doi: 10.1200/jco.2015.65.0044
- [10] (2015). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtoryynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Mnozhynna mieloma: nakaz MOZ Ukrainy vid 02.11.2015 roku №710. [Unified Clinical Protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Multiple myeloma]*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/card/v0710282-15> [in Ukrainian].
- [11] Gardin, J., Adams, D., Douglas, P., Feigenbaum, H., Forst, D., & Fraser, A. et al. (2002). Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*, 15(3), 275-290. doi: 10.1067/mje.2002.121536
- [12] Otto K. M. (2019). *Prakticheskaja jehokardiografija: Rukovodstvo po jehokardiograficheskoj diagnostike [Practical echocardiography: Guidelines for the Echocardiographic diagnostics]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [13] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babych, P. N. (2002). *Statystyka v nauke y byznese [Statistics in science and business]*. Kyiv: Morion. [in Russian].



Dynamics of the electrospindilography indices of the individuals with back pain under the influencing of the physical rehabilitation program.

Physical rehabilitation of the individuals with back pain

O. K. Nikanorov^{A,D,F}, V. V. Kormiltsev^{B,C}, I. O. Zharova^{B,D}, O. B. Lazareva^{E,F}, L. D. Kravchuk^{C,E}

National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv

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

Back pain (BP) is an important link in neurological pathology and one of the most common complaints in general medicine practice.

The purpose of the research was: scientifically and strategically substantiate and develop a comprehensive physical rehabilitation program of persons with dorsalgia in the thoracic spine and to prove its effectiveness according to the data of the electrospindilography.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the sports and rehabilitation club "Fifth Element" in Kyiv, 67 patients (25 men and 42 women) were taking part in our research, of the working-age with BP on the thoracic level.

Results. Based on the results of previous studies, we have developed a complex physical rehabilitation program for patients with BP on the thoracic spine, which included various tools and forms of physical rehabilitation, elements of modern fitness techniques, soft tissue and connective tissue manipulative techniques, and a cognitive method -conductive therapy.

Conclusion. The effectiveness of the developed program of patients with BP in the thoracic department was evaluated after the completion of the course – after 12 weeks. According to the data of ESG, the positive dynamics of indicators K1, K2, K3, K4 was observed in both the MG and CG. However, only in the MG of changes in K3 and K4 indicators were statistically significant.

Динаміка показників електроспондилографії осіб із болями у спині під впливом програми фізичної реабілітації. Фізична реабілітація осіб із болями у спині

О. К. Ніканоров, В. В. Кормільцев, І. О. Жарова, О. Б. Лазарева, Л. Д. Кравчук

Біль у спині – важлива ланка в неврологічній патології та одна з найпоширеніших скарг у загальній медичній практиці.

Мета роботи – науково обґрунтувати та розробити комплексну програму фізичної реабілітації осіб із дорсалгією грудного відділу хребта, довести її ефективність за даними електроспондилографії.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на базі спортивно-реабілітаційного клубу «П'ятий елемент» у м. Києві. У дослідженні взяли участь 67 пацієнтів (25 чоловіків і 42 жінки) працездатного віку з болями у спині на торакальному рівні.

Результати. На підставі результатів попередніх досліджень розробили комплексну програму фізичної реабілітації пацієнтів із болями у спині у грудному відділі хребта, що включала різні інструменти, форми фізичної реабілітації, елементи сучасних фітнес-методик, методи маніпуляцій із м'якими тканинами і сполучною тканиною, а також когнітивний метод – терапію, яка проводиться.

Висновки. Ефективність розробленої програми пацієнтів із болями у спині у грудному відділі оцінювали після завершення курсу – через 12 тижнів. За даними електроспондилографії, позитивна динаміка показників K1, K2, K3, K4 визначена і за ЕГ, і за КГ. Однак тільки за ЕГ зміни показників K3 і K4 були статистично значущими.

Ключові слова: біль у спині, фізична медицина, реабілітаційна медицина, фізіотерапія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 352–356

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184249>

UDC: 615.825:616.711-002

DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184249

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 352–356

Key words: back pain, physical medicine, rehabilitation medicine, physical therapy.

*E-mail: nikanorov@ukr.net

Received: 12.08.2019 // Revised: 20.08.2019 // Accepted: 30.08.2019

Динамика показателей электроспиндилографии лиц с болями в спине под влиянием программы физической реабилитации. Физическая реабилитация лиц с болями в спине

А. К. Никаноров, В. В. Кормильцев, И. А. Жарова, Е. Б. Лазарева, Л. Д. Кравчук

Боль в спине – важное звено в неврологической патологии и одна из самых распространенных жалоб в общей медицинской практике.

Цель работы – научно обосновать и разработать комплексную программу физической реабилитации лиц с дорсалгией грудного отдела позвоночника и доказать ее эффективность по данным электроспиндилографии.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе спортивно-реабилитационного клуба «Пятый элемент» в г. Киеве. В исследовании приняли участие 67 пациентов (25 мужчин и 42 женщины) трудоспособного возраста с болями в спине на торакальном уровне.

Результаты. На основе результатов предыдущих исследований разработали комплексную программу физической реабилитации пациентов с болями в спине в грудном отделе позвоночника, которая включала различные инструменты и формы физической реабилитации, элементы современных фитнес-методик, методы манипуляций с мягкими тканями и соединительной тканью и когнитивный метод – проводящую терапию.

Выводы. Эффективность разработанной программы пациентов с болями в спине в грудном отделе оценивали после завершения курса – через 12 недель. По данным электроспиндилографии, положительная динамика показателей K1, K2, K3, K4 отмечена как в ЭГ, так и в КГ. Однако только в ЭГ изменения показателей K3 и K4 были статистически значимыми.

Ключевые слова: боль в спине, физическая медицина, реабилитационная медицина, физиотерапия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 352–356

Chronic back pain (CBP) is one of the most acute medical and social problems that cause enormous economic damage to society (S. S. Pshyk et al., 2017) [1]. Back pain (BP) is an important link in neurological pathology and one of the most common complaints in general medicine practice (N. L. Bozhenko, 2013–2015) [2,3].

It should be emphasized that, despite the fact that in about 70 % of patients, pain under the influence of treatment takes place in a relatively short period of time, there is from several weeks to a month, in patients of working age, it usually acquires a chronic relapse. The BP on the thoracic level (as the thoracalgia) occurs somewhat less frequently, compared to lesions of the lumbar and cervical levels.

The presented data convincingly testify to the necessity of an integrated approach to the restoration of patients with BP and dorsalgia, which includes not only medication preparations but also physical rehabilitation tools and methods, are adequately selected, bringing the peculiarities of the course of the pathology (S. Byuon, O. B. Lazariyeva, 2012) [4,5]. In modern approaches to the treatment and physical rehabilitation of patients with BP much attention is paid to the problem of managing the CBP.

The biopsychosocial approach to constructing complex rehabilitation programs for the thematic contingent (A. B. Danilov, 2012; K. Vitoula et al., 2018) is also substantiated [6,7]. However, this approach has still not been reflected in domestic works.

Aim

Thus, the purpose of the research was: scientifically and strategically substantiate and develop a comprehensive physical rehabilitation program of persons with dorsalgia in the thoracic spine and to prove its effectiveness according to the data of the electrospindilography.

Materials and methods

The analysis and generalization of the data of scientific and methodological literature were carried out with the aim of the studying the relevance of the problems of BP, as well as generalization of scientific approaches to the selection of physical rehabilitation as an important component of the rehabilitation of persons with thoracalgia. Content analysis of medical records allowed to obtain information on the peculiarities of the clinical and functional condition of the patients at the stage of the primary examination and in the dynamics of rehabilitation. Electrospindilography (ESG) is a method of functional diagnosis, based on the correlation between the change in electrical conductivity of the 24th spondylogenic skin zones and the functional condition of the spinal segments. The basis of the ESG method is the change in the electrical conductivity of the spondylogenic skin zones located in the paravertebral area symmetrically, in response to the onset of the functional blockade of the spinal segments and changes in the skin (as in the capillary) blood flow. The research was performed with the using of the diagnostic complex “Mediskrin-Vertebra” (“Medical Technologies”, Ukraine), designed to measure electrochemical conductivity in twenty-four zones on the human skin, corresponding to the places of the spinal cord output. ESG data allow us to determine the physiological equilibrium in the spinal segments with 4 coefficients:

K1 is the main integral coefficient,

K2 is the coefficient of lateral asymmetry,

K3 is the coefficient of transverse asymmetry,

K4 is the coefficient of adaptive asymmetry.

The study was conducted on the basis of the sports and rehabilitation club “Fifth Element” in Kyiv, 67 patients (25 men and 42 women) were taking part in our research, of the working-age with BP on the thoracic level. When patients were referred to the center, they carried out an objective

clinical examination, and patients were referred to an ESG and a doctor's consultation.

A total of 67 patients with BP in the thoracic spine were examined and created the following groups: the main group (MG) – patients with BP in the thoracic spine ($n = 34$). The control group (CG) – patients with BP in the thoracic spine ($n = 33$).

Between the main and control groups, there were no statistically significant differences in the indicators of sex-age distribution.

Mathematical processing of numerical data of work was carried out using methods of variation statistics. Statistica 7.0 and IBM SPSS Statistics 21 applications were used for mathematical processing of numerical data.

Results

ESG diagnosis showed the results of the primary examination by the four coefficients: K1 was the total integral coefficient we had not calculated, due to the change in the norm, depending on the season, since the course of rehabilitation was 12 weeks, which corresponds to a change in the indicators norms of the total integral coefficient, then it was reliable could not have been, but we got the following results: $\bar{x} = 57.0$ i.u.; $S = 21.2$ i.u.; $V = 37.1$ %; on the indicator of the coefficient of lateral asymmetry (K2) higher than the “physiological corridor” was 14 people; in the norm, the same indicator has 38 people; lower than the “physiological corridor” the same indicator has 13 people. Coefficient K4, as the indicator of adaptive asymmetry, higher than the “physiological corridor” have 34 people; in the norm, the same indicator has 18 people, lower than the “physiological corridor” in the same indicator has 15 people.

Coefficient K3, in the ascertainment experiment, 66 patients had a K3 out of normal range, and 1 (1.5 %) had a K3 score corresponding to the norm, of which the indicator was higher than the norm had 12 patients (18 %) and lower than norm had 54 patients (80.5 %).

Based on the results of previous studies, we have developed a complex physical rehabilitation program for patients with BP on the thoracic spine, which included various tools and forms of physical rehabilitation, elements of modern fitness techniques, soft tissue and connective tissue manipulative techniques, and a cognitive method -conductive therapy.

The developed program was different from the generally accepted aim of gradually restoring the maximum possible physical and social activity of patients by reducing the manifestations of CBP through methods of physical rehabilitation and the formation of self-confidence in patients and a new model of behavior by the tools of the cognitive-behavioral therapy.

In accordance with the goals set, the tools and forms of physical rehabilitation that were adapted to the individual characteristics of patients, bringing the period of rehabilitation and motor settings, were selected.

The main tasks of the adaptation period were: preparation for increasing loads; improvement of metabolic processes and

trophic tissues; decompression of the vertebral column. Duration: 28–30 days. Motor settings: gentle. Applying therapeutic exercises session according to the developed methodology (duration of session – 25–35 minutes, frequency – 4–5 times per week), session in the pool of the low and medium intensity (load was 40–55 % of maximum heart rate, duration of training – 35 minutes, frequency – 2 times per week), soft tissue manual technique. From 3–4 weeks, individual classes of the advanced functional training started. Classes were built differentially, bringing the gender-age characteristics and level of physical condition. Method of classes performing was individual, the load was on the 15–35 % relative to the repeated maximum, the frequency was 1–2 times per week.

The main tasks of the training and correctional period were: the direction of the applied tools on the correction of the posture disorders, the formation of normal musculoskeletal stereotypes, stimulation of patients for independent exercise by physical exercises and increasing daily activity. Duration: 28–30 days. Motor settings: gentle and training. In this period, sessions of the therapeutic exercise were continued (duration of the session was 35–45 minutes, frequency was 3–4 times per week) and functional training (frequency was 2–3 times per week, load was on the 15–45 % relative to repeated maximum), getting exercises to strengthen the muscle corset, as much as possible for patients. Motor density increased in classes of the aquatic exercises (load was 55–65 % of maximum heart rate, duration of training was 35 minutes, the frequency was 2 times per week). Therapeutic massage provided for the using of connective tissue techniques.

The tasks of the stabilization period of rehabilitation were: strengthening the correct posture skills, strengthening the muscle corset, ensuring stability and variability of the normal motor stereotype, increasing the physical condition of the patients. Duration: 28–30 days. Motor settings: training. Gradually, the intensity of the load in classes with functional training increased (load was 15–55 % relative to repeated maximum, frequency was 2 times per week) and aquatic exercises (load was 65–80 % of maximum heart rate, duration of training was 45 minutes, frequency was 2 times for a week) increased the exposure of static load in exercises of therapeutic gymnastics (duration of classes – 50–60 minutes, frequency – 3–4 times a week).

Thus, at the end of the study, the value of the K1 indicator in the MG of patients at the end of the course of rehabilitation changed from 0.98 to 1.02 i.u, while in the CG, the corresponding changes were made – from 1.02 to 1.03 i.u. The value of K2 has changed from 1.27 to 1.01 i.u, in the MG and from 1.15 to 1.05 in the CG.

However, it should be noted that changes in the K1 and K2 indices were statistically insignificant.

The dynamics of indicators K3 and K4 in the MG were statistically significant, in contrast to changes in the CG. In MG, an increase in the values of K3 from 0.91 to 0.99 i.u, and a decrease of K4 from 58.47 to 46.38 i.u ($P < 0.05$).

An individual analysis of the relevance of the K3 indicator to the normative values among the patients in the MG and CG was conducted. The results of the formative experiment

showed that the number of patients with the K3 index in the norm and the number of patients with the K3 index outside the norm, in the MG and CG varies statistically significant, which is confirmed by Fisher's exact criterion at the level of $P < 0.05$.

Discussion

The current stage of development of rehabilitation and healthcare is in the difficult social and economic conditions associated with the transition to economically new methods for managing the available resources and ensuring the possibility of more efficient use of personnel and financial capacity of treatment and prevention institutions. In connection with this, the issue of development and application of complex differential diagnostic and rehabilitation programs in the treatment of pain syndromes in the trunk is becoming urgent, allowing to short-term to hold the necessary list of manipulations, to achieve a reduction in the timing of treatment and to increase the period of remission.

CBP by frequency occupies the first place in the structure of all diseases of the musculoskeletal system is about 80 % and is the most common cause of temporary disability. Significant losses of society, associated with disability, high rates of disease in young people of working age, give a special social significance to this problem.

The obtained results of the performed study confirm and supplement the data on the positive effects of physical rehabilitation on the body of patients with BP (I. O. Zharova, 2011; O. B. Lazareva, 2013; V. V. Kormiltsev, 2014; A. M. Sainchuk, 2016), and also confirm the opinion of the group of authors that a comprehensive program of physical rehabilitation is more effective than separate elements of recovery in patients with BP (A. M. Aksonova, 2009; K. L. Boyle, 2011; N. V. Vasilieva, 2014) [8–14]. Data on the effectiveness of behavioral therapy in the complex rehabilitation of individuals with chronic non-specific back pain also confirmed (J. Chevan, P. Clapis, 2013; M. J. Stochkendahl et al., 2018) [15,16].

The obtained results confirm and supplement the data on the positive impact of physical rehabilitation on the body of patients with BP and based on the above facts, we can judge the effectiveness of our proposed physical rehabilitation program in comparison with the previously used.

Conclusions

Physical rehabilitation of persons with BP in the thoracic spine remains a little investigated problem; also need additional study of the problem of the creating the comprehensive physical rehabilitation programs in the remission stage that could be implemented in the conditions of sports and rehabilitation complexes and be aimed at prolonging the remission stage and motivating patients to adhere to a healthy lifestyle.

The physical rehabilitation program of the patients with BP in the thoracic spine was developed on the basis of the analysis of literary sources, the experience of leading specialists,

results of the primary examination and taking into account pedagogical principles. The developed program differs from the generally accepted focus on the gradual maximum possible restoration of physical and social activity of patients by reducing the manifestations of chronic pain through methods of physical rehabilitation and the development of self-confidence in patients and a new model of behavior through cognitive-behavioral therapy.

The effectiveness of the developed program of patients with BP in the thoracic department was evaluated after the completion of the course – after 12 weeks. According to the data of ESG, the positive dynamics of indicators K1, K2, K3, K4 was observed in both the MG and CG. However, only in the MG of changes in K3 and K4 indicators were statistically significant.

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

Information about authors:

Nikanorov O. K., PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.
Kormiltsev V. V., PhD, Lecturer, Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.
Zharova I. O., PhD, DSc, Associate Professor, Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.
Lazareva O. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.
ORCID ID: 0000-0002-7435-2127
Kravchuk L. D., PhD, Senior Lecturer, Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.

Відомості про авторів:

Ніканоров О. К., д-р наук з фізичного виховання та спорту, доцент, професор каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.
Кормильцев В. В., канд. наук з фізичного виховання та спорту, викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.
Жарова І. О., д-р наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ.
Лазарева О. Б., д-р наук з фізичного виховання та спорту, професор, зав. каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.
Кравчук Л. Д., канд. наук з фізичного виховання та спорту, старший викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Никаноров А. К., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, доцент, профессор каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.
Кормильцев В. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.
Жарова И. А., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.



Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футболу)

Е. Ю. Дорошенко^{*A,C,D,E}, С. М. Малахова^{B,F}, О. Є. Черненко^{C,E}, А. М. Гурєєва^{C,E}, І. В. Шаповалова^{C,E},
І. О. Сазанова^{C,E}, М. О. Олійник^{C,E}, Т. С. Світлична^{C,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – дослідити й експериментально перевірити ефективність застосування терапевтичних вправ у процесі фізичної реабілітації гравців у міні-футболі після травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату.

Матеріали та методи. В експериментальних дослідженнях взяли участь 36 спортсменів віком 18–27 років, які протягом 2016–2019 рр. були членами збірної команди ЗДМУ з футболу. Кількісні показники травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату визначені у тренувальному та змагальному процесах протягом річних циклів підготовки за результатами опрацювання офіційних протоколів змагань і медичних карток спортсменів. У процесі дослідження використали методи: аналіз, узагальнення відомостей наукової літератури та мережі Internet, педагогічні спостереження, аналіз офіційних протоколів змагань, аналіз медичних карт спортсменів, педагогічний експеримент констатувальної спрямованості, методи математичної статистики.

Результати. Аналіз, узагальнення даних, що отримали, дає можливість констатувати: головною особливістю застосування терапевтичних вправ в узагальненій програмі фізичної реабілітації є те, що, крім відновної, вони мають ще й тренувальну спрямованість і комплексно впливають на відновлення стабільності та рухливості у травмованих суглобах, м'язового тону та координації рухів, пропріоцептивної функції, спеціальних рухових умінь, навичок, фізичних якостей, загальної та спеціальної фізичної працездатності.

