

# Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



Том 15, № 1(38), січень – квітень 2022 р.

<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Науково-практичний журнал  
Запорізького державного медичного університету

ISSN (print): 2306-8094  
ISSN (online): 2409-2932

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

Атестований як наукове фахове видання України категорії «Б»,  
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
доктора філософії, доктора та кандидата наук

Галузі знань – біологія (09), охорона здоров'я (22)  
Спеціальності: фармація, промислова фармація – 226,  
медицина – 222 (Наказ МОН України № 1301 від 15.10.2019 р.);  
біологія – 91 (Наказ МОН України № 409 від 17.03.2020 р.);  
фізична терапія, ерготерапія – 227 (Наказ МОН України № 886  
від 02.07.2020 р.)

Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних.  
Електронні копії опублікованих статей передаються  
до Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського  
для вільного доступу в режимі on-Line

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.  
Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ,  
протокол № 7 від 27.01.2022 р. Підписано до друку 09.02.2022 р.

## Редакція:

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

## Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медичний університет,  
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035



[med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)



<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

## 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 –

канд. хім. наук Ю. В. Карпенко

## Редакційна колегія

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)  
проф. І. Ф. Беленічев (Запоріжжя)  
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)  
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)  
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)  
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)  
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)  
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)  
чл.-кор. НАМН України,  
проф. Б. С. Зіменковський (Львів)  
д-р фарм. наук Д. Г. Іванченко (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)  
проф. В. М. Одинцова (Запоріжжя)  
д-р мед. наук Дженнаро Пагано (Неаполь, Італія)  
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)  
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)  
проф. Е. Л. Тарасевичус (Каунас, Литовська  
Республіка)  
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)  
проф. Клара Шертаєва (Шимкент,  
Республіка Казахстан)

Scientific Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical University. ISSN (print): 2306-8094, ISSN (online): 2409-2932

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice (established in April 1997) is an peer reviewed journal, which publishes original research work that felicitates scientific knowledge in Pharmaceutical Sciences and is published 3 times a year. License Creative Commons

**Indexing:** National Library of Ukraine named after V. I. Vernadsky, Ulrich's Periodicals Directory (USA), WorldCat (USA), ISSN (France), Google Scholar, Index Copernicus (Poland), BASE - Bielefeld Academic Search Engine (Germany), PILA – Publishers International Linking Association, Inc, CROSSREF (USA), getCITED (USA), UIF (Universal Impact Factor), DRJI (Sweden), JournalTOCs (UK), DOAJ (Directory of Open Access Journals), CiteFactor (USA/Canada), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD) (France), SIS (Scientific Indexing Services) (USA), Hinari (India), Vrije Universiteit Brussel, EuroPub Database (UK)

**Editorial office:** Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE. **E-mail:** [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)

#### **Editor-in-Chief**

O. I. Panasenko  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

#### **Deputy Editor-in-Chief**

A. H. Kaplaushenko  
(Zaporizhzhia, Ukraine),  
S. Ya. Dotsenko  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

#### **Executive secretary**

Yu. V. Karpenko  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

#### **Editorial Board**

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. Hladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
D. H. Ivanchenko (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)  
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)  
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)  
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)  
E. L. Tarasevichus (Kaunas, Lithuania)  
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)  
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

### **Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. Том 15, № 1(38)**

Научно-практический журнал Запорожского государственного медицинского университета. Издаётся с апреля 1997 года.

Периодичность выхода – один раз в 4 месяца. Свидетельство о регистрации КВ № 21498-11298ПР от 04.08.2015 г. Подписной индекс – 86298.

Аттестован как научное профессиональное издание Украины категории «Б», в котором публикуются результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора философии, доктора и кандидата наук. Статьи рецензируются по процедуре Double-blind. Лицензия Creative Commons.

Электронные копии опубликованных научных статей передаются в Национальную библиотеку Украины имени В. И. Вернадского для свободного доступа в режиме on-Line. Журнал включён в Ulrich's Periodicals Directory (США), WorldCat (США), ISSN (Франция), Google Scholar, Index Copernicus (Польша), BASE - Bielefeld Academic Search Engine (ФРГ), PILA – Publishers International Linking Association, Inc, CROSSREF (США), getCITED (США), UIF, DRJI (Швеция), JournalTOCs (Великобритания), DOAJ, CiteFactor (США/Канада), ROAD (Франция), SIS (США), Hinari (Индия), Vrije Universiteit Brussel, EuroPub Database (Великобритания) и другие международные наукометрические базы данных, электронные библиотеки и каталоги

**Адрес редакции и издателя:** ЗГМУ, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69035. **E-mail:** [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)

#### **Главный редактор –**

проф. А. И. Панасенко  
(Запорожье)

#### **Заместители**

##### **главного редактора –**

проф. А. Г. Каплаушенко  
проф. С. Я. Доценко  
(Запорожье)

#### **Ответственный секретарь –**

канд. хим. наук  
Ю. В. Карпенко  
(Запорожье)

#### **Редакционная коллегия**

проф. Е. В. Александрова (Запорожье)  
проф. И. Ф. Беленичев (Запорожье)  
проф. И. В. Бушуева (Запорожье)  
проф. С. А. Васюк (Запорожье)  
проф. В. А. Визир (Запорожье)  
проф. О. В. Ганчева (Запорожье)  
проф. В. В. Гладышев (Запорожье)  
проф. А. М. Дашевский (Берлин, ФРГ)  
проф. Л. В. Деримедведь (Харьков)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Б. С. Зименковский  
(Львов)  
д-р фарм. наук Д. Г. Иванченко (Запорожье)  
проф. С. И. Коваленко (Запорожье)

проф. М. Ю. Колесник (Запорожье)  
проф. А. В. Мазулин (Запорожье)  
проф. И. А. Мазур (Запорожье)  
проф. Е. Л. Михалюк (Запорожье)  
д-р фарм. наук Игорь Муха (Вроцлав, Польша)  
академик НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины,  
проф. А. С. Никоненко (Запорожье)  
проф. В. Н. Одинцова (Запорожье)  
д-р мед. наук Женнаро Пагано (Неаполь, Италия)  
проф. З. Б. Сакипова (Алматы, Казахстан)  
проф. В. Д. Сыволап (Запорожье)  
проф. Э. Л. Тарасевичус (Каунас, Литва)  
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфис, США)  
проф. Клара Шертаева (Шымкент, Казахстан)



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5** *Гетероциклізація на основі N-(R-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів: функціоналізовані азоли та їхня протимікробна активність*  
Холодняк О. В., Шубіна Ю. В., Коваленко С. І.
- 13** *Озонування 4-амінотолуолу як новий метод синтезу 4-амінобензальдегіду – напівпродукту для одержання протитуберкульозних засобів*  
Галстян А. Г., Бушуєв А. С., Василенко Є. Ю.
- 19** *Валідація йодометричної методики кількісного визначення амоксициліну в субстанції та лікарському препараті*  
Сердюкова Ю. Ю., Колісник О. В., Томаровська Т. О., Полуян С. М., Шовкова З. В., Погосян О. Г.
- 25** *Виявлення атомоксетину та його метаболітів у сечі за допомогою тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії*  
Карпушина С. А., Баярка С. В., Томаровська Т. О.
- 31** *Хромато-мас-спектрометричне дослідження настойки валеріани з різними екстрагентами*  
Одинцова В. М., Корнієвська В. Г., Панченко С. В., Корнієвський Ю. І., Кокітко В. І.
- 40** *Аналіз фармацевтичного ринку дістичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю*  
Маслов О. Ю., Колісник С. В., Комісаренко М. А., Полуян С. М., Голік М. Ю., Томаровська Т. О.
- 46** *Дослідження методом ГХ-МС компонентного складу екстракту *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»*  
Стешенко Я. М., Мазупін О. В.
- 52** *Розробка промислової технології рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого*  
Симоненко Н. А., Шпичак О. С.
- 59** *Динаміка вмісту TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  в сироватці крові у взаємозв'язку з маркерним профілем хворих на гострий гепатит В при різному ступені тяжкості перебігу хвороби*  
Хелемендик А. Б.
- 67** *Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом*  
Білай С. І.
- 72** *Маркетингові дослідження вітчизняного ринку антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів для застосування в дерматології*  
Зарічна Т. П., Британова Т. С., Райкова Т. С.
- 80** *Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних лікарських засобів в Україні*  
Савич А. О., Павлюк Б. В.
- 86** *Вивчення вподобань споживачів процедур апаратної косметології*  
Демченко В. О., Ткаченко Н. О., Червоненко Н. М., Демченко В. О.

## ОГЛЯДИ

- 93** *Клініко-патогенетичні аспекти формування, ранньої діагностики та корекції кардіоренальних порушень при гіпертонічній хворобі на тлі порушень пуринового обміну*  
Дудко О. В.
- 102** *Аналіз біологічних властивостей 1,2,4-тріазолемісних сполук*  
Хільковець А. В., Парченко В. В.
- 107** *Біологічні особливості нових похідних 1,2,4-тріазолу*  
Оглобліна М. В.

**ORIGINAL RESEARCH**

- 5** ***Heterocyclizations based on N-(R-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides: functionalized azoles and their antimicrobial activity***  
Kholodniak O. V., Shubina Yu. V., Kovalenko S. I.
- 13** ***Ozonation of 4-aminotoluene as a new method of synthesis of 4-aminobenzaldehyde – an intermediate for the production of anti-tuberculosis drugs***  
Halstian A. H., Bushuiev A. S., Vasylenko Ye. Yu.
- 19** ***Validation of Amoxicillin iodometric procedure in quantitative analysis of pure substance and medical preparation***  
Serdiukova Yu. Yu., Kolisnyk O. V., Tomarovska T. O., Poluian S. M., Shovkova Z. V., Pohosian O. H.
- 25** ***Detection of atomoxetine and its metabolites in the urine by thin-layer chromatography and mass spectrometry***  
Karpushyna S. A., Baiurka S. V., Tomarovska T. O.
- 31** ***Chromato-mass spectrometric study of valerian infusion with various extractants***  
Odyntsova V. M., Korniiivska V. H., Panchenko S. V., Korniiivskiy Yu. I., Kokitko V. I.
- 40** ***Analysis of pharmaceutical market of dietary supplements with green tea leaves extract***  
Maslov O. Yu., Kolisnyk S. V., Komisarenko M. A., Poluian S. M., Holik M. Yu., Tomarovska T. O.
- 46** ***Study by GC-MS method of Thymus x citriodorus (Pers.) Schreb. var. “Silver Queen” extracts component composition***  
Steshenko Ya. M., Mazulin O. V.
- 52** ***Development of industrial technology of plant substance of cultivated parsnip herb thick extract***  
Symonenko N. A., Shpychak O. S.
- 59** ***Dynamics of TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  content in blood serum in connection with the marker profile of patients with acute hepatitis B at different degrees of severity of the disease***  
Khelemendyk A. B.
- 67** ***Assessment of the quality of life indicators in patients with urate nephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome***  
Bilai S. I.
- 72** ***Marketing research of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology***  
Zarichna T. P., Brytanova T. S., Raikova T. S.
- 80** ***Marketing analysis of the pharmaceutical market of antidiabetic drugs in Ukraine***  
Savych A. O., Pavliuk B. V.
- 86** ***A study of preferences of instrumental cosmetology consumers***  
Demchenko V. O., Tkachenko N. O., Chervonenko N. M., Demchenko V. O.

**REVIEW**

- 93** ***Clinical and pathogenetic aspects of formation, early diagnosis, and medicated correction of cardiorenal disorders in men with hypertension against the background of purine metabolism disturbance***  
Dudko O. V.
- 102** ***Analysis of biological properties of 1,2,4-triazole-containing compounds (literature review)***  
Khilkovets A. V., Parchenko V. V.
- 107** ***Biological features of new 1,2,4-triazole derivatives (a literature review)***  
Ohloblina M. V.