Висновки. Основними терапевтичними вправами, що використовують у процесі фізичної реабілітації спортсменів у футболі після пошкоджень опорно-рухового апарату, є масажні, вправи стретчингу, циклічні локомоції низької інтенсивності, на напруження і розслаблення здорових кінцівок, вправи лікувальної гімнастики, кондиційного тренування для великих м'язових груп, дихальні вправи, локальні вправи на тренажерах і технічних засобах реабілітації.

Терапевтические упражнения в процессе физической реабилитации спортсменов с травматическими повреждениями опорно-двигательного аппарата (на материале футбола)

Э. Ю. Дорошенко, С. Н. Малахова, Е. Е. Черненко, А. М. Гуреева, И. В. Шаповалова, И. А. Сазанова, М. А. Олейник, Т. С. Светличная

Цель работы – исследовать и экспериментально проверить эффективность применения терапевтических упражнений в процессе физической реабилитации игроков в мини-футболе после травматических повреждений опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях приняли участие 36 спортсменов в возрасте 18–27 лет, которые в течение 2016–2019 гг. были членами сборной команды ЗГМУ по футболу. Количественные показатели травматических повреждений опорно-двигательного аппарата определены в тренировочном и соревновательном процессах в годичных циклах подготовки по результатам обработки официальных протоколов соревнований и медицинских карточек спортсменов. В процессе исследования использованы методы: анализ и обобщение данных научной литературы и сети Internet, педагогические наблюдения, анализ официальных протоколов соревнований, анализ медицинских карт спортсменов, педагогический эксперимент констатирующей направленности, методы математической статистики.

Результаты. Анализ и обобщение полученных данных позволяет констатировать, что главной особенностью применения терапевтических упражнений в обобщенной программе физической реабилитации является то, что, кроме восстановительной, они имеют еще и тренировочную направленность и комплексно влияют на восстановление стабильности и подвижности в травмированных суставах, мышечного тонуса и координации движений, проприоцептивной функции, специальных двигательных умений, навыков, физических качеств, общей и специальной физической работоспособности.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



[http://pharmed.
zsmu.edu.ua/article/
view/184252](http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184252)

УДК: 616.7-001.1:796.071.2]-085.8
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184252

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 357–364

Ключові слова: спортсмени, терапевтичні вправи, фізична реабілітація, травми, пошкодження, опорно-руховий апарат, профілактика.

*E-mail: doroe@ukr.net

Надійшла до редакції: 30.08.2019 // Після доопрацювання: 06.09.2019 // Прийнято до друку: 09.09.2019

Выводы. Определено, что основными терапевтическими упражнениями, которые используются в процессе физической реабилитации спортсменов в футзале после повреждений опорно-двигательного аппарата, являются массажные, упражнения стретчинга, циклические локомоции низкой интенсивности, упражнения на напряжение и расслабление здоровых конечностей, лечебной гимнастики, упражнения кондиционной тренировки для больших мышечных групп, дыхательные упражнения, локальные упражнения на тренажерах и технических средствах реабилитации.

Ключевые слова: спортсмены, терапевтические упражнения, физическая реабилитация, травмы, повреждения, опорно-двигательный аппарат, профилактика.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 357–364

Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)

E. Yu. Doroshenko, S. M. Malakhova, O. Ye. Chernenko, A. M. Hurieieva, I. V. Shapovalova, I. O. Sazanova, M. O. Oliinyk, T. S. Svitlychna

The purpose of the work is to investigate and to test the effectiveness of therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of players in futsal after traumatic injuries of the musculoskeletal system.

Materials and research methods. 36 athletes (18–27 years old), who during 2016–2019 were members of the ZSMU futsal team, took part in the experimental studies. Quantitative indicators of traumatic injuries of the musculoskeletal system are determined in the training and competition processes in annual training cycles based on the processing of official competition protocols and athletes' medical cards. Analysis and generalized data from scientific literature and the Internet; pedagogical observations; analysis of official competition protocols; analysis of medical records of athletes; pedagogical experiment stating orientation; methods of mathematical statistics were used in this experiment.

Results. Analysis and synthesis of the obtained data allows us to state that the main feature using to therapeutic exercises in the generalized physical rehabilitation program is that they have restorative, training orientation and comprehensively affect the restoration of stability and mobility in injured joints, muscle tone and coordination of movements, proprioceptive function, special motor skills, skills, physical qualities, general and special physical performance.

Conclusions. It was determined that the main therapeutic exercises which are used in the physical rehabilitation of athletes in futsal after injuries of the musculoskeletal system are massage exercises, stretching exercises, low-intensity cyclic locomotion, tension and relaxation exercises for healthy limbs, therapeutic exercises, conditioning exercises for large muscle groups, breathing exercises, local exercises on simulators and technical rehabilitation equipment.

Key words: athletes, therapeutic exercises, physical rehabilitation, injuries, injuries, musculoskeletal system, prevention.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 357–364

Проблемні питання щодо фізичної реабілітації спортсменів у командних спортивних іграх мають доволі високий ступінь актуальності та практичної значущості. З одного боку, це зумовлено особливостями тренувального та змагального процесів, що характеризуються суттєвими фізичними навантаженнями на опорно-руховий апарат спортсменів, з іншого, – провідними позиціями ігрових видів спорту, що призводить до їхньої високої популярності та підвищеної конкуренції як усередині команди, так і на клубному рівні. Це свідчить про наявність проблемної ситуації, що характеризується вимогами до високого рівня загальної та спеціальної фізичної підготовки гравців у футзал (міні-футбол) у високоваріативних умовах змагальної діяльності, необхідності профілактики спортивного травматизму та визначенні ефективних технологій фізичної реабілітації після ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів на основі комплексного застосування терапевтичних вправ.

Спортивні ігри взагалі та футзал зокрема, за оцінками дослідників, належать до групи найбільш травмонебезпечних видів спорту [1]. За оцінками міжнародних експертів, до 60 % усіх спортивних травм і пошкоджень опорно-рухового апарату спортсменів, які потребують клінічного лікування, пов'язані з активними фізичними навантаженнями у тренувальному процесі та змагальній діяльності в командних спортивних іграх [3].

У фаховій літературі, що присвячена висвітленню проблем застосування терапевтичних вправ у фізичній реабілітації гравців у футбол із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату, загальні питання ґрунтовно висвітлено [17]. На нашу думку, прямі екстраполяції в результатах досліджень на матеріалі футболу та футзалу не завжди є доречними. Незважаючи на подібність більшості техніко-тактичних дій, наявна істотна різниця, що детермінована особливостями гри в закритому приміщенні (спортивному залі) та на відкритому повітрі (на стадіоні).

Істотно різняться розміри майданчиків: 40 × 20 метрів у футзалі, 105 × 68 метрів у футболі; кількість замін: необмежена у футзалі, 3 заміни (без права зворотної) у футболі, що свідчить про різні механізми енергозабезпечення навчально-тренувальної, змагальної діяльності. Враховуючи, що футзал відносно молодий вид спорту, а офіційні змагання національного та міжнародного рівнів проводяться з початку 90-х років ХХ століття, вважаємо, що за певних умов наукові дослідження, котрі виконані на матеріалі футболу, можуть (із певними застереженнями) бути використані для аналізу проблемних питань у футзалі [10].

Аналіз фахової літератури [2,7,9,13] дає можливість констатувати, що проблемне коло застосування терапевтичних вправ у процесі фізичної реабілітації спортс-

менів із травмами опорно-рухового апарату охоплює 3 основні групи випадків:

1. застосування терапевтичних вправ як неспецифічний (позатренувальний, позазмагальний) чинник;
2. використання терапевтичних вправ після травм та ушкоджень, які не потребують оперативних хірургічних втручань;
3. визначення місця терапевтичних вправ у комплексній технології фізичної реабілітації після хірургічного лікування складних ушкоджень опорно-рухового апарату (розриви зв'язок колінного, гомілковостопного суглобів, переломи кісток верхніх або нижніх кінцівок, випадки комплексних ушкоджень – триада Турнера тощо).

Прикладні питання відновного лікування та фізичної реабілітації спортсменів у футболі отримали достатньо ґрунтовний розгляд у науковій літературі. У дослідженні [4] розглянуто застосування терапевтичних вправ як позатренувальний чинник спортивної підготовки футболістів. Наголошено на значущості комплексного використання терапевтичних вправ і термічних процедур для прискорення процесів відновлення фізичної працездатності спортсменів після субмаксимальних і максимальних фізичних навантажень. У дослідженні [11] визначено ефективність впливу терапевтичних вправ зі спрямованою дією на підколінні сухожилля на відновлення швидкісно-силових можливостей у тренувальному процесі футболістів. У цьому випадку терапевтичний ефект є передумовою відновлення показників спеціальної спортивної працездатності. До аналогічних висновків дійшли й інші автори [5,6,20,21], які вивчали проблеми використання терапевтичних вправ у фізичній реабілітації та відновленні спортивної працездатності у кваліфікованих спортсменів (на матеріалі футболу та регбі).

На окрему увагу заслуговує методичний підхід до застосування терапевтичних вправ, який у загальному вигляді викладений у дослідженні P. Gomez-Piqueras et al. [12]. Так, автори наводять не тільки конкретні терапевтичні вправи та реабілітаційні процедури, але й пропонують спеціальні тестові вправи, які на різних етапах фізичної реабілітації є дієвим інструментом контролю за процесами відновлення спортсменів із кількісно-якісними характеристиками. У дослідженні [16] розглянуто можливість комплексного використання терапевтичних вправ і пліометричного тренування. Зокрема, у комплексі з терапевтичними вправами використано моделі тренувальних інтервалів «стомлення – відновлення», що є характерними для пліометричного тренування (швидкісно-силова спрямованість з показниками, що зростають).

У дослідженні O. Selmi et al. [18] наголошено на важливості позитивного емоційного фону під час виконання терапевтичних вправ протягом відновного лікування у футболістів. Показано, що у процесі фізичної реабілітації необхідною умовою ефективності є свідомо позиція пацієнта, яка спрямована на активне відновлення та застосування спеціальних вправ із терапевтичною дією. Якщо пацієнт не є активним і свідомим учасником ре-

абілітаційно-рекреаційного процесу, це може призвести до збільшення термінів фізичної реабілітації, неповного відновлення після травм, зниження показників спеціальної фізичної працездатності та рецидивних проявів травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату [14].

Технології комплексного використання терапевтичних вправ у фізичній реабілітації після хірургічного лікування складних травм опорно-рухового апарату футболістів описано в дослідженнях [8,15,19]. Наголошено на певній специфіці використання терапевтичних вправ під час відновлення фізичної працездатності спортсменів загалом і футболістів зокрема: крім відновлення амплітуди довільних рухів травмованих кінцівок на етапах післяопераційної реабілітації значущими є показники функціонального відновлення; використання вправ на збільшення тотальних показників травмованої кінцівки до показників здорової кінцівки; широке використання вправ пліометричного характеру на завершальних етапах фізичної реабілітації; позитивне емоційне тло спілкування спортсмена з лікарем-реабілітологом.

Отже, незважаючи на доволі ґрунтовне опрацювання питання застосування терапевтичних вправ у процесі комплексної фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату, які спеціалізуються у футзалі, наявні проблемні, остаточно не вирішені питання. Насамперед це стосується розробки комплексної технології фізичної реабілітації гравців у футзал на основі використання терапевтичних вправ у тренувальному процесі для профілактики спортивного травматизму та оптимізації відновних процесів при травматичних ушкодженнях опорно-рухового апарату, що не потребують оперативного хірургічного лікування (забиття, розтягнення, тощо).

Мета роботи

Дослідити й експериментально перевірити ефективність застосування терапевтичних вправ у процесі фізичної реабілітації гравців у міні-футболі після травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату.

Матеріали і методи дослідження

В експериментальних дослідженнях взяли участь 36 спортсменів віком 18–27 років, які протягом 2016–2019 рр. були членами збірної команди ЗДМУ з футзалу, серед них 3 спортсмени входили до складу професійної футзальної команди «АРПІ-Запоріжжя», що брала участь у змаганнях Чемпіонату України з футзалу серед команд першої ліги (2017–2018) і в Екстралізі України (2018–2019), Кубку України з футзалу (2017–2018, 2018–2019). Кількісні показники травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату визначили в тренувальному і змагальному процесах протягом річних циклів підготовки за результатами обробки офіційних протоколів змагань і медичних карток спортсменів у лікарсько-фізкультурному диспансері Запорізької обласної ради.

У процесі дослідження використали методи: аналіз і узагальнення даних наукової літератури і мережі Internet щодо застосування терапевтичних вправ у комплексній фізичній реабілітації гравців у футбол; педагогічні спостереження за тренувальним процесом і змагальною діяльністю збірної команди ЗДМУ з футболу протягом річних макроциклів сезонів 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019 рр.; аналіз офіційних протоколів змагань і змагальної діяльності – першості м. Запоріжжя, першості Запорізької області серед команд закладів вищої освіти III–IV рівнів акредитації; аналіз медичних карт гравців збірної ЗДМУ з футболу за результатами диспансерних спостережень. Протягом педагогічного експерименту констатувальної та формувальної спрямованості визначили основні недоліки у медико-біологічному забезпеченні тренувального процесу і змагальної діяльності. На основі даних педагогічних спостережень протягом формувального етапу педагогічного експерименту до тренувального процесу інтегрували спеціалізовані вправи терапевтичної спрямованості. Фахівці кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я опрацювали результати дослідження, застосовуючи методи математичної статистики. Використали комп'ютерні програми Excel, Статистика 7.0.

Результати

У результаті аналізу та узагальнення відомостей науково-методичної літератури, мережі Internet і педагогічних спостережень за тренувальним і змагальним процесами збірної ЗДМУ з футболу протягом річних макроциклів підготовки сезонів 2016–2019 рр. констатуємо, що застосування терапевтичних вправ під час комплексної фізичної реабілітації травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів у футболі доцільно поділити на три групи:

- 1) терапевтичні вправи як неспецифічний чинник для профілактики спортивного травматизму;
- 2) терапевтичні вправи після травматичних ушкоджень, які не потребують оперативних хірургічних втручань;
- 3) терапевтичні вправи у комплексній технології фізичної реабілітації після хірургічного лікування складних травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату.

У навчально-тренувальному процесі збірної команди ЗДМУ з футболу терапевтичні вправи першої та другої групи використовували протягом сезонів 2016–2019 рр. Спеціальні вправи терапевтичної спрямованості у фізичній реабілітації після хірургічного лікування складних травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату у спортсменів збірної команди ЗДМУ не використовували, оскільки такі ушкодження в обстежених не зареєстровані.

Для першої групи (у процесі профілактики спортивного травматизму) характерне застосування терапевтичних вправ у тренувальному та змагальному процесах. Побудова підготовчих, підвідних і змагальних мікроциклів протягом річного макроциклу мала стандартизований

характер для ігрових видів спорту: перший підготовчий мезоцикл (2 загальнопідготовчі та 2 спеціально-підготовчі мікроцикли); перший змагальний мезоцикл (2 підвідні мікроцикли, 10 змагальних мікроциклів); перший відновлювально-реабілітаційний мезоцикл (4 відновлювальних мікроцикли); другий підготовчий мезоцикл (2 загальнопідготовчі та 2 спеціально-підготовчі мікроцикли); другий змагальний мезоцикл (2 підвідні мікроцикли, 10 змагальних мікроциклів); другий відновлювально-реабілітаційний мезоцикл (4 відновлювальних мікроцикли). Структура мікроциклу: 3 навчально-тренувальні заняття (2 години) і контрольна гра або участь в офіційних змаганнях (2 години), загалом – 8 годин.

Терапевтичні вправи застосовували в підготовчій (20 хвилин) і завершальній (10 хвилин) частинах тренувального заняття в комплексі з вправами стретчингу. Спортсмени виконували вправи самомасажу і масажу верхніх і нижніх кінцівок, вправи стретчингу, циклічні локомоції низької та середньої інтенсивності, дихальні вправи. У підготовчій частині заняття інтенсивність і дозування виконання терапевтичних вправ спрямовані на активізацію процесів пропріорецепції, вегетативної та соматичної іннервації, збудження нервової системи, що мало сприяти адаптації організму спортсменів до фізичних навантажень. Виконання терапевтичних вправ у завершальній частині тренувальних занять мало спрямованість на функціональне заспокоєння, зменшення процесів збудження і повернення показників до фізіологічної норми (частоти серцевих скорочень, частоти дихання, артеріального тиску тощо).

Застосування терапевтичних вправ після травматичних ушкоджень, які не потребують оперативних хірургічних втручань, має виражену специфіку. По-перше, терміни лікування. У процесі педагогічного експерименту зафіксовано мінімальний термін відновлення 3 доби (72 години). Більшість таких ушкоджень опорно-рухового апарату (термін відновного лікування від 7 (166 годин) до 14 (332 години) діб) спортсменів збірної команди ЗДМУ з футболу становила 86,66 % від загальної кількості (26 із 30 за період 2016–2019 рр.).

На етапі відновного лікування застосовували терапевтичні вправи загальної спрямованості: самомасаж і масаж верхніх і нижніх кінцівок (без впливу на травмований сегмент), вправи стретчингу (без впливу на травмований сегмент), циклічні локомоції низької інтенсивності (при травмах і пошкодженнях верхніх кінцівок), вправи на напруження і розслаблення здорових кінцівок, вправи кондиційного тренування на великі м'язові групи (спина, стегно тощо), дихальні вправи.

На реабілітаційному етапі, крім названих, спортсмени індивідуально виконували вправи лікувальної гімнастики (двічі на добу по 30 хвилин) із застосуванням вправ, що впливають на відновлювальні сегменти, плавання в довільному темпі (один раз на добу протягом 30 хвилин). Крім терапевтичних вправ на етапі відновного лікування та реабілітації, використовували стандартні фізіотерапевтичні процедури на основі преформованих фізичних

Таблиця 1. Кількісні та якісні показники травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату у спортсменів збірної команди Запорізького державного медичного університету з футболу в сезонах 2016–2019 рр., n = 36

Амплуа, n	Показники травматичних ушкоджень						Вірогідність
	2016–2017 рр.		2017–2018 рр.		2018–2019 рр.		
	n ₁	%	n ₁	%	n ₁	%	
Універсал, n = 30	8	22,22	6	16,67	4	11,11	так*
Воротар, n = 6	4	11,11	5	13,88	3	8,33	ні*
Загалом, n = 36	12	33,33	11	30,55	7	19,44	так*

n: кількість спортсменів; n₁: кількість ушкоджень; *: вірогідність розбіжностей у показниках сезонів 2016–2017 та 2018–2019 рр.

Таблиця 2. Кількісні та якісні результативно значущі показники ефективності змагального процесу спортсменів збірної команди Запорізького державного медичного університету з футболу в сезонах 2016–2019 рр., n = 36

Сезон	Рівень змагального процесу, результат			
	обласний	регіональний	національний	міжнародний
2016–2017	1 місце	4 місце	---	2 місце***
2017–2018	1 місце	2 місце	4 місце 1 місце*	1 місце***
2018–2019	3 місце	1 місце	5–8 місце 3 місце**	1 місце***

*: чемпіонат України серед професійних команд першої ліги; **: Кубок Екстраліги України; ***: Кубок Дружби серед іноземних студентських команд.