# Heterocyclizations based on *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides: functionalized azoles and their antimicrobial activity

O. V. Kholodniak<sup>ID</sup>\*A-D, Yu. V. Shubina<sup>ID</sup>A,C, S. I. Kovalenko<sup>ID</sup>E,F

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Synthesis and structural modification of azoles remains an important area of medical chemistry and allows to obtain new compounds with a wide range of biological activity. Among the significant number of azoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles attract special attention, among which are known drugs, larvicides, insecticides, growth regulators, etc. Even though heterocyclizations of functionally substituted hydrazines for their synthesis are well studied, *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides, and nowadays, remain reagents with undiscovered potential. Moreover, the introduction of lipophilic “pharmacophore” fragments (cycloalkanes) in the structure of 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles is a promising direction for their modification. That should provide additional intermolecular interactions with enzymes and may lead to enhancement or alteration of the biological activity vector. Thus, the synthesis of new derivatives of this class of compounds and the study of their antibacterial properties remains an urgent problem of medical and organic chemistry.

**Aim.** To investigate the heterocyclization of *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides, to establish the structure and antibacterial activity of the synthesized compounds.

**Materials and methods.** Methods of organic synthesis, physical and physical-chemical methods of analysis of organic compounds (NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy, chromato-mass spectrometry, elemental analysis). The antimicrobial activity of the synthesized compounds was studied according to the generally accepted method for standard strains of microorganisms and fungi.

**Results.** The peculiarities of heterocyclization of *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides have been studied and the factors influencing this reaction have been elucidated. It was shown that these compounds under the conditions of the heterocyclization reaction in concentrated mineral acids form 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles. The intermediate undergoes additional hydrolysis by cleavage of the cycloalkancarboxyl fragment. Alternative methods for the synthesis of 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles were proposed. For the first time, the original 4-cycloalkancarboxyl-3-(amino-,phenyloxo-(thio)methyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones were synthesized by prolonged heating of the corresponding disubstituted thiosemicarbazides. It was not possible to extend this reaction to other diacylthiosemicarbazides, the latter undergo heterocyclization in the presence of sodium hydroxide with the formation of the known 5-*R*-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. <sup>1</sup>H NMR spectra were studied, analyzed, and regularities of splitting of characteristic protons in functionalized azoles were established. Conducted microbiological screening was showed that 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles, 4-cycloalkancarboxyl-3-(amino-,phenyloxo-(thio)methyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones and 5-*R*-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione were less effective antibacterial and antifungal agents (MIC 100–200 μg/ml) compared with *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides (MIC 3.125–200 μg/ml).

**Conclusions.** It was found that *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides, depending on the conditions of heterocyclization form 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles, 3-(phenyloxo-(thio)methyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones or 5-*R*-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. It was established that synthesized azoles were shown less effective antimicrobial and antifungal activity in comparison with *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides.

**Key words:** *N*-(acylhydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides, heterocyclization, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles, antimicrobial activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 5–12**

## Гетероциклізація на основі *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів: функціоналізовані азолі та їхня протимікробна активність

О. В. Холодняк, Ю. В. Шубіна, С. І. Коваленко

Синтез і структурна модифікація азолів залишається актуальним напрямом медичної хімії та дає можливість отримати нові сполуки з широким спектром біологічної активності. Серед чималої кількості азолів особливу увагу привертають 1,3,4-тіадіазолі та 1,2,4-тріазолі,

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252037>

UDC 547.77:615.31:615.281.9.015.11  
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252037](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252037)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 5–12**

**Key words:** *N*-(acylhydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkancarboxamides, heterocyclization, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles, antimicrobial activity

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

Received: 10.01.2022 // Revised: 18.01.2022 // Accepted: 25.01.2022



серед них – відомі лікарські засоби, ларвіциди, інсектициди, рiстрегулятори тощо. Незважаючи на те, що гетероциклізація функціональних заміщених гідразину для їхнього синтезу добре досліджені, *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбокаміди і сьогодні залишаються реагентами з нерозкритим потенціалом. Ба більше, введення ліпофільних «фармакофорних» фрагментів (циклоалкани) у структуру 1,3,4-тіадіазолів та 1,2,4-тріазолів – перспективний напрям їхньої модифікації, забезпечуватиме додаткові міжмолекулярні взаємодії з ензимами і, можливо, призводитиме до посилення або зміни вектора біологічної активності. Отже, синтез нових похідних цього класу сполук і вивчення їхніх антибактеріальних властивостей залишається актуальною проблемою медичної та органічної хімії.

**Мета роботи** – дослідити гетероциклізацію *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів, встановити структуру та антибактеріальну активність синтезованих сполук.

**Матеріали та методи.** Методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз). Протимікробну активність синтезованих сполук досліджували згідно з загальноприйнятим методом до стандартних штамів мікроорганізмів і грибків.

**Результати.** Дослідили особливості гетероциклізації *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів і з'ясували фактори, що впливають на цю реакцію. Показано, що зазначені сполуки за умов реакції гетероциклізації в концентрованих мінеральних кислотах утворюють 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, тобто проміжний інтермедіат зазнає додаткового гідролізу з відщепленням циклоалканкарбоксильного фрагмента. Запропоновані альтернативні методи синтезу 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазолів. Уперше синтезували оригінальні 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-,фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони тривалим нагріванням відповідних дизаміщених тіосемікарбазидів. Розширити цю реакцію на інші діацилтіосемікарбазиди не вдалося, останні зазнають гетероциклізації у присутності натрій гідроксиду з утворенням відомих 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Досліджені та проаналізовані <sup>1</sup>H ЯМР-спектри, встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у функціоналізованих азолов. Мікробіологічний скринінг показав, що 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-,фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони та 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон є менш ефективними антибактеріальними та протигрибковими агентами (MIC 100–200 мкг/мл) порівняно з *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідами (MIC 3.125–200 мкг/мл).

**Висновки.** Встановили, що *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбокаміди залежно від умов проведення гетероциклізації утворюють 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, 3-(фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони або 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони. Показали, що синтезовані азолов – менш ефективні протимікробні та протигрибкові агенти порівняно з *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідами.

**Ключові слова:** *N*-(ацилгідразин-1-карбонотіол)циклоалкан-карбоксаміди, гетероциклізація, 1,3,4-тіадіазоли, 1,2,4-тріазоли, протимікробна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 5–12**

## Гетероциклізація на основі *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів: функціоналізовані азолов і їх протимікробна активність

Е. В. Холодняк, Ю. В. Шубина, С. І. Коваленко

Синтез і структурна модифікація азолов остається актуальним напрямом медичної хімії і дозволяє отримувати нові сполуки з широким спектром біологічної активності. Серед значительного числа азолов особливу увагу викликають 1,3,4-тіадіазоли і 1,2,4-тріазоли, серед яких відомі лікарські засоби, ларвіциди, інсектициди, рiстрегулятори і т. д. Незважаючи на те, що гетероциклізація функціональних заміщених гідразинів для їхнього синтезу добре досліджені, *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбокаміди і тепер остаються реагентами з нерозкритим потенціалом. Крім цього, введення ліпофільних «фармакофорних» фрагментів (циклоалкани) у структуру 1,3,4-тіадіазолів та 1,2,4-тріазолів являється перспективним напрямом їхньої модифікації, забезпечить додаткові міжмолекулярні взаємодії з ензимами і, можливо, призведе до посилення або зміни вектора біологічної активності. Отже, синтез нових похідних цього класу сполук і вивчення їхніх антибактеріальних властивостей остається актуальною проблемою медичної та органічної хімії.

**Цель работы** – исследовать гетероциклізацію *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів, установити структуру і антибактеріальну активність синтезованих сполук.

**Матеріали и методи.** Методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз). Протимікробну активність синтезованих сполук досліджували згідно з загальноприйнятим методом до стандартних штамів мікроорганізмів і грибків.

**Результати.** Исследованы особенности гетероциклізації *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів і виявлені фактори, впливаючі на дану реакцію. Показано, що зазначені сполуки за умов реакції гетероциклізації в концентрованих мінеральних кислотах утворюють 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, тобто проміжний інтермедіат зазнає додаткового гідролізу з відщепленням циклоалканкарбоксильного фрагмента. Предложено альтернативні методи синтезу 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазолів. Вперше синтезували оригінальні 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-,фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони тривалим нагріванням відповідних дизаміщених тіосемікарбазидів. Розширити цю реакцію на інші діацилтіосемікарбазиди не вдалося, останні зазнають гетероциклізації у присутності натрій гідроксиду з утворенням відомих 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Исследованы і проаналізовані <sup>1</sup>H ЯМР-спектри, установлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у функціоналізованих азолов. Проведений мікробіологічний скринінг показав, що 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-,фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони і 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон являються менш ефективними антибактеріальними та протигрибковими агентами (MIC 100–200 мкг/мл) по порівнянню з *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідами (MIC 3.125–200 мкг/мл).

**Выводы.** Установлено, що *N*-(*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксаміди, в залежності від умов проведення гетероциклізації, утворюють 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, 3-(фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони або 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони.

гидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы. Показано, что синтезированные азолы – менее эффективные противомикробные и противогрибковые агенты по сравнению с *N*-(*R*-гидразин-1-карбонотиоил)циклоалканкарбоксамидами.

**Ключевые слова:** *N*-(ацилгидразин-1-карбонотиоил)циклоалканкарбоксамиды, гетероциклизация, 1,3,4-тиадиазолы, 1,2,4-триазолы, противомикробная активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 5–12**

Azoles and their substitutes are one of the most important and well-known classes of heterocyclic compounds, which are widely represented in various natural objects and medicines [1–15]. Methods for the synthesis of azoles and their substitutes are diverse, but usually, the basis of their synthesis is the cyclization of functionally substituted hydrazine (mono- and diacylhydrazines, thiosemicarbazides, thiocarbazides, dithiocarbazates, thioacylhydrazines, dithioureas, etc.) or their interaction with cyclization reagents (phenacyl halides, chloroacetates, acid chlorides, isocyanates, isothiocyanates, dialkyl but-2-endiulates, chloroacetonitriles, bases, etc.) [1–14].

Diverse and high biologically active azoles have given them the status of “privileged” and pharmacologically attractive compounds. These heterocycles are characterized by anti-inflammatory, analgesic, antiepileptic, diuretic, antimicrobial, antiviral, antitumor, antituberculous, and many other types of activity [5–15]. However, at this stage, the synthesis and modification of azoles remains an important area of medical chemistry and allows to obtain of new compounds with a wide range of pharmacological activity. Moreover, the original *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides still remain reagents with undiscovered potential for the synthesis of functionalized azoles with lipophilic “pharmacophore” fragments (cycloalkanes), and their introduction will undoubtedly provide additional interactions with enzymes and may increase or alter the vector of biological activity.

## Aim

Therefore, the aim of this work is to study the heterocyclization reactions of *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides and to establish the structure and study the antimicrobial activity of the synthesized compounds.

## Materials and methods

The melting point of the compounds was determined by the capillary method on the device “Mettler Toledo MR 50”. Determination of the elemental composition of the compounds was performed on an elemental analyzer “ELEMENTAR Vario EL cube”. The components on the thermal conductivity detector (TCD) were quantified. The error rate was  $\pm 0.3$  %. IR spectra were recorded on a Bruker Alpha spectrophotometer in the range of 7500–400  $\text{cm}^{-1}$ , using an ATR prefix (direct injection).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra was on a nuclear magnetic resonance spectrophotometer “Mercury 500”, solvent DMSO- $d_6$ , internal standard – TMS. Chromato-mass spectra were obtained on a high-performance liquid chromatography “Agilent 1100 Series”, equipped with

diode-matrix and mass-selective detector “Agilent LC/MSD SL”. Ionization method – chemical ionization at atmospheric pressure (APCI). Ionization mode – simultaneous scanning of positive and negative ions in the mass range of 80–1000  $m/z$ .