чинників (електролікування, ультразвукова терапія тощо), лікування комплексними гомеопатичними препаратами («Траумель»), болезаспокійливими засобами для зовнішнього застосування («Віпросал», «Апізартрон» тощо), комбінованими препаратами для зовнішнього застосування («Долобене»), ангіопротекторами («Індовазин», «Троксерутин» тощо).

На початку занять в основній групі застосування терапевтичних вправ у спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату, які були членами збірної команди ЗДМУ з футболу, мало таку специфіку: протягом першого тренувального мікроциклу гравець виконував терапевтичні вправи індивідуальної (після відновного лікування та реабілітації) та загальнокомандної спрямованості; обсяг фізичних навантажень – 75–80 % від максимальних; координаційна складність тренувальних вправ обмежена. Виконання таких рекомендацій сприяє уникненню рецидивних ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів і повноцінному руховому та функціональному відновленню після травм.

У таблиці 1 наведені показники травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів збірної команди ЗДМУ з футболу та показники ефективності змагальної діяльності в річних макроциклах підготовки протягом 2016–2019 рр.

У таблиці 2 наведені результативно значущі показники змагального процесу спортсменів збірної команди Запорізького державного медичного університету з футболу в сезонах 2016–2019 рр.

Обговорення

Аналіз експериментальних показників дає можливість стверджувати: застосування терапевтичних вправ – один із провідних компонентів у системі комплексної фізичної реабілітації спортсменів, що спеціалізуються у футболі. Результативно значущі показники змагального процесу гравців збірної команди ЗДМУ з футболу, що наведені в таблиці 2, можна розглядати як додаткове підтвердження ефективності застосування реабілітаційно-рекреаційних заходів у тренувальному процесі. На прикладі футболу це показано в дослідженні М. Taberner, D. Cohen [20]. Хоча в нашому дослідженні наголошено на відносності прямих екстраполяцій наукових даних, які отримали на матеріалі футболу, щодо футболу, вважаємо, що на сучасному етапі розвитку футболу це припустимо з певними застереженнями.

Також вважаємо за доцільне наголосити на особливостях застосування терапевтичних вправ у системі фізичної реабілітації в ігрових видах спорту (зокрема у футболі). У наведених експериментальних дослідженнях не було випадків складних пошкоджень опорно-рухового апарату, що потребують оперативних хірургічних втручань, тому для повнішого викладення наукового матеріалу, який стосується цієї проблематики, проаналізували й узагальнили відомості фахової літератури [1,3]. Програми застосування терапевтичних вправ у системі фізичної реабілітації спортсменів після травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату, що потребують оперативних втручань, запропоновано, враховуючи особливості клінічного перебігу, ступеня прояву морфофункціональних

порушень на стаціонарному й амбулаторному етапах. Узагальнена програма відновлювальних заходів для більшості спортсменів містить 6 періодів: передопераційний, ранній післяопераційний, післяопераційний, пізній післяопераційний, відновний і тренувальний.

Головна особливість застосування терапевтичних вправ в узагальненій програмі фізичної реабілітації полягає в тому, що, крім відновної, вони мають ще й тренувальну спрямованість і комплексно впливають на відновлення стабільності та рухливості у травмованих суглобах, м'язового тону та координації рухів, пропріоцептивної функції, спеціальних рухових умінь, навичок, фізичних якостей, загальної та спеціальної фізичної працездатності [8,19].

На нашу думку, дискусійними залишаються питання щодо визначення основної спрямованості під час застосування терапевтичних вправ у процесі фізичної реабілітації спортсменів з ушкодженнями опорно-рухового апарату. Автори окремих експериментальних досліджень наголошують на необхідності першочергового відновлення локальних показників фізичної реабілітації: відновлення спортивної працездатності [5], відновлення швидкісно-силових якостей на основі використання вправ пліометричного характеру [16], застосування терапевтичних вправ для корекції функціональних режимів «стомлення – відновлення» [21]. У дослідженнях наголошено на необхідності комплексного підходу до процесів відновлення на основі вчення про людину як складний організм [2] і врахування особливостей тренувального та змагального процесів [10], що притаманні ігровим видам спорту.

Висновки

1. Терапевтичні вправи – провідний чинник профілактики спортивного травматизму гравців у футзалі, мають широке коло застосування у процесі фізичної реабілітації після травм та ушкоджень опорно-рухового апарату.

2. Основними терапевтичними вправами, що використовуються у процесі фізичної реабілітації спортсменів у футзалі після пошкодження опорно-рухового апарату, є масажні, вправи стретчингу, циклічні локомоції низької інтенсивності, вправи на напруження, розслаблення здорових кінцівок, лікувальної гімнастики, кондиційного тренування для великих м'язових груп, дихальні вправи, локальні вправи на тренажерах і технічних засобах реабілітації.

3. У процесі застосування терапевтичних вправ для фізичної реабілітації спортсменів у футзалі після травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату значущим є визначення спрямованості – на відновлення рухової функції, функціональної підготовленості та фізичної працездатності, рухових якостей; визначення обсягів та інтенсивності навантажень під час виконання терапевтичних вправ (кількісні, часові та темпо-ритмові показники); раціональна та логічна послідовність застосування терапевтичних вправ, враховуючи загальний стан пацієнта та травмованих сегментів опорно-рухового апарату.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності розроблення програм відновного лікування та фізичної реабілітації після складних травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату спортсменів, які потребують оперативних втручань, на основі застосування терапевтичних вправ із конкретизацією показників фізичного навантаження, функціональної підготовленості та параметрів спортивної техніки (показників надійності, стабільності, координаційної складності) на основі індивідуальних якостей конкретного пацієнта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Дорошенко Е. Ю., д-р наук із фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черненко О. Є., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гурєєва А. М., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шаповалова І. В., канд. пед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сазанова І. О., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Олійник М. О., старший викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Світлична Т. С., викладач каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черненко Е. Е., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гуреева А. М., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шаповалова И. В., канд. пед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сазанова И. А., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Олейник М. А., старший преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Светличная Т. С., преподаватель каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Doroshenko E. Yu., PhD, DSc of Physical Education and Sport, Professor, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chernenko O. Ye., PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Huriev A. M., PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shapovalova I. V., PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sazanova I. O., Senior Lecturer, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Olinyk M. O., Senior Lecturer, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Svitlychna T. S., Lecturer, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Алхуб Ш. А. М., Аль-Куран Д. Т. М., Никаноров О. К. Сучасні уявлення про комплексне застосування засобів відновлення у програмах фізичної реабілітації спортсменів з травмами нижніх кінцівок. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2018. № 1. С. 87-92.
- [2] Нагорна О. Б., Зелінський В. М. Фізична реабілітація пацієнтів після спортивних травм. *Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини*. 2017. № 2. С. 61-66.
- [3] Альальван М., Никаноров А. Современные представления о физической реабилитации спортсменов командных видов спорта с повреждением ахиллова сухожилия. *Теория і методика фізичного виховання і спорту*. 2016. № 2. С. 34-37.
- [4] Виноградов В. Е., Лопатенко Г. О. Применение внутренировочных средств для повышения физической подготовленности в футболе. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2017. № 2. С. 33-45.
- [5] Мухи Х. М., Валеев Н. М. Восстановление спортивной работоспособности футболистов на завершающем этапе реабилитации. *Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта*. 2016. № 5. С. 236-241. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2016.05.135.p236-241
- [6] Мухи Х. М. Постатная система физической реабилитации футболистов после хирургического вмешательства на связочном аппарате коленного сустава : дис. ... канд. пед. наук : 13.00.04 / Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма. Москва, 2017. 189 с.
- [7] Садртдинов А. А. Влияние лечебной физкультуры на динамику восстановления после травм нижних конечностей у молодых футболистов. *Современные научные исследования и инновации*. 2016. № 9. URL : <http://web.snauka.ru/issues/2016/09/72009>.
- [8] Aerobic fitness in professional soccer players after anterior cruciate ligament reconstruction / A. M. Almeida, P. R. Santos Silva, A. Pedrinelli, A. J. Hernandez. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13. Issue 3: e0194432. doi: 10.1371/journal.pone.0194432
- [9] Buckthorpe M., Frizziero A., Roi G. S. Update on functional recovery process for the injured athlete: return to sport continuum redefined. *British Journal Of Sports Medicine*. 2018. Vol. 53. Issue 5. P. 265-267. doi: 10.1136/bjsports-2018-099341
- [10] Дорошенко Е. Ю. Застосування засобів стретчингу в процесі фізичної реабілітації футболістів з пошкодженнями верхніх і нижніх

кінцівок. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту*. 2015. № 7. С. 11-16. doi: 10.1556/118189172.2015.0702

- [11] Effects of the Nordic Hamstring exercise on sprint capacity in male football players: a randomized controlled trial / Ishoi L. et al. *Journal of Sports Sciences*. 2018. Vol. 36. Issue 14. P. 1663-1672. doi: 10.1080/02640414.2017.1409609
- [12] Gomez-Piqueras P., Gonzalez-Rubio J., Sainz de Baranda P., Najera A. Use of functional performance tests in sports: Evaluation proposal for football players in the rehabilitation phase. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018. Vol. 64. Issue 2. P. 148-154. doi: 10.5606/tftrd.2018.1462
- [13] Jones N. S. Update: soccer injury and prevention, concussion, and chronic groin pain. *Current Sports Medicine Reports*. 2014. Vol. 13. Issue 5. P. 319-325. doi: 10.1249/JSR.0000000000000085
- [14] Multisystem afflictions in former National Football League players / Morris T. P. et al. *American Journal Of Industrial Medicine*. 2019. Vol. 62. P. 655-662. doi: <https://doi.org/10.1002/ajim.22992>
- [15] Nogales J. D. R., Zafra J. J. N. Bilateral simultaneous tibial tubercle avulsion in an adolescent football player with previous bilateral Osgood-Schlatter disease. *Case Reports in Orthopedics*. 2019. P. 1-4. doi: 10.1155/2019/8535370
- [16] Effects of plyometric jump training on the physical fitness of young male soccer players: Modulation of response by inter-set recovery interval and maturation status / Ramirez-Campillo R. et al. *Journal of Sports Sciences*. 2019. Vol. 37. Issue 23. P. 2645-2652. doi: 10.1080/02640414.2019.1626049
- [17] Muscle injuries in professional football: Treatment and rehabilitation / Riepenhof H. et al. *Der Unfallchirurg*. 2018. Vol. 121. Issue 6. P. 441-449. doi: 10.1007/s00113-018-0501-z
- [18] The influence of total quality recovery in perceived enjoyment during football specific training / Selmi O. et al. *Iran journal of public health*. 2018. Vol. 47. Issue 8. P. 1211-1212.
- [19] Shaw G., Serpell B., Baar K. Rehabilitation and nutrition protocols for optimising return to play from traditional ACL reconstruction in elite rugby union players: A case study. *Journal of Sports Sciences*. 2019. Vol. 37. Issue 15. P. 1794-1803. doi: 10.1080/02640414.2019.1594571
- [20] Taberner M., Cohen D. Physical preparation of the football player with an intramuscular hamstring tendon tear: clinical perspective with video demonstrations. *British Journal Of Sports Medicine*. 2018. Vol. 52. Issue 19. P. 1275-1278. doi: 10.1136/bjsports-2017-098817
- [21] Tavares F., Smith T. B., Driller M. Fatigue and recovery in rugby: a review. *Sports Medicine*. 2017. Vol. 47. Issue 8. P. 1515-1530. doi: 10.1007/s40279-017-0679-1

References

- [1] Alkhub, Sh. A. M., Al-Kuran, D. T. M., & Nikanorov, O. K. (2018). Suchasni uviavlennia pro kompleksne zastocuvannia zasobiv vidnovlennia u prohramakh fizychnoi reabilitatsii sportsmeniv z travmamy nyzhnykh kintsivok [Contemporary notions about complex usage of recovery means in physical rehabilitation programs for athletes with the lower extremity injuries]. *Sports medicine and physical rehabilitation*, 1, 87-92. [in Ukrainian].
- [2] Nahorna, O. B., & Zelinskyi, V. M. (2017). Fizychna reabilitatsiia patsientiv pislia sportyvnykh travm [Physical rehabilitation of patients after sport injuries]. *Rehabilitation & Recreation*, 2, 61-66. [in Ukrainian].
- [3] Alalvan, M., & Nikanorov, A. (2016). Sovremennye predstavlenija o fizicheskoj reabilitacii sportsmenov komandnyh vidov sporta s povrezhdeniem ahillova suhozhihija [Modern views on the physical rehabilitation of team sports athletes with achilles tendon damage]. *Theory and Methods of Physical Education and Sports*, 2, 34-37. [in Russian].
- [4] Vinogradov, V. E., & Lopatenko, G. O. (2017). Primenenie vnetrenirovochnykh sredstv dlja povyshenija fizicheskoj podgotovlennosti v futbole [Extra-training means usage for physical fitness improvement in football]. *Sports medicine and physical rehabilitation*, 2, 33-45. [in Russian].
- [5] Muhi, H. M., & Valeev, N. M. (2016). Vosstanovlenie sportivnoj rabotosposobnosti futbolistov na zavershajushhem etape reabilitacii [Recovery of football players' athletic capacity at the final stage of rehabilitation]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*, 5, 236-241. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2016.05.135.p236-241 [in Russian].

- [6] Muhi, H. M. (2017). *Pojetapnaja sistema fizicheskoy rehabilitacii futbolistov posle hirurgicheskogo vmeshatelstva na svjazochnom apparate kolennogo sustava* (Dis... kand. ped. nauk). [The phased system of physical rehabilitation of football players after surgery on the ligamentous apparatus of the knee joint. Dr. ped. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- [7] Sadrtidinov, A. A. (2016). Vlijanie lechebnoj fizkultury na dinamiku vostanovlenija posle travm nizhnih konechnostej u molodyh futbolistov [Influence of physiotherapy exercises on dynamics of recovering from injuries of the lower extremities of young football players]. *Modern scientific researches and innovations*, 9. Retrieved from <http://web.snauka.ru/issues/2016/09/72009>
- [8] Almeida, A., Santos Silva, P., Pedrinelli, A., & Hernandez, A. (2018). Aerobic fitness in professional soccer players after anterior cruciate ligament reconstruction. *PLoS ONE*, 13(3), e0194432. doi: 10.1371/journal.pone.0194432
- [9] Buckthorpe, M., Frizziero, A., & Roi, G. (2018). Update on functional recovery process for the injured athlete: return to sport continuum redefined. *British Journal Of Sports Medicine*, 53(5), 265-267. doi: 10.1136/bjsports-2018-099341
- [10] Doroshenko, E. Yu. (2015). Zastosuvannia zasobiv stretchynhu v protsesi fizychnoi reabilitacii futbolistiv z poshkodzhenniamy verkhnikh i nizhnikh kintsivok [Application of stretching techniques in physical rehabilitation of football players with traumas of upper and lower limbs]. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*, 7, 11-16. doi: 10.15561/18189172.2015.0702 [in Ukrainian].
- [11] Ishøi, L., Hölmich, P., Aagaard, P., Thorborg, K., Bandholm, T., & Serner, A. (2018). Effects of the Nordic Hamstring exercise on sprint capacity in male football players: a randomized controlled trial. *Journal of Sports Sciences*, 36(14), 1663-1672. doi: 10.1080/02640414.2017.1409609
- [12] Gomez-Piqueras, P., Gonzalez-Rubio, J., Sainz de Baranda, P., & Najera, A. (2018). Use of functional performance tests in sports: Evaluation proposal for football players in the rehabilitation phase. *Turkish Journal Of Physical Medicine And Rehabilitation*, 64(2), 148-154. doi: 10.5606/tftrd.2018.1462
- [13] Jones, N.S. (2014). Update: soccer injury and prevention, concussion, and chronic groin pain. *Current Sports Medicine Reports*, 13(5), 319-325. doi: 10.1249/JSR.0000000000000085
- [14] Morris, T., McCracken, C., Baggish, A., Weisskopf, M., Zafonte, R., & Taylor, H. et al. (2019). Multisystem afflictions in former National Football League players. *American Journal Of Industrial Medicine*, 62, 655-662. doi: 10.1002/ajim.22992
- [15] Dalla Rosa Nogales, J., & Nogales Zafra, J. (2019). Bilateral simultaneous tibial tubercle avulsion in an adolescent football player with previous bilateral Osgood-Schlatter disease. *Case Reports in Orthopedics*, 1-4. doi: 10.1155/2019/8535370
- [16] Ramirez-Campillo, R., Alvarez, C., Sanchez-Sanchez, J., Slimani, M., Gentil, P., Chelly, M., & Shephard, R. (2019). Effects of plyometric jump training on the physical fitness of young male soccer players: Modulation of response by inter-set recovery interval and maturation status. *Journal Of Sports Sciences*, 37(23), 2645-2652. doi: 10.1080/02640414.2019.1626049
- [17] Riepenhof, H., Del Vescovo, R., Droste, J., McAleer, S., & Pietsch, A. (2018). Muscle injuries in professional football: Treatment and rehabilitation. *Der Unfallchirurg*, 121(6), 441-449. doi: 10.1007/s00113-018-0501-z [in German].
- [18] Selmi, O., Ouerghi, N., Ben Khalifa, W., Amara, F., & Bouassida A. (2018). The influence of total quality recovery in perceived enjoyment during football specific training. *Iran journal of public health*, 47 (8), 1211-1212.
- [19] Shaw, G., Serpell, B., & Baar, K. (2019). Rehabilitation and nutrition protocols for optimising return to play from traditional ACL reconstruction in elite rugby union players: A case study. *Journal of Sports Sciences*, 37(15), 1794-1803. doi: 10.1080/02640414.2019.1594571
- [20] Taberner, M., & Cohen, D. (2018). Physical preparation of the football player with an intramuscular hamstring tendon tear: clinical perspective with video demonstrations. *British Journal Of Sports Medicine*, 52(19), 1275-1278. doi: 10.1136/bjsports-2017-098817
- [21] Tavares, F., Smith, T., & Driller, M. (2017). Fatigue and recovery in rugby: a review. *Sports Medicine*, 47(8), 1515-1530. doi: 10.1007/s40279-017-0679-1



Реактивність лімфоїдного компонента пародонта під час використання різних пломбувальних матеріалів на тлі експериментального цукрового діабету

О. А. Варакута^{A-D}, О. Г. Куц^{*E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – дослідити особливості перебудови лімфоїдного компонента пародонта при експериментальному цукровому діабеті та при поєднанні експериментального цукрового діабету з наявністю фотополімерної або цементної пломби.

Матеріали та методи. Застосовуючи гістологічний, імуногістохімічний і лектингістохімічний методи, вивчили кількість антигенпрезентувальних клітин, T- і B-лімфоцитів у пародонті протягом 6 тижнів спостереження.

Результати. При експериментальному цукровому діабеті кількість SBA⁺-B-лімфоцитів зростає вдвічі порівняно з нормою. Поєднання фотополімерної пломби та експериментального цукрового діабету призводило до зростання кількості субпопуляцій CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитів на 15–20 %. Одночасно збільшувалася кількість внутрішньоепітеліальних НРА-лімфоцитів, що вказує на активацію клітинної ланки імунітету. При експериментальному цукровому діабеті в усі строки спостереження виявляли збільшення кількості субпопуляції CD4⁺-лімфоцитів порівняно з контрольною групою. Їхня кількість становила $4,01 \pm 0,01$ на умовну одиницю площі.

Висновки. У тварин інтактної групи лімфоїдний компонент пародонта представлений антигенпрезентувальними клітинами, CD5⁺, CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитами епітелію ясен і лімфоцитами власної пластинки. При експериментальному цукровому діабеті спостерігали активацію антигенпрезентувальних клітин, клітинної та гуморальної ланки імунітету. Порівнюючи реактивність з боку лімфоїдного компонента ясен, найбільші зміни відзначали за наявності фотополімерної пломби на відміну від цементної, особливо щодо гуморальної ланки імунітету. При поєднанні експериментального цукрового діабету та наявності пломбувального матеріалу вираженіші зміни у структурі лімфоїдного компонента встановили за наявності фотополімерної пломби порівняно з цементною.

Реактивность лимфоидного компонента пародонта при использовании различных пломбировочных материалов на фоне экспериментального сахарного диабета

О. А. Варакута, О. Г. Куц

Цель работы – исследовать особенности перестройки лимфоидного компонента пародонта при экспериментальном сахарном диабете и при сочетании экспериментального сахарного диабета с наличием фотополимерной или цементной пломбы.

Материалы и методы. Применяя гистологический, иммуногистохимический и лектингистохимический методы, изучили численность антигенпрезентирующих клеток, T- и B-лимфоцитов в пародонте в течение 6 недель наблюдения.

Результаты. При экспериментальном сахарном диабете количество SBA⁺-B-лимфоцитов возрастает вдвое по сравнению с нормой. Сочетание фотополимерной пломбы и экспериментального сахарного диабета приводило к росту количества субпопуляций CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов на 15–20 %. Одновременно увеличивалось количество внутриэпителиальных НРА-лимфоцитов, что указывает на активацию клеточного звена иммунитета. При экспериментальном сахарном диабете в течение всех сроков наблюдения отмечено увеличение количества субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Их количество составило $4,01 \pm 0,01$ на условную единицу площади.

Выводы. У животных интактной группы лимфоидный компонент пародонта представлен антигенпрезентирующими клетками, CD5⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами эпителия десны и лимфоцитами собственной пластинки. При экспериментальном сахарном диабете отмечена активация антигенпрезентирующих клеток, клеточного и гуморального звена иммунитета. При сравнении реактивности со стороны лимфоидного компонента десен наибольшие сдвиги отмечены при наличии фотополимерной пломбы в отличие от цементной, в особенности гуморального звена иммунитета. При сочетании экспериментального сахарного диабе-

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



[http://pharmed.
zsmu.edu.ua/article/
view/184436](http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184436)

УДК: 616.314-002-092:612.017.1]:616.34-74]-06:616.379-008.64-092.9
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184436

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 365–371

Ключові слова: пародонт, лімфоцити, пломба, дентальні фотоініціатори, цукровий діабет, щури.

*E-mail: sidorov0240@gmail.com

Надійшла до редакції: 22.08.2019 // Після доопрацювання: 02.09.2019 // Прийнято до друку: 06.09.2019

та и наличия пломбировочного материала более выраженные изменения в структуре лимфоидного компонента отмечены при наличии фотополимерной пломбы по сравнению с цементной.

Ключевые слова: пародонт, лимфоциты, пломба, дентальные фотоинициаторы, сахарный диабет, крысы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 365–371

Reactivity of the lymphoid component of the periodontium using various filling materials against experimental diabetes mellitus

O. A. Varakuta, O. H. Kushch

The purpose. The features of the restructuring of the lymphoid component of periodontal disease in experimental diabetes mellitus and in the combination with experimental diabetes mellitus with the presence of photopolymer or cement fillings were studied in this research.

Materials and methods. The histological, immunohistochemical and lectohistochemical methods were used, the number of antigen-presenting cells, T and B lymphocytes in the periodontium during six weeks was studied.

Results. In experimental diabetes mellitus, the number of SBA⁺-B-lymphocytes doubles than normal. The combination of photopolymer fillings and experimental diabetes mellitus led to an increase in the number of subpopulations of CD4⁺-, CD8⁺-lymphocytes by 15–20 %. At the same time, the number of intraepithelial HPA⁺-lymphocytes increased, which indicates the activation of the cellular immunity unit. In experimental diabetes mellitus, during the entire observation period, there was an increase in the number of subpopulations of CD4⁺-lymphocytes, compared with the control group. Their number was 4.01 ± 0.01 per conventional unit of area.

Conclusions. In animals of the intact group, the periodoid lymphoid component is represented by antigen-presenting cells, CD5⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-lymphocytes of the gum epithelium and lymphocytes of the lamina propria. In experimental diabetes mellitus, activation of antigen-presenting cells, cellular and humoral immunity is observed. When comparing the reactivity of the lymphoid component of the gums, the greatest shifts are observed in the presence of a photopolymer filling, in contrast to the cement, especially the humoral immunity. With a combination of experimental diabetes mellitus and the presence of filling material, more pronounced changes in the structure of the lymphoid component are noted in the presence of a photopolymer filling than cement.

Key words: periodontium, lymphocytes, inlays, dental photoinitiators, diabetes mellitus, rats.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 365–371

В останні десятиріччя в усьому світі зростає захворюваність населення не тільки на специфічні IgE-залежні алергічні захворювання, але і на псевдоалергії. Цю проблему в Україні не вивчали. Визначено, що збільшується частота розвитку алергонесприятливості до різних стоматологічних матеріалів, що розвивається унаслідок специфічних Т-лімфоцит-залежних реакцій, переважно несправжньо алергічних. Слабка імунна чутливість належить до «сірої зони». Але будь-яка латентна алергічна реакція може набути клінічного патологічного перебігу [1]. Відомо, що при алергіях і псевдоалергіях відбувається скасування оральної толерантності внаслідок хронічної ендогенної інфекції, зокрема пародонта, активуються регуляторні Т-лімфоцити та слабкоспецифічна гуморальна ланка – В₁-лімфоцити – виробники нормальних антитіл.

Подібні зсуви в лімфоїдному компоненті тканин пародонта компенсуються гомеостатичними механізмами організму, і людина десятиріччями може залишатися клінічно здоровою. Але під час лабораторного дослідження поява змін у клінічно здорових людей діагностується як латентна алергія чи безсимптомне носійство, про яке відомо з наукової літератури [2].

Тому виникла необхідність дослідити зміни у специфічній і неспецифічній лімфоцитарній гуморальній ланці тканин пародонта в експерименті в нормі та за наявності пломбувального матеріалу.

Специфічні клітинні імунні механізми забезпечуються взаємодією антигенпрезентувальних клітин із різними популяціями лімфоцитів. Основними антигенпрезен-

тувальними клітинами в епітелії та власній пластинці слизової оболонки порожнини рота є дендритні клітини. Важливість ролі дендритних клітин слизової оболонки зумовлена їхніми різноманітними функціями. Дендритні клітини слизової оболонки поглинають антиген і мігрують у вторинні лімфоїдні органи, де відбирають антигенспецифічні Т-лімфоцити з циркулювального пула та сенсibilізують їх. Антигенпрезентувальні клітини можуть бути функціонально незрілими та зрілими. Дозріваючи, дендритні антигенпрезентувальні клітини активно експресують HLA-DR молекули, втрачають здатність до презентації антигенів і набувають здатність сенсibilізувати Т-лімфоцити [3].

Дослідження кількісних та якісних змін характеристик імунокомпетентних клітин пародонта на основі імуногістохімічного, лектингістохімічного й морфологічного методів дає можливість зробити висновки про зміни локального імунітету.

Лікар-стоматолог, обираючи матеріали для профілактичних заходів і реставрації зубів, керується кількома критеріями: естетикою, тривалістю гарантії терапії, комфортом у праці та співвідношенням ціна – якість. Нині таким вимогам повністю відповідає пластичний фотополімерний рентгенконтрастний композит GC Gradia Direct Flo (Японія), до складу якого входить традиційна смола – диметилакрилат – BisGMA.

Композиційні полімерні пломбувальні матеріали (композитні пластмаси) розроблені у США наприкінці 1950-х років і вперше застосовані у стоматології майже 40

років тому. Найбільшого поширення набули композити, органічна матриця яких представлена сополімером (продуктом взаємодії) акрилових та епоксидних смол. Таке сполучення (бісфенол – гліцидилметакрилат – BisGMA) детально описане лікарем Rafael L. Bowen із Національного бюро стандартів США.

Уперше про загрозу, яку становить для пацієнтів бісфенол А, заговорили іспанські вчені з Гранадського університету (Universidad de Granada) в 1996 році. Відомо, що композити полімеризуються за вільнорадикальним типом. Утворення вільних радикалів і затвердіння відбувається в результаті світлової реакції в порожнині рота. Під час контакту з повітрям поверхня композита вступає у взаємодію з киснем, що призводить до завершення процесу полімеризації. Отже, поверхня всіх композитів, що затверділи в повітрі, покрита шаром, який був пригнічений киснем. З одного боку, ця властивість композитів дає змогу якісно з'єднуватися попередньому шару з наступним, але верхній шар композиту завжди залишається недополімеризованим. Це призводить до реагування композитної пломби зі слиною, особливо під час жування (механічний вплив на композит), вживання гарячої їжі, а також при будь-якій стоматологічній маніпуляції з запломбованим зубом: під час відбілювання, препарування під коронкою, оброблення перекисом водню [4].

Оскільки BisGMA є похідним із дифенілола пропану, тобто з бісфенола А змішаного з метакриловою кислотою, то під дією агресивного середовища порожнини рота композит розщеплюється на складові.

Бісфенол А імітує жіночий гормон – естроген. Витікаючи з цього компонента, він потрапляє у кровообіг. Витік відбувається завжди, оскільки у слині є фермент, що розщеплює смоли. Дослідження американських учених на тваринах доводить, що бісфенол А впливає на органи та системи, які чутливі до естрогену.

Інший головний компонент BisGMA – метакрилат на 25–50 % залишається неполімеризованим після фотополімеризації, що становить токсикологічну загрозу для пацієнта, включаючи алергічний контактний стоматит.

Навіть мізерні концентрації бісфенола А та метакрилатів викликають рак простати, яєчок, молочних залоз, змінюють якісні та кількісні показники сперми, зумовлюють розвиток діабету, зниження мозкової активності, виникнення алергічних реакцій.

Теоретично препарат BisGMA має впливати і на імунну систему організму, але це питання не висвітлено в науковій літературі. Отже, виникла необхідність в експериментальному дослідженні реактивності тканин пародонта та його лімфоїдного компонента під впливом фотополімерної пломби з композита GC Gradia Direct Flo (Японія) [5].

Склоіономерний цемент можна використовувати як альтернативу фотополімерній пломбі. Склоіономерний цемент має склад, що зумовлює його самоадгезивність, тривалий строк виділення іонів фтору, високу стійкість до вологи, твердість поверхні, велику зносостійкість. Але нині не досліджено в порівняльному аспекті, які саме

пломбувальні матеріали – фотополімери чи цементи – викликають вираженішу реактивність з боку лімфоїдного компонента тканин пародонта [6].

Судинні ураження – найважливіша ознака ураження органів і систем при цукровому діабеті. У патогенезі пародонтиту при цукровому діабеті провідне місце належить ангіопатії судин пародонта, в ураженні дрібних судин головна роль належить диспротеїнемії. Останніми роками з'явилися нові дані про патогенез мікроангіопатій. Якщо традиційно вважали, що пусковим моментом та основним фактором прогресування діабетичних мікроангіопатій є порушення вуглеводного обміну, то з сучасних позицій у патогенезі мікроангіопатій істотну роль відіграють імунні механізми. На імунний механізм судинних ушкоджень указує підвищений вміст активованих Т-лімфоцитів із HLADR [7]. При діабетичних ангіопатіях визначають підвищену концентрацію імуноглобуліну IgG.

Донині не досліджували реактивність лімфоїдного компонента тканин пародонта при експериментальному цукровому діабеті та за наявності пломбувального матеріалу різного хімічного походження. В умовах зміни кількості Т-лімфоцитів можливий дисбаланс цитокінів, що призводить до порушення клітинних взаємодій. Відбуваються зміни кількості В-лімфоцитів, що секретують багато активних факторів та антитіл, які стимулюють фагоцитуючі клітини, котрі беруть участь у здійсненні цитотоксичного ефекту [8]. Не встановлені кореляційні зв'язки між кількістю CD4⁺, CD8⁺ і CD5⁺ лімфоцитів у тканинах пародонта в нормі й експерименті.

Мета роботи

Вивчити особливості перебудови лімфоїдного компонента пародонта при експериментальному цукровому діабеті та при поєднанні експериментального цукрового діабету з наявністю фотополімерної або цементної пломби.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – щелепи лабораторних статевозрілих щурів. Щурів поділили на 6 груп: група 1 – інтактна; група 2 – з наявністю фотополімерної пломби; група 3 – з наявністю цементної пломби (склоіономерний полімер з низькою розчинністю в порожнині рота); 4 – з експериментальним цукровим діабетом; група 5 – з наявністю фотополімерної пломби на тлі експериментального цукрового діабету; 6 група – тварини з цементною пломбою на тлі цукрового діабету.

Інтактні тварини відповідного віку утворили контрольні групи. Протягом роботи з експериментальними тваринами дотримувалися вимог біоетики згідно з положенням «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986). Під час моделювання експериментального цукрового діабету загинули 6 тварин.

Тваринам експериментальних груп встановлювали фотополімерну чи цементну пломбу на латеральну по-

верхню верхнього лівого різця ближче до ясенної кишені. Методика встановлення пломби детально описана в попередній роботі. Оскільки в щурів різці ростуть постійно, а цукровий діабет розвивається протягом 2 тижнів, взяття матеріалу виконували через 2, 4 і 6 тижнів. У щурів стрептозототинний цукровий діабет викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозототину фірми «Sigma» з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла тварини (приготований на 0,1 М цитратному буфері, pH = 4,5). Розвиток цукрового діабету протягом 14 днів контролювали за збільшенням рівня глюкози у крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження виконували на тваринах із рівнем глюкози понад 14 ммоль/л. У 2 тварин рівень глюкози був менший ніж 9 ммоль/л, їх вивели з експерименту. Знечулених тварин виводили з експерименту з 13:00 до 14:00 години шляхом декапітації. Для дослідження брали фрагменти щелеп протягом декількох хвилин після забиття. Матеріал фіксували в рідині Буена та в 10 % розчині формаліну, декальцінували, зневоднювали, заливали парафіновою сумішшю та виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 5 мкм.

Для оглядової мікроскопії та підрахунку загальної кількості лімфоцитів гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Імуногістохімічним методом виявляли субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, співвідношення між ними. Для ідентифікації лімфоцитів використовували моноклональні антитіла до CD4⁺-хелперів, CD5⁺-В₁-лімфоцитів, CD8⁺-цитотоксичних лімфоцитів антигенів виробництва Thermo Scientific із системами демаскування антигена, детекції того самого виробника.

Застосовували лектингістохімічний метод із використанням панелі лектинів: лектин сої (SBA) – для визначення В-лімфоцитів, лектин виноградного слимака (HPA) – для виявлення цитотоксичних лімфоцитів і γδ-Т-лімфоцитів. Для вивчення дендритних клітин застосовували лектин сочевиці (LCA).

Для кількісного обрахунку дендритних клітин і лімфоцитів використовували морфометричну сітку Глаголева в модифікації С. Б. Стефанова, підраховували кількість клітин в епітелії ясен і власній пластинці на умовній одиниці площі 10 000 мкм² при імерсійному збільшенні мікроскопа (об. 100, ок. 10).

У дослідження залучили 81 тварину, згідно з біоетичною концепцією «3 R» щодо зменшення кількості тварин в експерименті за умови отримання необхідного експериментатору статистично вірогідного результату. Статистичне опрацювання кількісних результатів виконали методами варіаційної статистики. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували W-критерій Шапіро–Уїлка. Дані наведені як $M \pm m$ (середнє арифметичне та стандартна помилка середнього).

Результати

В епітелії слизової оболонки рота й міжзубних ясеневих сосочках функцію антигенпрезентувальних клітин виконують клітини Лангерганса. У тварин інтактної групи

LCA-антигенпрезентувальні клітини розташовуються внутрішньоепітеліально. Розміри тіла клітин – до 15 мкм. Клітини мають невеликі відростки, ядра безбарвні. На цитоплазматичній мембрані спостерігали нашарування часточок бензидину, що підтверджує наявність рецепторів до лектину сочевиці. Клітини розташовані рівномірно в товщі епітеліальних клітин у приблизному співвідношенні 1 дендритна клітина Лангерганса на 30–40 епітеліальних клітин. На умовну одиницю площі припадає 23–26 клітин. При експериментальному цукровому діабеті спостерігали спочатку збільшення кількості LCA-антигенпрезентувальних клітин на 20 % наприкінці 2 тижня експерименту, а потім зменшення на 4 і 6 тижнів порівняно з нормою. Ймовірно, такі зміни пов'язані з фазністю розвитку патологічного процесу та дисбалансом у представленні антигенів лімфоцитам, що, як відомо з джерел наукової літератури, супроводжується посиленням запального процесу бактеріальної природи [9]. У тварин із фотополімерною та цементною пломбами не виявили вірогідні відмінності за кількістю клітин Лангерганса в епітелії ясен порівняно з контрольною групою протягом усіх строків спостереження.

У тварин із поєднанням експериментального цукрового діабету і наявністю фотополімерної пломби на 6 тижнів спостережень виявили стовщення епітеліального пласта, а LCA-антигенпрезентувальні клітини Лангерганса набували більшого розміру (до 20 мкм) і візуально мали більше відростків, що вказує на їхній активніший функціональний стан.

Також антигенпрезентувальні клітини виявляли в рихлій волокнистій сполучній тканині власної пластинки; розмір – 20–25 мкм, неправильної форми, з 5–6 відростками. На цитоплазматичній мембрані виявляли рецептори до манози, тому клітина має коричневий колір. Ядро неправильної форми та безбарвне. У тварин інтактної групи кількість LCA-антигенпрезентувальних клітин на умовну одиницю площі становить 11–12. Показник залишається стабільним протягом усіх строків спостереження.

Підраховуючи лімфоцити у сполучній тканині пародонта тварин інтактної групи, визначили, що їхня кількість становить $25,06 \pm 0,09$ на умовну одиницю площі. В умовах модельованого експериментального цукрового діабету їхня кількість зростає на 10–15 % від 2 до 6 тижня експерименту. Лімфоцити розташовуються дифузно або утворюють невеликі скупчення з 3–5 клітин.

Дослідження кількості HPA-лімфоцитів, які ідентифікуються як цитотоксичні, як-от γδ-Т-лімфоцити, в епітелії ясен свідчить про функції клітинного імунітету й забезпечення оральної толерантності. У тварин інтактної групи їхня кількість на умовну одиницю площі становить 10–11 клітин. При експериментальному цукровому діабеті кількість HPA-лімфоцитів на 2 тижні спостереження збільшується, а потім зменшується. Тобто на початку патологічного процесу цитотоксичні реакції в епітелії активуються, а потім пригнічуються.