Synthetic studies were conducted according to general approaches to the search for potential biologically active substances, using reagents from Merck (Darmstadt, Germany), Sigma-Aldrich (Missouri, USA) and Enamine (Kyiv, Ukraine). Substituted *N*-(acylhydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides (1.1–1.14) for the synthetic part of the work were obtained by known methods with constants that correspond to the literature [16–18].

### Methods for the synthesis of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-amines (2.1–2.6)

**Method A.** To the 0.01 mol of *N*-(acylhydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides (1.1–1.7) 5 ml of conc. sulfuric or phosphoric acids were added and kept at a temperature of 80 °C for 8 hours. Then the mixture was cooled, poured into water, neutralized by potassium acetate. The formed precipitates were filtered off. Crystallized from DMF.

**Method B.** 0.01 Mol of the corresponding cycloalkanecarboxylic acid (3.1–3.6) and 0.91 g (0.01 mol) of thiosemicarbazide were placed in a flat-bottomed flask, then 5 ml of conc. sulfuric or phosphate acids were added, mixed, and kept at a temperature of 80 °C for 8 hours. Then the mixture was cooled, poured into water, neutralized. The formed precipitates were filtered off. Crystallized from DMF.

**5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.1).** Yield: 41.2 % (Method A), 61.3 % (Method B); m.p. 219–221 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.12 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.32 (qu,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Cpr H-1), 1.13–0.74 (m, 4H, Cpr H-2 $_{\text{eq}}$ , 3 $_{\text{eq}}$ , 2 $_{\text{ax}}$ , 3 $_{\text{ax}}$ ); LC-MS,  $m/z = 142$  (M+H); Calculated for:  $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ : C, 42.53; H, 5.00; N, 29.76; S, 22.71; Found: C, 42.57; H, 5.04; N, 29.81; S, 22.74.

**5-Cyclopentyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.2).** Yield: 44.3 % (Method A); 60.8 % (Method B); m.p. 232–235 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.97 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.25 (qu,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Cpe H-1), 2.04–1.97 (m, 2H, Cpe H-5 $_{\text{eq}}$ , 2 $_{\text{eq}}$ ), 1.68–1.59 (m, 6H, Cpe 5 $_{\text{ax}}$ , 2 $_{\text{ax}}$ , 3 $_{\text{eq}}$ , 4 $_{\text{eq}}$ , H-3 $_{\text{ax}}$ , 4 $_{\text{ax}}$ ); LC-MS,  $m/z = 170$  (M+H); Calculated for:  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ : C, 49.68; H, 6.55; N, 24.83; S, 18.94; Found: C, 49.71; H, 6.59; N, 24.79; S, 18.93.

**5-((Phenylthio)methyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.3).** Yield: 24.5 % (Method A); 56.6 % (Method B); m.p. 146–148 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.27 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.20 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ph H-4), 6.93 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.34 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{SPh}$ ); Calculated for:  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{S}_2$ : C, 48.41; H, 4.06; N, 18.82; S, 28.71; Found: C, 48.47; H, 4.09; N, 18.84; S, 28.74.

**5-(Pyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.4).** Yield: 21.8 % (Method A); 59.3 % (Method B); m.p. 15–154 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 5.2, 2H, Py H-2, 6), 7.71 (d, *J* = 5.2, 2H, Py H-3, 5), 6.97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); LC-MS, *m/z* = 179 (M+H); Calculated for: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S; C, 47.18; H, 3.39; N, 31.44; S, 17.99; Found: C, 47.21; H, 3.43; N, 31.48; S, 18.03.

**1,3,4-thiadiazole-2,5-diamine (2.5).** Yield: 26.9 % (Method A); m.p. 201–203 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.83 (s, 4H, NH<sub>2</sub>); LC-MS, *m/z* = 117 (M+H); Calculated for: C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S; C, 20.68; H, 3.47; N, 48.24; S, 27.60; Found: C, 20.70; H, 3.49; N, 48.28; S, 27.63.

**5-Cyclobutyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.5).** Yield: 41.2 % (Method B); m.p. 21–221 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.00 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.67 (qu, *J* = 8.3 Hz, 1H, Cbu H-1), 2.36–2.28 (m, 2H, Cbu H-4<sub>eq</sub>, 2<sub>eq</sub>), 2.20–2.16 (m, 2H, Cbu 2<sub>ax</sub>, 4<sub>ax</sub>), 1.97–1.83 (m, 2H, Cbu H-3<sub>eq</sub>, 3<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 156 (M+H); Calculated for: C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S; C, 46.43; H, 5.84; N, 27.07; S, 20.65; Found: C, 46.45; H, 5.89; N, 27.11; S, 20.77.

**5-Cyclohexyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.6).** Yield: 70.3 % (Method B); m.p. 24–244 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.82 (qu, *J* = 7.9 Hz, 1H, Cy H-1), 1.95–1.92 (m, 2H, Cy H-6<sub>eq</sub>, 2<sub>eq</sub>), 1.79–1.68 (m, 3H, Cy H-3<sub>eq</sub>, 5<sub>eq</sub>, 6<sub>ax</sub>), 1.49–1.11 (m, 5H, Cy H-2<sub>ax</sub>, 3<sub>ax</sub>, 5<sub>ax</sub>, 4<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 184 (M+H); Calculated for: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S; C, 52.43; H, 7.15; N, 22.93; S, 17.49; Found: C, 52.44; H, 7.19; N, 22.98; S, 17.52.

**Method for the synthesis of 4-cycloalkanecarbonyl-3-R-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazole-5-thiones (4.1–4.4).** 0.01 Mol of the corresponding *N*-(2-(phenyloxy-(phenylthio)acetyl)hydrazine-1-carboxyl) cycloalkanecarboxamides (1.4, 1.6, 1.10, 1.11) and 2-((cyclopropanecarbonyl)carbamothioyl)hydrazine-1-carboxamide (1.8) were refluxed in *n*-butanol for up to 8 hours. The mixture was poured into water, the formed precipitate was filtered off, dried, and crystallized from ethanol.