За наявності фотополімерної пломби кількість HPA-лімфоцитів зменшується, а за наявності цементної

пломби залишається в нормах показників інтактної групи.

Зменшення кількості цитотоксичних лімфоцитів в епітелії та власній пластинці вказує на послаблення цитотоксичного захисту та зниження регуляторного потенціалу в підтримці росту й регенерації слизової оболонки.

У тварин інтактної групи В-лімфоцити, що мають рецептори до лектину сої, мають діаметр 11–12 мкм. На поверхні цитоплазматичної мембрани виявили нашарування часточок бензидину коричневого кольору. Отже, такі лімфоцити ідентифікували саме як В-лімфоцити.

CD5⁺-B₁-лімфоцити продукують основний клас антитіл імунної системи слизових – IgA-антитіла, які є імунoglobуліновими рецепторами B₁-лімфоцитів. Лектин сої приєднується до проліл-тріонінових і проліл-серінових амінокислотних послідовностей важких ланцюгів названих імунoglobулінових рецепторів цих лімфоцитів. SBA⁺-В-лімфоцити розташовуються здебільшого у власній пластинці під епітелієм прикріплення, ближче до базальної мембрани, епітелію прикріплення.

При експериментальному цукровому діабеті кількість SBA⁺-В-лімфоцитів зростає вдвічі порівняно з нормою, що відповідає даним інших авторів [10]. Вони розташовані у власній пластинці навколо судин. За наявності пломбувального матеріалу фотополімерної природи кількість SBA⁺-В-лімфоцитів зростає, як і у групі з експериментальним цукровим діабетом. При поєднанні експериментального цукрового діабету та наявності фотополімерної пломби кількість SBA⁺-В-лімфоцитів коливається в межах показників 4 і 5 груп, становлячи $12,07 \pm 0,30$ на умовну одиницю площі. За наявності цементної пломби кількість SBA⁺-В-лімфоцитів лімфоцитів суттєво не відрізнялася від показників контрольної групи. При поєднанні експериментального цукрового діабету й цементної пломби кількість SBA⁺-В-лімфоцитів відповідає показникам групи з експериментальним цукровим діабетом.

Протягом імуністохімічного дослідження виявили: серед окремих субпопуляцій лімфоцитів під час індукованого цукрового діабету переважали CD5⁺-лімфоцити. Це вказує на активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету. CD5⁺-лімфоцити середнього діаметра розташовуються в товщі власної пластинки, під базальною мембраною епітелію ясен та епітелію прикріплення. Лімфоцити розташовуються поодинокі або утворюючи контакти з лімфоцитами інших субпопуляцій [11]. За наявності фотополімерної пломби визначили збільшення кількості CD5⁺-лімфоцитів порівняно з нормою на 20–25 % – від 8 до 10 лімфоцитів на умовну одиницю площі. За наявності цементної пломби показники кількості CD5⁺-лімфоцитів статистично не відрізняються від показників контрольної групи. Наявність цементної пломби суттєво не змінює кількість CD5⁺-лімфоцитів у групі з експериментальним цукровим діабетом.

У тварин інтактної групи на тлі загальної кількості лімфоцитів переважали Т-лімфоцити, які представлені CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитами. Цитотоксичні CD8⁺-лімфоци-

ти траплялися як внутрішньоепітеліально, так і в товщі власної пластинки, здебільшого навколо судин. Кількість НРА-цитотоксичних лімфоцитів корелює з кількістю CD8⁺-лімфоцитів. Кількість цитотоксичних CD8⁺-лімфоцитів зростає в експериментальних групах протягом усіх строків спостереження за винятком групи, тваринам якої встановлена цементна пломба.

CD4⁺-лімфоцити поодинокі траплялися в товщі власної пластинки. При експериментальному цукровому діабеті протягом усіх строків спостереження визначали збільшення кількості субпопуляції CD4⁺-лімфоцитів порівняно з контрольною групою. Їхня кількість становила $4,01 \pm 0,01$ на умовну одиницю площі, подібний результат спостерігали й інші автори [12].

Наявність фотополімерної пломби поєднувалася зі збільшенням кількості CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитів порівняно з контрольною групою. Лімфоцити розташовувалися у власній пластинці невеликими скупченнями з 3–5 клітин. Активация лімфоїдної ланки пародонта описана в роботах інших науковців [13]. Поєднання фотополімерної пломби й експериментального цукрового діабету призводило до збільшення кількості субпопуляцій CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитів на 15–20 %. Водночас збільшувалася кількість внутрішньоепітеліальних НРА-лімфоцитів, що вказує на активацію клітинної ланки імунітету, ймовірно, у відповідь на активацію оральної мікрофлори, що закономірно відбувається при зростанні рівня глюкози у біологічних рідинах.

Встановлення цементної пломби показує відсутність статистично вірогідних відмінностей за кількістю лімфоцитів різних субпопуляцій. Кількість лімфоцитів за наявності цементної пломби й експериментального цукрового діабету відповідає кількості лімфоцитів у групі 4.

Обговорення

Отже, лимфоїдний компонент пародонта представлений антигенпрезентувальними клітинами, морфофункціональна активність яких збільшується при експериментальному цукровому діабеті, що проявляється збільшенням кількості рецепторів до лектину сочевиці, і від того – збільшенням часточок бензидину, тому клітини набувають темно-коричневого кольору. Функціональна активність клітин збільшується також за наявності фотополімерної пломби та при поєднанні експериментального цукрового діабету та фотополімерної пломби. Наявність цементної пломби не призводить до значущого підвищення активності антигенпрезентувальних клітин.

При експериментальному цукровому діабеті взаємодія між мікроорганізмами порожнини рота й імунною системою відіграє одну з головних ролей у зміні локальної імунної відповіді. Зміни у механізмах імунних процесів супроводжуються вираженими змінами у будові пародонта. При експериментальному цукровому діабеті відбуваються зміни в усіх тканинах пародонта: в епітелії – деструктивні порушення поверхневих шарів, зменшення ступеня кератинізації; це свідчить про зниження

захисної функції оболонки рота, що продемонстровано в попередніх роботах. У сполучній тканині спостерігають лімфоїдно-макофагальну інфільтрацію, з'являються повні клітини у стадії дегрануляції. Найбільші зміни виявили в гуморальній ланці імунітету: відбувається активація неспецифічного та специфічного гуморального імунітету, не виключений розвиток аутоімунного процесу, що потребує продовження вивчення, але частково висвітлено в дослідженнях [14]. На активацію гуморальної ланки імунітету вказує зростання кількості CD4⁺-популяції лімфоцитів, що відповідає даним інших дослідників [15]. Активацію клітинної ланки імунітету виявили при експериментальному цукровому діабеті та у групі експериментальних тварин із фотополімерною пломбою, а також при поєднанні фотополімерної пломби й експериментального цукрового діабету. Зміни клітинного імунітету призводять до зниження індексу CD4⁺/CD8⁺. Потребує продовження вивчення питання щодо дослідження популяцій Т-хелперів 1 і 2 типів.

Висновки

1. Лімфоїдний компонент пародонта представлений антигенпрезентувальними клітинами, CD5⁺, CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитами епітелію ясен і лімфоцитами власної пластинки.

2. При експериментальному цукровому діабеті спостерігали активацію антигенпрезентувальних клітин, клітинної та гуморальної ланки імунітету.

3. Порівнюючи реактивність лімфоїдного компонента ясен, найбільші зміни визначили за наявності фотополімерної пломби на відміну від цементної, особливо щодо гуморальної ланки імунітету.

4. При поєднанні експериментального цукрового діабету та наявності пломбувального матеріалу вираженіші зміни у структурі лімфоїдного компонента встановили за наявності фотополімерної пломби порівняно з цементною.

Перспективи подальших досліджень. Для дослідження реактивності лімфоїдного компонента пародонта передбачається вивчення Т-хелперів різних підкласів імуногістохімічним методом у нормі та в експерименті.

Фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи ЗДМУ «Лектингістохімічна характеристика морфогенезу органів і тканин в ранньому постнатальному періоді в нормі та експерименті» (№ держреєстрації 0109U003986).

Подяка

Автори статті висловлюють подяку завідувачу кафедри патологічної анатомії ЗДМУ і співробітникам кафедри за допомогу під час проведення імуногістохімічної реакції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Варакута О. А., асистент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Куц О. Г., д-р біол. наук, професор, зав. каф. нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3827-3752

Сведения об авторах:

Варакута О. А., ассистент каф. пропедевтической и хирургической стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Куц О. Г., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. нормальной физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Varakuta O. A., Assistant of the Department of Surgical and Propedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kushch O. H., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Шабанов П. Д., Мокренко Е. В. Противовоспалительные и иммунокорригирующие свойства трекрезана при разных способах введения в модели воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015. Т. 14. № 4. С. 5-11.
- [2] Мокренко Е. В., Шабанов П. Д. Лечение зубными пастами воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта у крыс. *Педиатр*. 2015. Т. 6. № 2. С. 81-85.
- [3] Шабанов П. Д., Мокренко Е. В. Состояние оксидативного статуса крови и тканей при воспалительно-дегенеративных поражениях мягких тканей пародонта у крыс после применения зубных паст и их отдельных компонентов. *Медицинский академический журнал*. 2015. Т. 15. № 2. С. 55-61.
- [4] Жулев Е. Н., Кочубейник А. В., Лапшин Р. Д. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонта. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1. Ч. 4. С. 744-747.
- [5] Морфологическая характеристика тканей пародонта у больных сахарным диабетом после хирургического лечения с использованием эрбиевого лазера / С. И. Вырмаскин, Т. А. Федорина, Д. А. Трунин, В. П. Кириллова. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015. Т. 17. № 2. Ч. 2. С. 284-287.
- [6] Минералогическая стоматология как междисциплинарная область исследования: некоторые итоги и перспективы развития / С. Л. Вотяков и др. *Проблемы стоматологии*. 2017. Т. 13. № 1. С. 3-16.
- [7] Крючков Д. Ю., Романенко И. Г., Джерелей А. А. Лечение генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016. № 2. С. 116-125.
- [8] Динамика функциональной активности клеточных показателей при комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / И. В. Фирсова и др. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 50-52.
- [9] Корневская Н. А. Биосовместимость композиционных пломбировочных материалов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т. 15. № 3. С. 7-17.
- [10] Grumezescu A. M. Nanobiomaterials in Dentistry: Applications of Nanobiomaterials. Elsevier, 2016. Vol. 11. 498 p. doi: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00414-2>
- [11] Lamster I., Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *International Dental Journal*. 2017. Vol. 67. Issue 2. P. 67-77. doi: 10.1111/idj.12264
- [12] Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder / Bullon P. et al. *Journal Of Periodontology*. 2014. Vol. 85. Issue 2. P. e1-e8. doi: 10.1902/jop.2013.130319
- [13] Rochester J., Bolden A. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*. 2015. Vol. 123. Issue 7. P. 643-650. doi: 10.1289/ehp.1408989
- [14] Monitoring bisphenol A and estrogenic chemicals in thermal paper with yeast-based bioreporter assay / Rajasärkkä J. et al. *Analytical And Bioanalytical Chemistry*. 2014. Vol. 406. Issue 23. P. 5695-5702. doi: 10.1007/s00216-014-7812-x

- [15] Are Structural Analogues to Bisphenol A Safe Alternatives? / Rosenmai A. et al. *Toxicological Sciences*. 2014. Vol. 139. Issue 1. P. 35-47. doi: 10.1093/toxsci/kfu030

References

- [1] Shabanov, P. D., & Mokrenko, E. V. (2015). Protivovospalitelnye i immunokorrigirujushhie svojstva trekrezana pri raznyh sposobah vvedeniya v modeli vospalitelno-degenerativnyh porazhenij mjagkih tkanej parodonta [Anti-inflammatory and immune correcting properties of trekrezan in different modes of administration in a model of inflammatory and degenerative damages of soft parodont tissues]. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*, 14(4), 5-11. [in Russian].
- [2] Mokrenko, E. V., & Shabanov, P. D. (2015). Lechenie zubnymi pastami vospalitelno-degenerativnyh porazhenij mjagkih tkanej parodonta u krys [Treatment of inflammatory and degenerative damages of the smooth parodont tissue with tooth pastes in rats]. *Pediatr*, 6(2), 81-85. [in Russian].
- [3] Shabanov, P. D., & Mokrenko, E. V. (2015). Sostojanie oksidativnogo statusa krovi i tkanej pri vospalitelno-degenerativnyh porazhenijah mjagkih tkanej parodonta u krys posle primeneniya zubnyh past i ih otdelnyh komponentov [The oxidative status of blood and tissues in inflammatory and degenerative damage to the smooth parodontium tissue in rats after using of tooth pastes and their separate components]. *Medical academic journal*, 15(2), 55-61. [in Russian].
- [4] Zhulev, E. N., Kochubejnik A. V., & Lapshin R. D. (2015). Jeksperimentalnoe modelirovanie vospalitelnyh zabolevanij parodonta [Experimental modeling of inflammatory periodontal diseases]. *Fundamental research*, 1, Part 4, 744-747. [in Russian].
- [5] Vyrmaskin, S. I., Fedorina, T. A., Trunin, D. A., & Kirillova, V. P. (2015). Morfologicheskaja harakteristika tkanej parodonta u bolnyh saharnym diabetom posle hirurgicheskogo lechenija s ispolzovaniem jerbievogo lazera [Morphological characteristics of periodontal tissues in patients suffering from diabetes after surgical treatment using erbium laser]. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 17(2), 284-287. [in Russian].
- [6] Votjakov, S. L., Mandra, Ju. V., Kiseleva, D. V., Grigorev, S. S., Ron, G. I., & Panfilov, P. E., et al. (2017). Mineralogicheskaja stomatologija kak mezhdisciplinarnaja oblast issledovanij: nekotorye itogi i perspektivy razvitiya [Mineralogical stomatology as an interdisciplinary research field: recent results and development prospects]. *Actual problems in dentistry*, 13(1), 3-16. [in Russian].
- [7] Krjuchkov, D. Ju., Romanenko, I. G., & Dzherelej, A. A. (2016). Lechenie generalizovannogo parodontita u bolnyh s metabolicheskim sindromom [Treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome]. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*, 2, 116-125. [in Russian].
- [8] Firsova, I. V., Starikova, I. V., Trigolos, N. N., Makedonova, Ju. A., Marymova, E. B., & Chaplieva E. M. (2015). Dinamika funkcionalnoj aktivnosti kletocznyh pokazatelej pri kompleksnom lechenii bolnyh hronicheskim generalizovannym parodontitom na fone metabolicheskogo sindroma [Dynamics of the functional activity of cellular parameters in comprehensive treatment of chronic generalized periodontitis accompanied by metabolic syndrome]. *Volgograd Journal of Medical Research*, 1, 50-52. [in Russian].
- [9] Korenevskaya, N. A. (2016). Biosovmestimost kompozicionnyh plombirovochnykh materialov [Biocompatibility of composite filling materials]. *Vestnik Of Vitebsk State Medical University*, 15(3), 7-17. [in Russian].
- [10] Grumezescu A. M. (2016). Nanobiomaterials in Dentistry: Applications of Nanobiomaterials. Elsevier, 11. doi: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00414-2>
- [11] Lamster, I., & Pagan, M. (2016). Periodontal disease and the metabolic syndrome. *International Dental Journal*, 67(2), 67-77. doi: 10.1111/idj.12264
- [12] Bullon, P., Jaramillo, R., Santos-Garcia, R., Rios-Santos, V., Ramirez, M., Fernandez-Palacin, A., & Fernandez-Riejos, P. (2014). Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *Journal Of Periodontology*, 85(2), e1-e8. doi: 10.1902/jop.2013.130319
- [13] Rochester, J., & Bolden, A. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 643-650. doi: 10.1289/ehp.1408989
- [14] Rajasärkkä, J., Koponen, J., Airaksinen, R., Kiviranta, H., & Virta, M. (2014). Monitoring bisphenol A and estrogenic chemicals in thermal paper with yeast-based bioreporter assay. *Analytical And Bioanalytical Chemistry*, 406(23), 5695-5702. doi: 10.1007/s00216-014-7812-x
- [15] Rosenmai, A., Dybdahl, M., Pedersen, M., Alice van Vugt-Lussenburg, B., Wedebye, E., Taxvig, C., & Vinggaard, A. (2014). Are Structural Analogues to Bisphenol A Safe Alternatives?. *Toxicological Sciences*, 139(1), 35-47. doi: 10.1093/toxsci/kfu030



Assessment of practice of pedigree drawing and application of standardized patient in medical faculty students

Gulgez Neslihan Taşkurt Hekim, Asli Metin Mahmutoglu, Sezgin Gunes*, Ahmet Tefvik Sünter

Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

Drawing a pedigree is a useful and effective tool in medicine and has an important place in medical education.

The aim of this study is to share our feedbacks on the pedigree drawing practice of 3rd year medical faculty students with a standardized patient applied in professional training skills program between 2012–2017.

Materials and methods. A total of 583 medical faculty students asked appropriate questions to a standardized patient and drew a family tree. At the end of the practice, students were asked to fill an evaluation form. Propositions on the form were rated according to the 5 Likert scales. A chi-square was used to assess the differences in scoring.

Results. 566 students (97.08 %) rated strongly agreed or agreed that appropriate tools and equipment were used in the practice. The attitude of the instructor was evaluated as appropriate, representing 98.11 % of the participants. About 97.09 % of the respondents reported that the time of practice was enough. These skills were reported to be necessary and might be used in their professional life, representing 82.19 % and 78.35 % respectively.

No correlation was found between the scoring of propositions and the application of standardized patients. However, we have observed that the use of standardized patients in practice significantly increases the general assessment scores of family tree drawing practice ($P < 0.032$).

Conclusions. Our data demonstrated that pedigree drawing training was evaluated positively by the students and standardized patient use did not make any differences in student evaluations.

Оцінювання практики створення родоводу та застосування стандартизованого пацієнта студентами медичного факультету

Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, Аслі Метін Махмутаоглу, Сезгін Гюнез, Ахмет Тевфік Сунтер

Створення родоводу – необхідний та ефективний інструмент у медицині, посідає чільне місце в медичній освіті.

Мета роботи – поділитися результатами оцінювання студентами третього курсу медичного факультету щодо практики створення родоводу стандартизованого пацієнта, яку застосовували під час навчання професійним навичкам у 2012–2017 рр.

Матеріали та методи. 583 студенти медичного факультету Ondokuz Mayıs University поставили відповідні запитання стандартизованому пацієнту та намалювали родове дерево. Після завершення завдання студентам запропонували заповнити форму оцінювання за п'ятибальною шкалою Лайкерта (Likert scale). Для оцінювання різниці балів використали критерій χ^2 -квадрат.

Результати. 566 студентів (97,08 %) оцінили позитивно те, що у практиці використовували відповідні інструменти й обладнання. Діяльність інструктора оцінили як належну 98,11 % учасників опитування. Майже 97,09 % респондентів повідомили, що часу на виконання завдання було достатньо. Студенти стверджували, що ці навички є необхідними та можуть використовуватися під час професійної діяльності, – 82,19 % та 78,35 % відповідно.

Не виявили кореляції між оцінюванням пропозицій і застосуванням стандартизованого пацієнта. Однак помітили, що використання стандартизованих пацієнтів на практиці суттєво збільшує загальні бали в оцінюванні практики створення родинного дерева ($p < 0,032$).

Висновки. Результати показали: навчання візуалізації спадковості студенти оцінили позитивно, а використання стандартизованого пацієнта не мало жодних відмінностей в оцінюваннях студентів.

Ключові слова: родовід, медична освіта, стандартизований пацієнт, відгуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 372–378

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184254>

UDC: 616-056.73-079.8:61-057.875
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184254

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 372–378

Key words: heredity pedigree, medical education, patient

*E-mail: sgunes@omu.edu.tr

Received: 27.08.2019 // Revised: 10.09.2019 // Accepted: 13.09.2019

Оценка практики создания родословной и применение стандартизированного пациента студентами медицинского факультета

Гюльгез Неслихан Ташкурт Хеким, Асли Метин Махмутаоглы, Сезгин Гюнез, Ахмет Тевфик Сюнтер

Создание родословной – необходимый и эффективный инструмент в медицине, занимает ведущее место в медицинском образовании.

Цель работы – поделиться результатами оценивания студентами третьего курса медицинского факультета относительно практики создания родословной стандартизированного пациента, которую применяли в программе обучения профессиональных навыков в 2012–2017 гг.

Материалы и методы. 583 студента медицинского факультета Ondokuz Mayıs University задали соответствующие вопросы стандартизированному пациенту и нарисовали родовое дерево. По завершению задания студентам предложили заполнить форму оценки по пятибалльной шкале Лайкерта (Likert scale). Для оценки разницы баллов использовали критерий хи-квадрат.

Результаты. 566 студентов (97,08 %) оценили положительно то, что на практике использовали соответствующие инструменты и оборудование. Деятельность инструктора оценили положительно 98,11 % участников опроса. 97,09 % респондентов сообщили, что времени на выполнение задания было достаточно. Студенты утверждали, что эти навыки необходимы и могут использоваться в профессиональной деятельности, – 82,19 % и 78,35 % соответственно. Не установили корреляцию между оценкой предложений и применением стандартизированного пациента. Однако заметили, что использование стандартизированного пациента на практике существенно увеличивает общие баллы в оценке практики создания родового дерева ($p < 0,032$).

Выводы. Результаты показали, что обучение визуализированию наследственности студенты оценили положительно, а использование стандартизированного пациента не имело никаких различий в оценках студентов.

Ключевые слова: наследственность, медицинское образование, пациент.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 372–378

Medical education is a complex and long education period including various types of education and training experiences [10]. Pedigree (family tree) is an important tool in medical genetics, representing the genetic relationship among the family members, the transmission of genetic information from generation to generation and family history diagrammatically [2]. A family tree is used to identify individuals with an elevated risk of inherited disorders/diseases and the inheritance pattern of the disease [6] (Carver, Cunningham, et al. 2018). Pedigree also helps to choose the best genetic testing strategies and establish an early diagnosis, and clinical management of genetic disorders [1,5].

Until the early 1990s, the use of pedigree symbols by researchers and genetic professionals was showing inconsistencies in recording the genetic nature of family history and in genetic publications [1,2]. In 1995, Pedigree Standardization Task Force (PSTF or PSWG), which is the professional issues committee of the National Society of Genetic Counsellors Pedigree Standardization Task Force (NSGC), has made recommendations to reduce the inconsistencies in drawing pedigrees [2].

Simulation is a useful and effective tool in medical education, pretending patient care scenarios for the purposes of assessment and feedback [9] (Okuda, Bryson, et al., 2009). Giving feedback either in oral or written format is known to be essential for the learning process [12].

Aim

The aim of this study is to share our pedigree drawing practice with a simulated patient and feedbacks applied in the professional training skills program at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine (OMUFM).

Material and methods

A Pedigree Drawing Education Guide has been included in the Clinical and Professional Skills Learning Program. Drawing pedigree training has been applied to 3rd year Turkish and English Medical Education students between 2012–2017 academic years. Pedigree Drawing Education Guide was prepared and distributed to all students (Fig. 1).

Students who participated in this practice session were first taught how to draw a family tree according to the guidance provided and then an illustrative pedigree was drawn using a sample of the family story. Finally, two different practice methods were applied to students. During the 2012–2014 academic years students were divided into pairs and asked appropriate questions to each other to draw up their family tree. After 2014, students asked similar questions to a standardized patient portrayed Huntington's disease. All students participating in the practice drew up at least three-generation family tree of their class fellow or standardized patient using standard symbols and nomenclature in accordance with the learning guide. At the end of the practice, students were asked to fill an evaluation form about the practice of family pedigree drawing. An Objectively Structured Clinical Examination (OSCE) was applied at the end of the semester to evaluate their learning outcome.

A total of 583 third year medical faculty students participated in the survey after the practice. The forms were filled out anonymously and all forms were given the instructor at the end of the practice. Two different evaluation forms were filled by students. During the first two academic years (2012–2014) the students completed an evaluation form including 5 propositions and 9 proposition forms in the last four years. Four propositions were added to the evaluation forms after starting to use the standardized patient after 2014.

Table 1. Propositions on the application evaluation forms

	Propositions
1	The equipment and the materials were appropriate.
2	The attitude of the instructor was appropriate.
3	The allocated time for the skill was sufficient.
4	I think learning this skill is essential.
5	I can use this skill in my professional life.
6	I could draw a pedigree based on the knowledge I acquired from the standardized patient.
7	I received appropriate feedback for the pedigree I drew.
8	I could determine the inheritance pattern of the pedigree I drew.
9	Use of a standardized patient made it easier for me to learn the skill.

All propositions of the evaluation form are listed in *Table 1*. The students rated these propositions using a 5 point Likert scale from 5 (strongly agree) to 1 (strongly disagree). The first five propositions were common and the rest were prepared for the evaluation of practice after starting to use standardized patient.

Statistical analysis. Correlation between scoring and before and after use of standardized patient was investigated with χ^2 test. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

The scores of the first five propositions and the general assessment before and after including standardized patients in the practice are shown in *Tables 2* and *3*, respectively. No correlation was found between the scoring of the first five propositions before and after the application of standardized patients.

In total, 97.08 % ($n = 566$) of the students participated in the survey rated strongly agreed or agreed that appropriate tools and equipment were used in the practice. The attitude of the instructor was assessed appropriate by 98.11 % ($n = 573$) of the participants. This proposition was at the highest level among the students that positively evaluated propositions. The rest of the students responded to this question as neutral or disagree, 1.54 % and two students respectively. The time allocated for this skill was found to be sufficient by 97.09 % ($n = 569$) of the respondents. Fourteen students preferred to stay neutral and three students disagreed with this proposition. This skill was expressed to be necessary by 82.19 % ($n = 480$) of the students, whereas 3.76 % of students were disagreeing with this proposition. Four hundred fifty six students (78.35 %) reported that they will be using the knowledge of this practice in their professional life. However, twenty nine students did not agree on this proposition.

We have observed that the use of standardized patients in practice significantly increases the general assessment scores of family tree drawing practice ($P < 0.032$). Our results showed that students who gave 5 points to the practice before

ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY DEPARTMENT OF MEDICAL BIOLOGY

EVALUATION OF PEDIGREE DRAWING EDUCATION GUIDE

Start in the middle of the page when drawing a pedigree. Proband (propositus; index case; the affected family member through whom the family is ascertained individually) is drawn by using proper symbol (males with a square, females with a circle)

Place an arrow on the lower left corner of the proband symbol

Proband's name (or initials of name and surname) and age is written below the symbol

A.A. 56 C.B. 16

Draw the proband's parents by using proper symbols. Draw a horizontal line connecting the two symbols to indicate partners/marriage. Males are always written to the left of the females. If the individuals are consanguineous, indicate consanguinity with a double horizontal line

horizontal line

Write the parent's current age below the symbol, put a slash through the symbol if the person is deceased and write the age and cause of death below the symbol

48, MI

6 Draw any siblings in birth order from left (oldest) to right (youngest). If the individuals are married, leave enough space to add any partners and children

7 Add grandfathers, grandmothers, aunts, uncles using proper symbols in the same manner

Miscarriages and stillbirths are interrogated and drawn by proper symbols

9 Generations are numbered by Roman numerals (i.e. I, II, III, IV, etc) in descending order along a vertical line to the left of the pedigree. Individuals within a generation are numbered from left to right with Arabic numbers (i.e. 1, 2, 3, etc) at the upper right corner of symbol

10 Individuals with disease or characters are presented with solid symbols

11 X-linked disease carriers are shown with a dot inside their symbol

12 Carriers of an autosomal recessive disorder are shown by half-filled symbols

13 At the top right corner of the pedigree, record the date when the pedigree was obtained and write the ethnicity of each grandparent

14 Write the disorder or disease analyzed at the top right corner of the pedigree

Male
Female
Sex unspecified
Number of children sex indicated
Affected
Nonpenetrant carrier: may manifest disease
Obligate carrier: will not manifest disease
Proband
Deceased individual
Stillbirth
Adopted into family
Adopted out family
Marriage
Divorced
Consanguinity
Monozygotic twins
Dizygotic twins
Twins of unknown zygosity
Pedigree with generations and individuals numbered
Miscarriage
Termination of pregnancy
No offspring
Multiple unions

Figure: Symbols commonly used in pedigree charts

Fig. 1. Evaluation of Pedigree Drawing Education Guide.

Table 2. Score distribution of the first five propositions before and after the use of standardized patient

		Proposition 1					Proposition 2					Proposition 3					Proposition 4					Proposition 5								
		Score			Total	Score			Total	Score			Total	Score			Total	Score			Total	Score			Total					
		5	4	3		5	4	3	2	1		5	4	3	2	1		5	4	3	2	1		5	4	3	2	1		
		n	180	96	6	282	223	56	3	0	0	282	214	65	3	0	0	282	141	101	34	6	0	282	130	101	37	14	0	282
	Before Standardized Patient		64	34	2	100	79	20	1	0	0	100	76	23	1	0	0	100	50	35	12	2	0	100	46	36	13	5	0	100
	% within group																													
	% within score		47	51	35	48	50	46	34	0	0	48	49	49	21	0	0	48	50	51	42	33	0	48	51	51	38	50	0	49
		n	200	90	11	301	227	67	6	2	1	304	222	68	11	2	1	304	140	98	48	12	4	302	126	99	60	14	1	300
	With Standardized Patient		66	30	4	100	75	22	2	1	0	100	73	22	7	1	0	100	46	32	16	4	1	100	42	33	20	5	0	100
	% within group																													
	% within score		53	48	65	52	50	55	67	100	100	52	51	51	78	100	100	52	50	49	59	67	100	52	49	50	62	50	100	52
	P- value	0.35	0.342					0.137					0.101					0.2												
	Total	n	380	186	17	583	450	123	9	2	1	586	436	133	14	2	1	584	281	199	82	18	4	584	256	200	97	28	1	582
		%	65	32	3	100	77	21	2	0	0	0	100	74	22	2	0	0	100	48	34	14	3	1	100	44	34	17	48	1

Table 3. Score distribution of the general assessment before and after the use of standardized patient

Groups		General Assessment							Total
		10	9	8	7	6	5	4	
Before Standardized Patient	n	90	102	56	28	0	6	0	282
	% within group	31.9	36.2	19.9	9.9	0.0	2.1	0.0	100.0
	% within score	51.1	48.6	47.5	56.0	0.0	85.7	0.0	49.5
With Standardized Patient	n	86	108	62	22	8	1	1	288
	% within group	29.9	37.5	21.5	7.6	2.8	0.3	0.3	100.0
	% within score	48.9	51.4	52.5	44.0	100.0	14.3	100.0	50.5
P-value 0.032*									
Total	n	176	210	118	50	8	7	1	570
	%	30.9	36.8	20.7	8.8	1.4	1.2	0.2	100.0

*: statistically significant.

Table 4. The scores of the four proposals added to the evaluation forms after the use of the standardized patient

		Proposition 6						Total
		Score						
		5	4	3	2	1		
Group	n	204	120	39	2	2	367	
	%	55.59	32.70	10.63	0.54	0.54	100.0	
		Proposition 7						Total
		Score						
		5	4	3	2	1		
Group	n	199	129	30	4	2	364	
	%	54.67	35.44	8.24	1.10	0.55	100.0	
		Proposition 8						Total
		Score						
		5	4	3	2	1		
Group	n	165	140	51	6	4	366	
	%	45.08	38.25	13.93	1.64	1.09	100.0 %	
		Proposition 9						Total
		Score						
		5	4	3	2	1		
Group	n	213	98	22	4	2	339	
	%	62.83	28.91	6.49	1.18	0.59	100.0	

the use of the standardized patient were more than those who gave the same score after using the patient. Likewise, the number of students who evaluated the practice as 6 points increased after the use of standardized patients.

The scores of the other four propositions added to the evaluation forms after the use of standardized patients are given in Table 4.

Three hundred eleven students who participated in the survey assessed the 9th proposition as strongly agreed or agreed. Therefore 91.74 % of students agreed that the 'use of a standardized patient made it easier to learn the skill'.

Discussion

All clinicians take family histories, but developments in genomics suggesting genetic factors should be considered during taking family histories. According to the World Health Organization, taking family history should be used to identify genetic risk factors within the first step of the content of health care measures. All diseases besides trauma have genetic components. The power of a genetic component in a family can be understood by the number of people affected by a particular condition. A pedigree consists of information about the affinity status of family members and any

medical conditions they have. Drawing a pedigree allows the researchers and the clinicians to discuss the probability of the genetic origin of the disease and risk assessment. A carefully drawn family tree sheds light on the heredity risk of specific diseases, shared environmental factors, and concerns about the individual's health [13].

Drawing a family tree has an important place in genetics. International schematized language is used for drawing of pedigrees and the use of this nomenclature in drawing of pedigrees makes the analysis of patient and disease easier particularly in large families. Hence, the use of standardized language facilitates the communication among health professionals, patients and their families regarding diagnosis and testing and has the potential to decrease the medical inaccuracies and [2]. Likewise, health professionals all over the world enable to share, understand and interpret the pedigree information. Thus, clinicians need to draw and interpret pedigrees using standardized competence. This necessity is overcome by designing a practice session for standardizing pedigree drawing at Medical Faculty. Indeed, a high percentage of our students stated that this skill was necessary and they thought that they were able to use it in their professional life.

During the first two years of our practice, students were asked to draw the family tree by asking appropriate questions to each other, later students asked similar questions to a standardized patient portrayed Huntington's disease at the end of the teaching session. In this way, we wish to analyze the feedbacks made by the students about the family tree practice and evaluate the possible impact of standardized patients using student feedback. Our results demonstrated a general increase in assessment scores of the last four propositions after the use of standardized patients suggest that the application of standardized patient was favorable in medical education.

McGovern et al (2006) stated that the use of standardized patients in pedigree practice increases the confidence of students for their similar future patient assessments. The interaction with standardized patients may influence medical students positively to draw pedigrees, evaluate genetic risks and give genetic counseling [4,8,9] also reported that simulated patients practice and personal drug choice in problem based learning sessions were appreciated by the students. In addition, the instructor applied an examination using a simulated patients after this pharmacotherapy teaching session. About 93.9 % of their students stated that this educational program should be applied all medical faculty students.

At the end of the education, some of the participants demanded more frequent simulated patients in their educations [4]. The use of a standardized patient did not make any differences in the evaluations of the suitability of tools and equipment, the attitude of the instructor, the time of practice, the necessity and the future use of these skills.

Feedback is the constructive and objective evaluation of a practice that develops skills. The goal of feedback which is non-critical and based on direct observations of learners is to increase the learner's ability and improve their behavior and performance in education [3]. We used 5 points Likert scale

which is frequently used in medical education and researches of medical education for evaluation [11].

Practicing pedigree drawing may help the students recognize the challenges faced in collecting family history information, particularly in the setting of acute hospitalization [7].

Conclusion

This study has shown that applied family tree drawing training was evaluated positively by the students and the use of standardized patients improves the general assessment evaluation of the student.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 27.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 10.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 13.09.2019

Information about authors:

Gulgez Neslihan Taşkurt Hekim, PhD, Department of Medical Biology, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.

Asli Metin Mahmutoglu, PhD, Department of Medical Biology, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.

Sezgin Gunes, PhD, Professor, Department of Medical Biology and Department of Molecular Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.

Ahmet Tefvik Sünter, PhD, DSc, Professor, Department of Public Health, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.

Відомості про авторів:

Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, кандидат наук, каф. медичної біології, Університет Ондокуз Маїс, м. Самсун, Туреччина.

Аслі Метін Махмутаоглу, кандидат наук, каф. медичної біології, Університет Ондокуз Маїс, м. Самсун, Туреччина.

Сезгін Гюнез, кандидат наук, професор, каф. медичної біології, каф. молекулярної медицини, Університет Ондокуз Маїс, м. Самсун, Туреччина.

Ахмет Тевфік Сюнтер, професор, каф. суспільного здоров'я, Університет Ондокуз Маїс, м. Самсун, Туреччина.

Сведения об авторах:

Гюльгез Неслихан Ташкурт Хеким, кандидат наук, каф. медицинской биологии, Университет Ондокуз Майис, г. Самсун, Турция.

Асли Метин Махмутаоглы, кандидат наук, каф. медицинской биологии, Университет Ондокуз Майис, г. Самсун, Турция.

Сезгин Гюнез, кандидат наук, профессор, каф. медицинской биологии, каф. молекулярной медицины, Университет Ондокуз Майис, г. Самсун, Турция.

Ахмет Тевфик Сюнтер, профессор, каф. общественного здоровья, Университет Ондокуз Майис, г. Самсун, Турция.