**4-Cyclobutanecarbonyl-3-phenoxyethyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-5-thione (4.1).** Yield: 35.4 %; m.p. 190–192 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.43 (s, 1H, NH), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4 Ph), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 5.27 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.59–3.43 (m, 1H, Cbu H-1), 2.29–2.05 (m, 4H, Cbu H-4<sub>eq</sub>, 2<sub>eq</sub>, 2<sub>ax</sub>, 4<sub>ax</sub>), 2.05–1.48 (m, 2H, Cbu H-3<sub>eq</sub>, 3<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 290 (M+H); Calculated for: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S; C, 58.11; H, 5.23; N, 14.52; S, 11.08; Found: C, 58.16; H, 5.29; N, 14.54; S, 11.11.

**4-Cyclohexanecarbonyl-3-phenoxyethyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-5-thione (4.2).** Yield: 48.2 %; m.p. 172–174 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.75 (s, 1H, NH), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4 Ph), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 5.19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.63 (qu, 1H, *J* = 8.0 Hz, Cy H-1), 1.91–1.73 (m, 2H, Cy H-6<sub>eq</sub>, 2<sub>eq</sub>), 1.72–1.51 (m, 4H, Cy H-3<sub>eq</sub>, 5<sub>eq</sub>, H-6<sub>ax</sub>, 2<sub>ax</sub>), 1.50–1.44 (m, 4H, Cy 3<sub>ax</sub>, 5<sub>ax</sub>, 4<sub>eq</sub>, 4<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 318 (M+H); Calculated for: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S; C, 60.55; H, 6.03; N, 13.24; S, 10.10; Found: C, 60.62; H, 6.07; N, 13.27; S, 10.13.

**4-Cyclopentanecarbonyl-3-(phenylthio)methyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-5-thione (4.3).** Yield: 54.6 %; m.p. 184–

186 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.64 (s, 1H, NH), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4 Ph), 4.03 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>-), 3.06 (qu, *J* = 8.0 Hz, 1H, Cpe H-1), 1.83–1.47 (m, 8H, Cpe H-5<sub>eq</sub>, 2<sub>eq</sub>, 5<sub>ax</sub>, 2<sub>ax</sub>, 3<sub>eq</sub>, 4<sub>eq</sub>, 3<sub>ax</sub>, 4<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 320 (M+H); Calculated for: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S; C, 56.40; H, 5.36; N, 13.15; S, 20.07; Found: C, 56.46; H, 5.38; N, 13.18; S, 20.12.

**4-Cyclohexanecarbonyl-3-((phenylthio)methyl)-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-5-thione (4.4).** Yield: 58.1 %; m.p. 164–166 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.72 (s, 1H, NH), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4 Ph), 4.09 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>-), 2.48 (qu, 1H, *J* = 8.0 Hz, Cy H-1), 1.84–1.73 (m, 2H, Cy H-6<sub>eq</sub>, 2<sub>eq</sub>), 1.72–1.64 (m, 2H, Cy H-3<sub>eq</sub>, 5<sub>eq</sub>), 1.61–1.51 (m, 4H, Cy H-6<sub>ax</sub>, 2<sub>ax</sub>, 3<sub>ax</sub>, 5<sub>ax</sub>), 1.40–1.19 (m, 2H, Cy 4<sub>eq</sub>, 4<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 334 (M+H); Calculated for: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S; C, 57.63; H, 5.74; N, 12.60; S, 19.23; Found: C, 56.46; H, 5.38; N, 13.18; S, 20.12.

**3-Amino-4-cyclopropanecarbonyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-5-thione (4.5).** Yield: 38.7 %; m.p. 143–145 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.93 (s, 1H, NH), 6.40 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 2.48 (qu, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 0.96–0.80 (m, 4H, Cpr H-2<sub>eq</sub>, 3<sub>eq</sub>, 2<sub>ax</sub>, 3<sub>ax</sub>); LC-MS, *m/z* = 185 (M+H); Calculated for: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>OS; C, 39.12; H, 4.38; N, 30.41; S, 17.40; Found: C, 39.17; H, 4.42; N, 30.43; S, 17.45.

**Method for the synthesis of 5-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones (5.1–5.4).** 0.01 Mol of the corresponding diacylthioisemicarbazides (1.7, 1.10–1.14) and 10 ml of 1 M sodium hydroxide solution were added to the flask. The mixture was refluxed for 2 hours until complete dissolution of the precipitate, then it was cooled, neutralized with hydrochloric acid to pH 4–5. The formed precipitates were filtered off and dried. If necessary, the obtained compounds were further purified by reprecipitation.

**5-((Phenylthio)methyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (5.1).** Yield: 54.8 %; m.p. 96–98 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.28 (s, 1H, 2-NH-), 10.19 (s, 1H, 4-NH-), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2,6 PhS-), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-3,5 PhS-), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4 PhS-), 3.76 (s, 2H, PhSCH<sub>2</sub>-); LC-MS, *m/z* = 224 (M+H); Calculated for: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; C, 48.41; H, 4.06; N, 18.82; S, 28.71; Found: C, 48.42; H, 4.08; N, 18.84; S, 28.76.

**5-Phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (5.2).** Yield: 76.3 %; m.p. 13–134 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 (br.s., 1H, 2-NH-), 9.31 (s, 1H, 4-NH-), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4 Ph), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3,5 Ph); LC-MS, *m/z* = 178 (M+H); Calculated for: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S; C, 54.22; H, 3.98; N, 23.71; S, 18.09; Found: C, 54.24; H, 4.03; N, 23.73; S, 18.11.

**5-(Furan-2-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (5.3).** Yield: 67.8 %; m.p. 158–160 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H, 4-NH-), 7.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, furyl H-5), 7.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, furyl H-3), 6.50 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, furyl H-4); LC-MS, *m/z* = 168 (M+H); Calculated for: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS; C, 43.11; H, 3.01; N, 25.13; S, 19.18; Found: C, 43.12; H, 3.02; N, 25.17; S, 19.21.