References

- [1] Bennett, R., Hampel, H., Mandell, J., & Marks, J. (2003). Genetic counselors: translating genomic science into clinical practice. *Journal Of Clinical Investigation*, 112(9), 1274-1279. doi: 10.1172/jci200320113
- [2] Bennett, R. L., Steinhaus, K. A., Uhrich, S. B., O'Sullivan, C. K., Resta, R. G., Lochner-Doyle, D., et al. (1995). Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree standardization task force of the National Society of genetic counselors. *Am J Hum Genet*, 56(3), 745-752.
- [3] Bienstock, J., Katz, N., Cox, S., Hueppchen, N., Erickson, S., & Puschke, E. (2007). To the point: medical education reviews – providing feedback. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 196(6), 508-513. doi: 10.1016/j.ajog.2006.08.021

- [4] Bilge, S. S., Akyuz, B., Agri, A. E. & Ozlem, M. (2017). Rational drug therapy education in clinical phase carried out by task-based learning. *Indian J Pharmacol*, 49(1), 102-109. doi: 10.4103/0253-7613.201009
- [5] Brock, J., Allen, V., Kieser, K., & Langlois, S. (2010). Family history screening: use of the three generation pedigree in clinical practice. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada*, 32(7), 663-672. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34570-4
- [6] Carver, T., Cunningham, A. P., Babb de Villiers, C., Lee, A., Hartley, S., Tischkowitz, M., et al. (2018). Pedigreejs: a web-based graphical pedigree editor. *Bioinformatics*, 34(6), 1069–1071. doi: 10.1093/bioinformatics/btx705
- [7] Korf, B. (2002). Integration of genetics into clinical teaching in medical school education. *Genetics In Medicine*, 4(6), 33-38. doi: 10.1097/00125817-200211001-00007
- [8] McGovern, M., Johnston, M., Brown, K., Zinberg, R., & Cohen, D. (2006). Use of standardized patients in undergraduate medical genetics education. *Teaching And Learning In Medicine*, 18(3), 203-207. doi: 10.1207/s15328015tlm1803_3
- [9] Okuda, Y., Bryson, E., DeMaria, S., Jacobson, L., Quinones, J., Shen, B., & Levine, A. (2009). The utility of simulation in medical education: what is the evidence? *Mount Sinai Journal Of Medicine: A Journal Of Translational And Personalized Medicine*, 76(4), 330-343. doi: 10.1002/msj.20127
- [10] Spencer, J., & Jordan, R. (1999). Learner centred approaches in medical education. *BMJ*, 318(7193), 1280-1283. doi: 10.1136/bmj.318.7193.1280
- [11] Sullivan, G., & Artino, A. (2013). Analyzing and interpreting data from likert-type scales. *Journal Of Graduate Medical Education*, 5(4), 541-542. doi: 10.4300/jgme-5-4-18
- [12] Tekian, A., & Taylor, D. (2017). Master's degrees: Meeting the standards for medical and health professions education. *Medical Teacher*, 39(9), 906-913. doi: 10.1080/0142159x.2017.1324621
- [13] Wang, C., Sen, A., Ruffin, M., Nease, D., Gramling, R., & Acheson, L., et al. (2012). Family history assessment: impact on disease risk perceptions. *American Journal Of Preventive Medicine*, 43(4), 392-398. doi: 10.1016/j.amepre.2012.06.013



Інформована згода в педіатричній практиці: проблеми українського законодавства та перспективи їх вирішення

М. А. Аніщенко*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – розглянути правове регулювання інформованої згоди в педіатричній практиці, виявити проблеми правового регулювання названих суспільних відносин, окреслити перспективи їх вирішення.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження є чинні нормативно-правові акти та нормативні документи, що регламентують інститут інформованої згоди в педіатричній практиці. У роботі використовували системно-аналітичний і структурно-функціональний методи, метод інформаційного пошуку, узагальнення.

Результати. Інститут інформованої згоди в педіатричній практиці складається з двох підінститутів: правового регулювання права на отримання повної та об'єктивної інформації про стан свого здоров'я (про стан здоров'я своєї неповнолітньої чи малолітньої дитини або підопічного), надання згоди на медичне втручання щодо себе (щодо своєї неповнолітньої чи малолітньої дитини або підопічного). Інститут інформованої згоди має певні проблеми правового регулювання, котрі включають певні невідповідності наведеної загальної концепції конкретних норм, що регулюють процес надання інформованої згоди неповнолітніми. Крім того, однією з важливих проблем регламентації аналізованого інституту є його архаїка, невідповідність потребам суспільства та рівню суспільного та науково-технічного розвитку.

Висновки. Для удосконалення правового регулювання інформованої згоди необхідно усунути всі виявлені невідповідності правової регламентації цього інституту. Також необхідно активно впроваджувати досягнення сучасної діджиталізації у процес отримання або надання інформованої згоди в педіатричній практиці.

Информированное согласие в педиатрической практике: проблемы украинского законодательства и перспективы их решения

М. А. Анищенко

Цель работы – рассмотреть правовое регулирование информированного согласия в педиатрической практике, установить проблемы правового регулирования указанных общественных отношений, определить перспективы их решения.

Материалы и методы. Материал исследования – действующие нормативно-правовые акты и нормативные документы, регламентирующие институт информированного согласия в педиатрической практике. В работе использовали системно-аналитический и структурно-функциональный методы, метод информационного поиска и обобщения.

Результаты. Институт информированного согласия в педиатрической практике состоит из двух подинститутів: правового регулирования права на получение полной и объективной информации о состоянии своего здоровья (о состоянии здоровья своего несовершеннолетнего или малолетнего ребенка или подопечного), предоставление согласия на медицинское вмешательство в отношении себя (своего несовершеннолетнего или малолетнего ребенка или подопечного). Институт информированного согласия имеет определенные проблемы правового регулирования, которые включают некоторые несоответствия приведенной общей концепции конкретных норм, регулирующих процесс предоставления информированного согласия несовершеннолетними. Кроме того, одной из важных проблем регламентации анализируемого института является его архаика, несоответствие потребностям общества и уровню общественного и научно-технического развития.

Выводы. Для усовершенствования правового регулирования информированного согласия необходимо устранить все отмеченные несоответствия правовой регламентации этого института. Также необходимо активно внедрять достижения современной диджитализации в процесс получения или предоставления информированного согласия в педиатрической практике.

Ключевые слова: информированное согласие, педиатрическая практика, предоставление информации о состоянии здоровья.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 379–384

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



[http://pharmed.
zsmu.edu.ua/article/
view/184258](http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184258)

УДК: 614.253.83/.84:616-053.2]:347.122
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184258

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 379–384

Ключові слова: інформована згода, педіатрична практика, надання інформації про стан здоров'я.

*E-mail: AMAkpu@ukr.net

Надійшла до редакції: 02.08.2019 // Після доопрацювання: 27.08.2019 // Прийнято до друку: 06.09.2019

Informed consent in pediatric practice: problems of Ukrainian legislation and prospects for their solution

М. А. Anishchenko

The purpose of the work is to consider the legal regulation of informed consent in pediatric practice, identify the problems of legal regulation of the above social relations, and determine the prospects for their solution.

Materials and methods. The material of the study is the current regulatory legal acts and regulatory documents governing the institution of informed consent in pediatric practice. The work used system-analytical and structural-functional methods, the method of information retrieval and generalization.

Results. The institute of informed consent in pediatric practice consists of two sub-institutes – the legal regulation of the right to receive complete and objective information about the state of one's health (about the state of health of one's minor or minor child or ward) and the provision of consent for medical intervention in relation to herself (her minor or minor child or ward). The institute of informed consent has certain legal regulation problems, which include some inconsistencies of the above general concept of specific rules governing the process of providing informed consent to minors. In addition, one of the important problems of regulating the above institution is its archaic, inadequacy to the needs of society and the level of social and scientific-technical development.

Conclusions. In order to improve the legal regulation of informed consent, it is necessary to eliminate all identified inconsistencies in the legal regulation of this institution. It is also necessary to actively implement the achievements of modern digitalization in the process of obtaining or providing informed consent in pediatric practice.

Key words: informed consent, pediatric practice, provision of health information.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 379–384

Проблеми, що пов'язані з інформованою згодою пацієнта або його законних представників на медичне втручання, відомі і в юридичній, і в медичній науці. Нині багато науковців вивчають ці питання, але, на жаль, названі проблеми досі не вирішені й гостро стоять перед медичними працівниками, які постійно надають медичну допомогу громадянам України. Особливої гостроти набувають питання надання інформованої згоди в педіатричній практиці, оскільки надання медичної допомоги дітям прямо пов'язане з отриманням інформованої згоди їхніх батьків та інших законних представників.

Соціальні та демографічні процеси, що відбуваються в державі, неодмінно впливають на соціальне життя, зокрема і в певних аспектах визначають умови здійснення медичної практики. Значний відтік економічно активного населення в рамках трудової міграції громадян України в інші держави викликає певні труднощі здійснення педіатричної практики відповідно до чинного законодавства. Інформовану згоду на медичне втручання щодо малолітніх осіб мають надавати їхні батьки або інші законні представники (опікуни, піклувальники). Однак таку інформовану згоду батьки надати не можуть через фізичну відсутність. З іншого боку, вони не мають можливості отримати повну інформацію про стан здоров'я своїх дітей через ту саму причину.

Мета роботи

Розглянути правове регулювання інформованої згоди в педіатричній практиці, виявити проблеми правового регулювання названих суспільних відносин, окреслити перспективи їх вирішення.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалом дослідження є чинні нормативно-правові акти та нормативні документи, що регламентують інститут інформованої згоди в педіатричній практиці. У

роботі використовували системно-аналітичний і структурно-функціональний методи, метод інформаційного пошуку та узагальнення.

Результати та їх обговорення

На думку З. Лашкул, Ю. Сізнцової, Я. Фершал методи профілактики, діагностики, лікування застосовуються щодо особи віком від 14 до 18 років за її письмовою згодою та письмовою згодою її батьків або інших законних представників [1].

На думку А. Дворніченко, крім відомчого нормотворення доцільним буде закріплення обов'язковості письмового оформлення згоди на медичне втручання на законодавчому рівні [2].

Ю. Марков та А. Жежер вважають, що позиція автономії педіатричного пацієнта не завжди є реалістичною або юридично прийнятною, отже, батьки або опікуни надають «обґрунтований дозвіл» на діагностику, лікування від імені своєї дитини. Але цілі процесу інформованої згоди (захист і заохочення інтересів охорони здоров'я та залучення пацієнта та/або сім'ї у процес ухвалення рішень щодо охорони здоров'я) є подібними для пацієнтів дитячого віку та для дорослих. Вони ґрунтуються на тих самих етичних принципах благодійності, справедливості й поваги до автономії. У педіатричній допомозі часто маємо розширювати розуміння автономії, що передбачає автономію сімейного підрозділу, що дає змогу поважати як приватність сім'ї в певних межах, так і батьківські повноваження та відповідальність за ухвалення медичних рішень [3].

Концепція інформованої згоди входить до структури принципу автономії пацієнта поряд із такими базисними правами, як право вибору лікаря, методів лікування, закладу охорони здоров'я [4].

Незважаючи на достатній рівень наукової розробки порушеної проблеми, якою займалися С. Стеценко,

В. Стеценко, С. Агієвський, С. Булеца, І. Сенюта, З. Лашкул, Ю. Сізінцева та інші науковці, є низка проблем правового регулювання інформованої згоди в педіатричній практиці, що потребують негайного вирішення як на практичному, так і на науковому та законодавчому рівнях.

Відповідно до ч. 2 ст. 284 Цивільного кодексу України, фізична особа, яка досягла 14 років і яка звернулася за наданням їй медичної допомоги, має право на вибір лікаря та методів лікування відповідно до його рекомендацій [5]. Згідно з ч. 2 ст. 43 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», щодо пацієнта віком до 14 років (малолітнього пацієнта), а також пацієнта, визнаного в установленому законом порядку недієздатним, медичне втручання здійснюється за згодою їхніх законних представників [6].

Форма згоди на медичне втручання ані Цивільним кодексом України, ані Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» не передбачена. Однак наказом Міністерства охорони здоров'я від 14.02.2012 р. № 110 затверджено форму первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення» та інструкцію щодо її заповнення. Зокрема, в названій інструкції зазначається, що форма № 003-6/о заповнюється пацієнтом, який звернувся в заклад охорони здоров'я та дає згоду на здійснення йому діагностики та лікування, у разі необхідності – на оперативне втручання та знеболення. Це здійснюється за присутності лікаря цього закладу охорони здоров'я [7].

Отже, наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2012 р. № 110 уточнює положення Цивільного кодексу України та Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» та фактично визначає письмову форму згоди на медичне втручання.

У таких умовах отримання інформованої згоди на медичне втручання щодо дитини є неможливим за відсутності батьків відповідної дитини поряд із нею через різні причини.

Остаточного не вирішено відповідно до чинного законодавства залишається питання, ким саме надається згода на медичне втручання щодо дитини, яку відібрали в батьків або осіб, яких їх замінюють за рішенням органу опіки та піклування, у випадках, коли виникла безпосередня загроза життю або здоров'ю дитини. Така сама проблема – і щодо інших дітей, які фактично є сиротами або позбавленими батьківського піклування, але юридично ще не отримали відповідний статус.

З одного боку, такі діти часто потребують медичної допомоги, але батьки не звертаються за медичною допомогою, натомість у лікувальний заклад таких дітей здебільшого доставляють соціальні служби. З іншого боку, в подібних випадках такі батьки ще не позбавлені батьківських прав, але через низький рівень соціальної відповідальності не мають бажання взагалі звертатися в заклади охорони здоров'я, навіть якщо їхні діти потребують кваліфікованої медичної допомоги.

У таких випадках медичні працівники опиняються перед дилемою: якщо вони нададуть медичну допомогу дитині без інформованої згоди її батьків, то порушать чинне законодавство, а якщо не нададуть медичну допомогу, то можуть поставити життя та здоров'я дитини в небезпечне становище.

Можливість такого вилучення дитини за рішенням органу опіки та піклування визначено пунктом 8 Порядку провадження органами опіки та піклування діяльності, що пов'язана з захистом прав дитини, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.09.2008 р. № 866 [8].

Саме в період негайного відбирання дитини в батьків за рішенням органу опіки та піклування і до моменту винесення рішення суду щодо позбавлення батьків такої дитини батьківських прав або відбирання дитини в матері, батька без позбавлення батьківських прав, утворюється ситуація відсутності суб'єкта, який мав би право надати згоду на медичне втручання щодо певної дитини. Адже таку дитину в батьків відібрано, а піклувальника не визначено.

Ця обставина знаходить підтвердження в нормативному визначенні правової дефініції «дитина, позбавлена батьківського піклування». Так, відповідно до ст. 1 Закону України «Про охорону дитинства», діти, позбавлені батьківського піклування, – діти, які залишилися без піклування батьків у зв'язку з позбавленням їх батьківських прав, відбиранням у батьків без позбавлення батьківських прав, визнанням батьків безвісно зниклими або недієздатними, оголошенням їх померлими, а також у зв'язку з відбуванням покарання в місцях позбавлення волі та перебуванням їх під вартою на час слідства, розшуком органами Національної поліції, пов'язаним із відсутністю відомостей про їхнє місцеперебування, у зв'язку з тривалою хворобою батьків, що перешкоджає їм виконувати свої батьківські обов'язки; а також діти, розлучені із сім'єю, підкинуті діти, діти, батьки яких невідомі, діти, від яких відмовились батьки, діти, батьки яких не виконують своїх батьківських обов'язків із причин, які неможливо з'ясувати у зв'язку з перебуванням батьків на тимчасово окупованій території України або в районах проведення антитерористичної операції, здійснення заходів із забезпечення національної безпеки та оборони, відсічі та стримування збройної агресії Російської Федерації в Донецькій і Луганській областях, та безпритульні діти [9].

Відповідно до статей 58 і 59 Цивільного кодексу України, опіка встановлюється над малолітніми особами, які є сиротами або позбавлені батьківського піклування, а піклування встановлюється над неповнолітніми особами, які є сиротами або позбавлені батьківського піклування. Відповідно до ст. 65 Цивільного кодексу України, до встановлення опіки або піклування та призначення опікуна чи піклувальника опіку або піклування над фізичною особою здійснює відповідний орган опіки та піклування [5].

Отже, чинним законодавством не врегульовано, ким саме здійснюється опіка та піклування щодо дітей, які

ще не отримали статус дітей-сиріт або дітей, які позбавлені піклування, адже саме над такою категорією дітей має встановлюватися опіка та піклування. До отримання відповідного статусу дитина також може потребувати лікування, однак законодавство не визначає суб'єкт, який має право надати інформовану згоду на медичне втручання щодо такої дитини.

Питання щодо набуття дітьми статусу дітей-сиріт і дітей, які позбавлені батьківського піклування (а також позбавлення такого статусу), врегульовано в пунктах 21–30 Порядку провадження органами опіки та піклування діяльності, пов'язаної із захистом прав дитини, що затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 24.09.2008 р. № 866. Наприклад, набуття статусу дитини, яка позбавлена батьківського піклування, охоплює безліч підстав: підкинуті діти, батьки яких невідомі, покинуті в пологовому будинку, іншому закладі охорони здоров'я або яких відмовилися забрати з цих закладів батьки, інші родичі тощо [8].

Якщо говорити про економічно активне населення, що перебуває на заробітках за кордоном, то вирішення такого питання можна здійснити через оформлення довіреності щодо делегування повноважень законного представника дитини в закладах охорони здоров'я з наданням відповідного обсягу повноважень, зокрема отримувати повну інформацію про стан здоров'я дитини та підписувати інформовану згоду на медичне втручання щодо цієї дитини. Таку довіреність можна укласти, підписати, нотаріально завіривати як на території України, так і за кордоном.

Якщо довіреність складена й завірена на території іноземної держави, необхідно її апостилювати за вимогами Конвенції, що скасовує вимогу легалізації іноземних офіційних документів (Гаазька конвенція від 05.10.1961 р.) (крім випадків, якщо таке апостилювання не потрібне за міжнародними договорами), перекласти та нотаріально засвідчити переклад [10].

Вважаємо за необхідне законодавчо визначити процедуру надання згоди на медичне втручання за допомогою телекомунікаційного відеозв'язку з його відеофіксацією, оскільки за наявності відповідних документів у відеорежимі можна ідентифікувати особу батьків.

Але щодо довіреності в описаних ситуаціях серед спеціалістів виникають суперечки щодо правомірності надання довіреностей на право представляти інтереси батьків щодо їхніх неповнолітніх дітей. Не кожен нотаріус в Україні даватиме таку довіреність, хоча прямої заборони законодавство не містить.

Так, Л. Новокрещенова вважає, що законне представництво не передбачає права передоручення повноважень повністю чи частково, тому єдиними представниками дитини є її батьки (усиновлювачі) та частково опікуни (мають деякі обмеження, бо є радше гарантами дотримання прав дитини) [11].

Відповідно до ст. 66 Цивільного кодексу України, якщо над фізичною особою, яка перебуває в навчальному закладі, закладах охорони здоров'я або соціального захисту населення, не встановлено опіку чи піклування

або не призначено опікуна чи піклувальника, опіку або піклування здійснює цей заклад [5].

Однак, що саме законодавець мав на увазі під висловом «фізична особа, яка перебуває в навчальному закладі, закладі охорони здоров'я або закладі соціального захисту населення», у Цивільному кодексі не визначено. Сам термін «перебування» можна визначати по-різному. Якщо його застосувати щодо перебування в закладі охорони здоров'я, то це може бути перебування на профілактичному огляді в лікаря, перебування в амбулаторних закладах охорони здоров'я, а також перебування у стаціонарі.

Відповідь на це питання дає ст. 245 Сімейного кодексу України, яка уточнює положення ст. 66 Цивільного кодексу України. Відповідно до цієї статті, якщо дитина постійно проживає в закладі охорони здоров'я, навчальному або іншому дитячому закладі, функції опікуна та піклувальника щодо неї покладаються на адміністрацію цих закладів [12].

Також залишаються певні питання у випадках, якщо інформована згода підписана одним із батьків дитини, оскільки в наведеному законі є чітке формулювання з приводу відповідної згоди щодо дітей віком до 14 років: «медичне втручання здійснюється за згодою законних представників», а не «одного із законних представників». На думку І. Сенюти, важливо, щоб зміни національного законодавства в частині регламентації участі батьків під час надання медичної допомоги малолітньому пацієнтові була чіткіше нормативно виписана, аби уникнути різнотлумачень. Нормативний акцент має бути в межах презумпції згоди другого з батьків на надання медичної допомоги їхній дитині та, в разі виникнення спору, закріплення чітких алгоритмів його вирішення [13].

На нашу думку, алгоритмом може бути такий порядок розв'язання питання у випадку спору між батьками малолітньої дитини. Той із батьків, хто наполягає на медичному втручанні щодо його малолітньої дитини, має звернутися до медичної ради закладу охорони здоров'я, яка розглядає таке звернення та ухвалює відповідне рішення. Введення запропонованого порядку потребує відповідних змін Цивільного кодексу України, Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Таких змін потребує і Положення про медичну раду закладу охорони здоров'я, що затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.02.2016 р. № 69 [14].

Такий порядок запропонували для захисту законних інтересів дитини і передусім її життя та здоров'я. Адже, якщо дитина дійсно потребує лікування, однак не може його отримати через суб'єктивну думку одного з батьків, держава має дбати про таку дитину, створюючи усі належні умови, в тому числі правові, для отримання необхідної медичної допомоги. Медична рада закладу охорони здоров'я, на нашу думку, має достатньо кваліфікованих спеціалістів, які здатні ухвалити виважене та правильне рішення. Вважаємо, що слід надати медичній раді право не тільки ухвалювати рішення за результатами вивчення наявних медичних документів, але і правами

щодо призначення додаткових діагностичних процедур, за результатами яких уже ухвалювати остаточне рішення щодо необхідності медичного втручання.

Проблемою залишається певний алогізм правового регулювання інституту інформованої згоди осіб віком від 14 до 18 років. За чинним законодавством, згоду на медичне втручання може давати фізична особа з 14 років, а право на отримання повної інформації про стан свого здоров'я фізична особа має тільки з 18 років. Водночас відмовитися від лікування фізична особа має лише з повноліття (за Цивільним кодексом України) [5] або з моменту повної цивільної дієздатності (відповідно до Закону України «Основи законодавства про охорону здоров'я») [6].

Аби розв'язати суперечність цього питання, вважаємо, необхідно забезпечити чітку законодавчу регламентацію інституту інформованої згоди фізичних осіб віком від 14 до 18 років. За нашим переконанням, цілком логічним нормативним урегулюванням порушеного питання було б встановлення саме 18-річного віку для отримання права надати згоду на медичне втручання. Таке положення усуває дисонанс описаної колізії правових норм і встановлює логічний підхід до правового регулювання інформованої згоди дітей: право на повну інформацію про стан здоров'я, право на інформовану згоду та право на відмову від медичного втручання – з 18 років.

Однак бувають випадки, коли батьки дитини самі є неповнолітніми. У такій ситуації запропонована схема не діятиме, адже неповнолітні батьки не матимуть права на повну інформацію про стан здоров'я, а право на відмову від лікування буде колізійним. У таких умовах нормальне лікування педіатричного пацієнта буде заведено у глухий кут. Тому нововведеннями в законодавства мають бути норми, що передбачатимуть право на отримання повної інформації про стан здоров'я, право на надання згоди та право на відмову від медичного втручання з моменту настання повної цивільної дієздатності.

Інший блок правових проблем інформованої згоди в педіатричній практиці пов'язаний із проблемами отримання повної та об'єктивної інформації щодо стану здоров'я дитини. Засобами телефонного зв'язку таку інформацію, за чинним законодавством, надавати не можна, адже лікар чи лікувальний заклад телефоном не може ідентифікувати особу, яка запитує інформацію.

Законодавством прямо не передбачено надання інформації щодо стану здоров'я засобами відеозв'язку, що дають змогу ідентифікувати особу. Тому для спрощення процедури та узгодження її з технічними можливостями сьогодення необхідно прямо передбачити законом таку можливість.

Висновки

1. Проблеми правового регулювання інформованої згоди в педіатричній практиці в Україні мають певні передумови, що спричинені такими загальносоціальними проблемами, як масова трудова міграція, сирітство,

асоціальний спосіб життя певної частини дорослого населення, збройні конфлікти тощо. Правові проблеми інформованої згоди за змістом поділяють на два блоки: проблеми надання згоди на медичне втручання та проблеми отримання повної та об'єктивної інформації про стан здоров'я педіатричного пацієнта.

2. До основних правових проблем інформованої згоди в педіатричній практиці належать такі проблеми: відсутність суб'єкта надання інформованої згоди на медичне втручання щодо дітей, які фактично є сиротами або позбавленими батьківського піклування, але юридично не отримали відповідний статус; юридична презумпція згоди другого з батьків на надання медичної допомоги їхній дитині; колізійність правових норм, що встановлюють юридичний факт, з настанням якого в суб'єкта виникає право надання інформованої згоди на медичне втручання або відмови від такого; неможливість законного отримання оперативної інформації про стан здоров'я дитини її представниками.

3. Пропонуємо шляхи розв'язання порушених проблем через зміни відповідних нормативно-правових актів: надати право на інформовану згоду на медичне втручання щодо дітей, які фактично є сиротами або позбавленими батьківського піклування, але юридично не отримали відповідний статус, органам опіки та піклування; у випадку спору батьків щодо надання інформованої згоди на медичне втручання або відмови від такого, питання вирішується медичною радою закладу охорони здоров'я; закріпити право фізичної особи з повною цивільною дієздатністю отримувати повну інформацію про стан здоров'я, надавати згоду на медичне втручання та відмовлятися від такого щодо своєї дитини; законодавчо встановити можливість отримувати інформацію про стан здоров'я, надавати інформовану згоду та відмовлятися від медичного втручання засобами відеозв'язку з відповідною фіксацією таких подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Анищенко М. А., канд. юрид. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Анищенко М. А., канд. юрид. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Anishchenko M. A., PhD, Associated Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Лашкул З. В., Сізінцева Ю. Ю., Фершал Я. Ю. Інформована згода: поняття, мета та значення у процесі реалізації прав та обов'язків медичних працівників і пацієнтів : нав. посіб. Запоріжжя, 2013. 192 с.

- [2] Дворніченко А. С. Згода пацієнта на медичне втручання: проблеми правової регламентації та шляхи їх вирішення. *Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія Юридичні науки*. 2014. Вип. 6-2. Т. 3. С. 15-19.
- [3] Марков Ю. І., Жежер А. О. Інформована згода в клінічній практиці. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 2(97). С. 143-149. doi: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161656
- [4] Аніщенко М. А. Принцип автономії пацієнта: проблеми правової регламентації в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 2(27). С. 225-229. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134008
- [5] Цивільний кодекс України : Кодекс України від 16.01.2003 р. № 435-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/435-15>
- [6] Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- [7] Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування : наказ МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12>
- [8] Питання діяльності органів опіки та піклування, пов'язаної із захистом прав дитини : Постанова Кабінету Міністрів України від 24.09.2008 р. № 866. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/866-2008-%D0%BF>
- [9] Про охорону дитинства : Закон України від 26.04.2001 р. № 2402-III. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2402-14>
- [10] Конвенція, що скасовує вимогу легалізації іноземних офіційних документів : Гаазька конвенція від 05.10.1961 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_082
- [11] Новокрещенова Л. Представництво інтересів дитини. URL: <http://www.bershad.ua/news/official/femida/39286.html>
- [12] Сімейний кодекс України : Кодекс України від 10.01.2002 р. № 2947-III. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14>
- [13] Сенюта І. Я. Юридична презумпція згоди другого з батьків на надання медичної допомоги їхній дитині. *Проблеми захисту суб'єктів правовідносин у сфері охорони здоров'я в контексті медичної реформи* : збірник матеріалів науково-практичного круглого столу, м. Запоріжжя, 25 травня 2018 р. За заг. ред. Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2018. С. 37-41.
- [14] Про організацію клініко-експертної оцінки якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування : наказ МОЗ України від 05.02.2016 р. № 69. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0285-16>
- [15] *cine*, 2(97), 143-149. doi: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161656 [in Ukrainian].
- [16] Anishchenko, M. A. (2018). Pryntsyp avtonomii patsiienta: problemy pravovoi rehlementatsii v Ukraini [Principle of patient's autonomy: problems of legal regulation in Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11, 2(27). 225-229. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134008 [in Ukrainian].
- [17] (2003). *Tsyvilnyi kodeks Ukrainy vid 16.01.2003 roku №435-IV*. [Civil Code of Ukraine from January 16, 2003 №435-IV]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/435-15> [in Ukrainian].
- [18] (1992). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia: Zakon Ukrainy vid 19.11.1992 roku №2801-XII*. [Fundamentals of Ukrainian healthcare legislation: Law of Ukraine from November 19, 1992 №2801-XII]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12> [in Ukrainian].
- [19] (2012). *Pro zatverdzhennia form pervynnoi oblikovoi dokumentatsii ta Instruktii shchodo yikh zapovnennia, shcho vykorystovuiutsia u zakladyakh okhorony zdorovia nezalezno vid formy vlasnosti ta pidporiadkuvannia: nakaz MOZ Ukrainy vid 14.02.2012 roku №110*. [On approving forms primary accounting records and instructions for their completion, which are used in healthcare institutions regardless of ownership and subordination: order of the Ministry of Health of Ukraine from February 14, 2012 №110]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12> [in Ukrainian].
- [20] (2008). *Pytannia diialnosti orhaniv opiky ta pikluвання, poviazanoi iz zakhystom prav dytyny: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 24.09.2008 roku №866*. [Issues of activity of guardianship and custody agencies with regard to protecting rights of children: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from September 24, 2008 №866]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/866-2008-%D0%BF> [in Ukrainian].
- [21] (2001). *Pro okhoronu dytynstva: Zakon Ukrainy vid 26.04.2001 roku №2402-III*. [On protection of childhood: Law of Ukraine from April 26, 2001 №2402-III]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2402-14> [in Ukrainian].
- [22] (1961). *Konventsia, shcho skasovuje vymogu lehalizatsii inozemnykh ofitsiinykh dokumentiv: Haazka konventsia vid 05.10.1961 roku*. [Convention abolishing requirement of legalizing foreign official documents: The Hague convention from October 05, 1961]. Retrieved from https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_082 [in Ukrainian].
- [23] Novokreshchenova, L. *Predstavnytstvo interesiv dytyny* [Representing interests of children]. Retrieved from <http://www.bershad.ua/news/official/femida/39286.html> [in Ukrainian].
- [24] (2002). *Simeinyi kodeks Ukrainy vid 10.02.2002 roku №2947-III*. [The family code of Ukraine from February 10, 2002 №2947-III]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14> [in Ukrainian].
- [25] Seniuta, I. Ya. (2018). Yurydychna prezumptsiia zhody druhoho z batkiv na nadannia medychnoi dopomohy yikhonii dytyni. [Legal presumption of consent of the second parent to provide medical assistance to their child]. *Problemy zakhystu subiektiv pravovidnosyn u sferi okhorony zdorovia v konteksti medychnoi reformy*. Abstracts of Papers of the scientific and practical round table, Yu.M. Kolesnyka (Ed.), (pp. 37-41). Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [26] (2016). *Pro orhanizatsiiu kliniko-ekspertnoi otsinky yakosti nadannia medychnoi dopomohy ta medychnoho obsluhovuvannia: nakaz MOZ Ukrainy vid 05.02.2016 roku №69*. [On organization of clinical and expert assessment of quality of care and healthcare delivery: order of the Ministry of Health of Ukraine from February 05, 2016 №69]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0285-16> [in Ukrainian].

References

- [1] Lashkul, Z. V., Sizintsova, Yu. Yu., & Fershal, Ya. Yu. (2013). *Informovana zghoda: poniattia, meta ta znachennia u protsesi realizatsii prav ta oboviazkiv medychnykh pratsivnykiv i patsientiv* [Informed consent: concepts, purpose, and meanings in process of implementing rights and responsibilities of healthcare workers and patients]. Navchalnyi posibnyk. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Dvornichenko, A. S. (2014). Zghoda patsiienta na medychne vtruchannia: problemy pravovoi rehlementatsii ta shliakhy yikh vyrishennia [Patient's consent to medical intervention: problems of legal regulation and solutions]. *Naukovyi visnyk Khersonskoho derzhavnoho universytetu. Seriya Yurydychni nauky*, 3(6-2), 15-19. [in Ukrainian].
- [3] Markov, Yu. I., Zhezhher, A. O. (2019). Informovana zghoda v klinichnii praktitsi [Informed consent in clinical practice]. *Emergency Medi-*



Вітаємо з 80-річчям професора кафедри органічної і біоорганічної хімії

**Прийменка Бориса Олександровича,
життєвий шлях якого пов'язаний зі становленням
і розбудовою Запорізького державного медичного
університету як наукового, педагогічного закладу
нашого краю.**

Народився Борис Олександрович 9 вересня 1939 року в м. Синельникове. У 1963 р. закінчив Запорізький фармацевтичний інститут. Трудову діяльність розпочав із посади завідувача аптеки в Запоріжжі. Його життєвий шлях тісно пов'язаний із Запорізьким державним медичним інститутом (університетом): 1965 р. – асистент кафедри органічної хімії, 1974 р. – старший викладач, згодом – доцент, а з 1975 р. – завідувач кафедри органічної хімії. У 1971 р. Борис Олександрович захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за темою: «Синтези та перетворення у ряді похідних 2-аміноімідазолу» за фахом 02.00.03, а в 1983 р. – дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук за темою: «Анелювані імідазольні системи, їх реакційна здатність і біологічна активність» за фахом 15.00.02. У 1985 р. Б. О. Прийменку надано звання професора на кафедрі органічної хімії. Майже 40 років, обіймаючи посади завідувача і професора кафедри органічної і біоорганічної хімії, він щедро віддає життєвий досвід і професійні знання справі підготовки висококваліфікованих фахівців для наукової, практичної фармації та медицини.

Основні наукові роботи присвячені створенню біологічно активних сполук у ряді імідазолу та його конденсованих систем. Б. О. Прийменко розробив методи синтезу ряду циклічних імідазольних систем, вивчив їхні фізико-хімічні властивості, дослідив низку залежностей біологічної активності від структури синтезованих сполук.

Борис Олександрович Прийменко брав безпосередню участь у створенні двох лікарських препаратів, є автором понад 520 друкованих робіт, зокрема 150 авторських свідоцтв і патентів на методи отримання, вивчення біологічної активності вперше синтезованих сполук. Підготував 3 докторів і 16 кандидатів наук.

Б. О. Прийменко був членом спеціалізованої вченої ради Українського державного хіміко-технологічного університету (Д 08.078.03) із захисту кандидатських і докторських дисертацій за спеціальностями: 02.00.03 – органічна хімія, 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук (хімічні сполуки); 05.17.06 – технологія полімерних та композиційних матеріалів (технічні науки); членом спеціалізованої ради з захисту кандидатських і докторських дисертацій при Запорізькому державному медичному університеті.

Борис Олександрович – активний громадський діяч, учений, педагог, організатор, звитязна праця якого неодноразово вшановувалась університетом і державою. Нагороджений знаками «Відмінник охорони здоров'я СРСР», «Винахідник СРСР», «За відмінні успіхи у праці в галузі вищої освіти СРСР», грамотами Міністерства охорони здоров'я України. У 1996 р. обраний дійсним членом Нью-Йоркської академії наук.

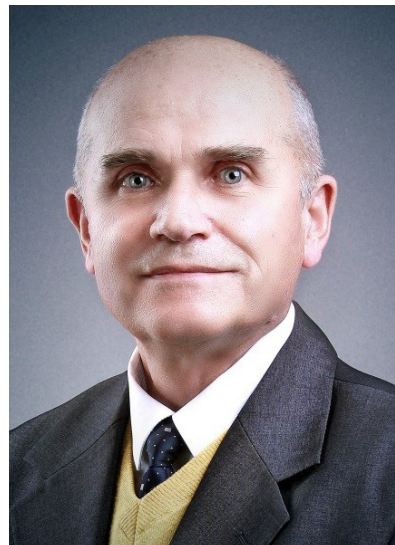
Ректорат Запорізького державного медичного університету, науково-педагогічна громадськість, колектив і студенти, друзі та учні щиро вітають ученого, талановитого педагога, знаного організатора, патріота фармації, порядного сім'янина, життя якого є яскравим прикладом відданого служіння інтересам освіти, науки, здоров'я людей, інтересам держави.

Бажаємо Вам, шановний Борисе Олександровичу, міцного здоров'я, творчої наснаги, дякуємо за багаторічну працю та вагомий внесок у розвиток фармації та медицини нашої країни. Нехай кожен день Вашого життя наповнюється щастям, любов'ю, а праця на благо людей приносить тільки радість і задоволення.

*Ректорат Запорізького державного медичного університету,
деканат, профспілкова організація,
колектив кафедри органічної і біоорганічної хімії*

**1 вересня 2019 року виповнилося
80 років з дня народження
доцента кафедри фармакогнозії, фармакології
та ботаніки**

Корнієвського Юрія Івановича



За 80 років особистого зростання Юрій Іванович отримав великий досвід не тільки у сфері науки, але й щодо виховання молодого покоління.

За 50 років сумлінної праці в Запорізькому державному медичному університеті Ви здобули авторитет компетентного та досвідченого фахівця, мудрого вихователя. Ваші знання та досвід – дуже важливі для підготовки майбутніх фахівців.

Увесь Ваш життєвий шлях – приклад сумлінного та професійного ставлення до службових і громадських обов'язків.

Високий професіоналізм, порядність, бажання творити добро завжди супроводжують Вас у житті.

Ваше життя є прикладом сумлінного служіння Вітчизні, відданості навчальному закладу, відповідальності, наполегливості.

Складовими Вашого авторитету та успіху є працездатність, освіченість, компетентність. Кожен, хто хоч раз мав нагоду працювати чи спілкуватися з Вами, оцінили доброту, справедливість та щирість Вашої душі.

Результати фармакогностичних досліджень узагальнені в друкованих роботах: «Валериана – корень життя», «Валерианотерапія нервно-психических болезней», «Цілюща Хортиця», «Зелена аптека», «Ліки Хортиці», «Фітотерапія в урології», «Фітотерапія в акушерстві та гінекології»; «Фітотерапія в практиці сімейного лікаря»; «Фітотерапія в онкології»; «Фітокосметологія»; «Фітотерапія в кардіології»; «Фітотерапія інсомнії»; «Вітаміни в рослинному світі»; у монографії «Валеріана лікарська».

У Ваш ювілейний рік, коли оцінюється зроблене, бажаємо здоров'я, прихильності долі, розуміння, підтримки від колег, друзів, хай Вас завжди зігрівають люблячі серця рідних.

Нехай людська шана буде щирою подякою за людяність, доброту та віддану працю, а Господь подарує Вам віру, силу та довгі роки життя.

*Щоб спокій і мир панували в родині,
Щоб щастя всміхалося при кожній годині!
Нехай оминають Вас болі й тривоги,
Хай стелиться довга життєва дорога,
Хай легко працюється, гарно живеться,
Все вміється, множиться і удається!*

*Здоров'я міцного, щастя без краю,
Усього найкращого ми Вам бажаєм!
Хай радість приносить Вам кожна година,
Від горя хоронить молитва свята,
Щасливою буде життєва стежина
Для Вас і родини на довгі літа.*

*Чуйна людина, по-батьківськи людяна...
Посмішка щира завжди Вам личила...
Знайте, що ми вас любили і любимо
І до століття здоров'я вам зичимо!*

**Колектив кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки
Запорізького державного медичного університету.**