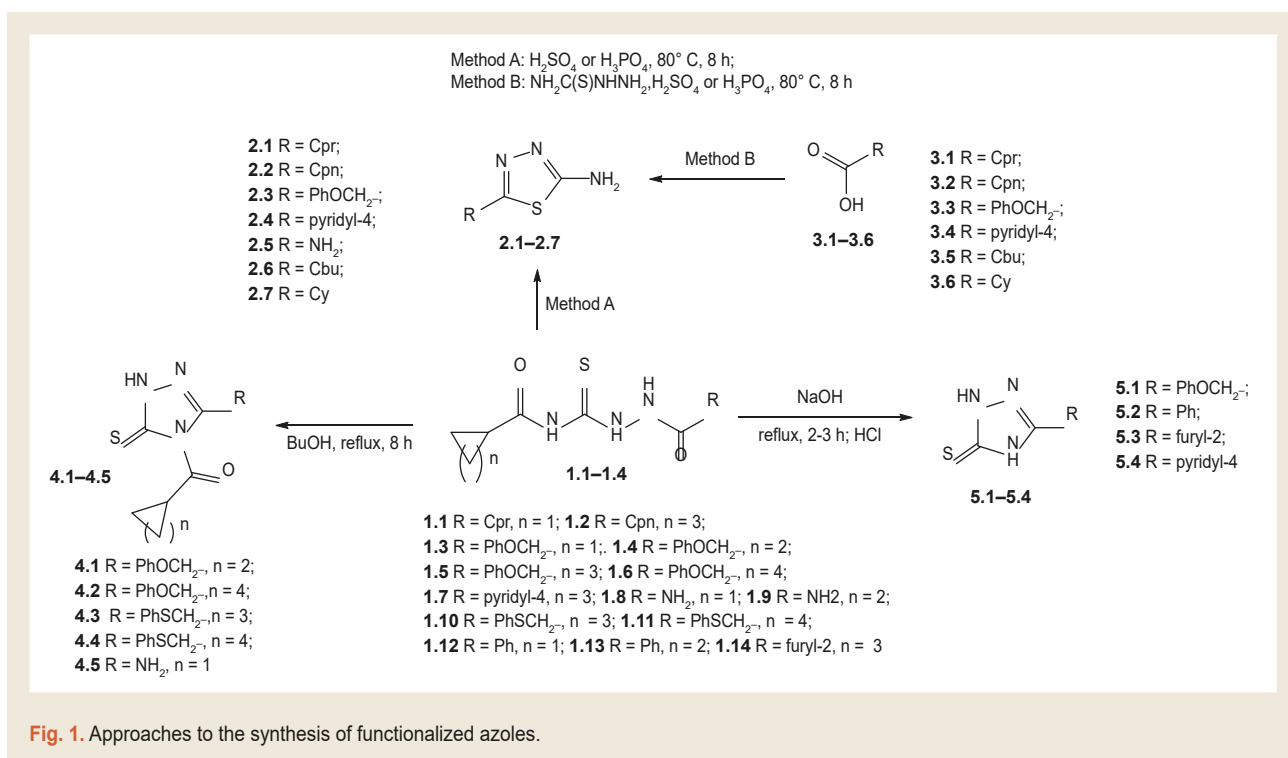


Fig. 1. Approaches to the synthesis of functionalized azoles.

### 5-(Pyridin-4-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (5.4).

Yield: 81.0 %; m.p. 162–164 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DM-SO}-d_6$ )  $\delta$  9.31 (s, 1H, 4-NH-), 8.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-3,5 Py), 7.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-2,6 Py); LC-MS,  $m/z = 168$  (M+H); Calculated for:  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$ : C, 47.18; H, 3.39; N, 31.44; S, 17.99; Found: C, 47.21; H, 3.43; N, 31.49; S, 18.03.

**Antimicrobial test.** The sensitivity of the microorganisms to the synthesized compounds was evaluated according to the described methods [19]. The assay was conducted on Mueller-Hinton agar by two-fold serial dilution of the compound in 1 ml. After which, 0.1 ml of microbial seeding (106 cells/ml) was added. Minimal inhibition concentration of the compound was determined by the absence of visual growth in the test tube with a minimal concentration of the substance. Minimal bactericide/fungicide concentration was determined by the absence of growth on agar medium after inoculation of the microorganism from the transparent test tubes. DMSO was used as a solvent, initial solution concentration was 1 mg/ml. For preliminary screening of the abovementioned standard test, cultures were used: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, and *C. albicans* ATCC 885-653.

All test strains were received from the bacteriological laboratory in Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine. Nitrofurantoin ((*E*)-2-((5-nitrofuranyl)methylene)hydrazine-1-carboxamide) and Ketoconazole (1-(4-(4-(2-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one) were used as reference compounds with proved antibacterial/antifungal activity. Additional quality control of the culture media and solvents was conducted by commonly used methods [19].

## Results

Synthesis of substituted 1,3,4-thiadiazoles (**2**) was carried out by heterocyclization of *N*-(acylhydrazine-1-carbamothioyl) cycloalkancarboxamides (**1.1–1.7**) and 2-(cycloalkancarboxyl)carbamothioylhydrazine-1-carboxamides (**1.8, 1.9**) or alternative synthesis by cyclization of carboxylic acids (**3.1–3.6**) with thiosemicarbazide in concentrated mineral acids (Fig. 1).

Synthesis of the series of 4-cycloalkancarboxyl-3-*R*-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones (**4.1–4.5**) was carried out by prolonged refluxing of *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)-cycloalkancarboxamides (**1.4, 1.6, 1.8, 1.10, 1.11**) in butanol (scheme). Heterocyclization of diacylthiosemicarbazides (**1.7, 1.10–1.14**) by the conventional method, namely in the presence of alkalis [11], leads to the formation of known triazole-5-thiones (**5.1–5.4**, Fig. 1).

The results of the microbiological screening were showed (Table 1) that diacylthiosemicarbazides (**1**) in contrast to azoles (**2, 4**, and **5**) had a higher antimicrobial and fungicidal effect. Thus, compounds **1.1, 1.12**, and **1.13** were active against *E. coli* (MIC 3.125–25  $\mu\text{g/ml}$ , MBC 6.2–50  $\mu\text{g/ml}$ ), while azoles (**2, 4**, and **5**) inhibited the growth of this bacterium in MIC 100–200  $\mu\text{g/ml}$ . A similar picture was typical for *S. aureus*, namely compounds **1.1, 1.3, 1.5–1.14** inhibit growth in MIC 6.25–50.0  $\mu\text{g/ml}$ , and azoles **2, 4**, and **5** – in MIC 100–200  $\mu\text{g/ml}$ . Unfortunately, all test compounds had moderate activity against *P. aeruginosa* (MIC 50.0–100.00  $\mu\text{g/ml}$ , MBC 100.0–200.0  $\mu\text{g/ml}$ ). High rates of fungicidal activity of diacylthiosemicarbazides (**1**), in comparison with azoles (**2, 4**, and **5**), were also obtained with respect to *C. albicans* (Table 1). Thus, compounds **1** had an inhibitory effect at a concentration of 12–50  $\mu\text{g/ml}$ , and azoles (**2, 4** and **5**) – 100–200  $\mu\text{g/ml}$ .

**Table 1.** Antibacterial and fungicidal activity of synthesized compounds

Compounds	Strains							
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MFC, µg/ml
1.1	3.125	6.25	6.25	12.5	50	100	12.5	12.5
1.3	50	100	25	50	50	100	25	50
1.5	50	100	12.5	25	100	200	25	50
1.6	200	>200	25	100	100	200	50	50
1.7	50	100	50	200	50	100	50	50
1.8	50	100	12.5	25	50	100	50	50
1.9	25	50	12.5	25	50	100	50	50
1.10	100	200	25	100	50	100	25	25
1.11	100	>200	12.5	50	100	200	25	50
1.12	6.25	12.5	6.25	12.5	50	100	25	50
1.13	12.5	25	12.5	25	100	200	25	50
1.14	100	200	25	50	50	100	50	50
Nitrofurural	1.5	–	6.25	–	6.25	–	–	–
Ketoconazole	–	–	–	–	–	–	25	50

For compound **1.4**, **2.1–2.7**, **4.1–4.5**, **5.1–5.4** MIC, MBC and MFC is 100–200 µg/ml against all strains of microorganisms and fungi.

## Discussion

It was shown 5-substituted 2-amino-1,3,4-thiadiazoles (**2.1–2.5**, scheme) by the result of heterocyclization of compounds **1.1–1.8** in concentrated sulfuric or phosphate acids, according to chromato-mass spectra. This heterocyclization was realized by a known mechanism, namely through the nucleophilic attack of the electron pair of the sulfur atom on the carbonyl group of the semicarbazide fragment, followed by dehydration of the resulted intermediate and intramolecular proton migration to form an aromatic system [20]. Unfortunately, the cycloalkane-urea fragment of the molecule was additionally hydrolyzed to form an amino group in the process of cyclization, regardless of its size. In addition, this method is not preparative due to the formation of a significant number of side products, and crystallization leads to final products with low yields (2–30%). It was carried out their counter-synthesis by cyclization of carboxylic acids (**3.1–3.6**) with thiosemicarbazide under these conditions to prove the structure of compounds **2**. The reaction was carried out by the above mentioned mechanism through the stage of formation of intermediate, 2-(cycloalkane-carbonyl) hydrazine-1-carbothioamides, followed by the formation of 5-R-2-amino-1,3,4-thiadiazoles (**2.1–2.7**) with a yield of 41–70% (scheme) [20].

It was also found that diacyl hydrazides with phenoxy- (**1.4**, **1.6**), phenylthio- (**1.10**, **1.11**) acetylhydrazide or semicarbazide (**1.8**) fragments in the molecule undergo spontaneous heterocyclization refluxing prolonged heating in butanol (scheme). However, for compounds with benzoyl- (**1.12**, **1.13**) and heteroyl- (**1.7**, **1.14**) hydrazide fragments, this transformation was not characteristic [11]. It can probably be explained either

by their lower solubility or by the effect on the redistribution of electron density in the molecule (hydrazide-hydrazone tautomerism) and, therefore, a decrease in the electrophilicity of the carbonyl group. It was important that the yield of final products in this reaction is not significant (35–58%).

There is no doubt that the heterocyclization of diacylthiosemicarbazides (**1.7**, **1.1–1.14**) in the presence of alkalis was rate through intermediate 4-cycloalkane-carbonyl-triazole-3-thiones, which under these conditions are hydrolyzed to the target compounds **5** (scheme).

The structure and individuality of synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, chromato-mass, and <sup>1</sup>H NMR spectrometric. A quasimolecular ion [M+1] was registered in the chromato-mass spectra of azoles, which confirms their structure and individuality. <sup>1</sup>H NMR spectra also was indicated their unambiguous formation. Thus, in the <sup>1</sup>H NMR spectra of 5-R-1,3,4-thiadiazol-2-amines (**2**) the two-proton singlet of the amino group was characteristic, which was registered at 7.12–6.83 ppm. Whereas, in the <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds **4**, single-proton singlet of protons at the 1<sup>st</sup> position of the heterocycle were observed, which resonate at 12.75–12.43 ppm. In compound **4.5**, this proton undergoes a significant diamagnetic shift (11.93 ppm) due to the presence of an amino group at the 3<sup>rd</sup> position (positive mesomeric effect). The <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds **5** were also characterized by weak-field singlet protons of the 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> positions of the heterocycle at 13.24–12.28 and 10.19–9.14 ppm, respectively. Significant weak field shifts of these protons in compounds **4** and **5**, clearly indicate their existence in the form of thions. Additionally, signals of axial and equatorial protons of methylene and methine groups of the cycloalkyl

fragment were observed in the  $^1\text{H}$  NMR spectra of compounds **2.1**, **2.2**, **2.6** and **2.7** in a strong magnetic field, the chemical shift of which depends on the conformational stress in the cycle [20]. For example, methine protons resonate as quadruplets with  $J = 7.9\text{--}8.3$  Hz at 2.32 ppm for cyclopropane at 3.67 ppm for cyclobutane at 3.25 ppm for cyclopentane and 2.82 ppm for cyclohexane. A similar cleavage pattern for methine protons of cycloalkyl substituents was also characteristic for compounds **4.4-4.1**, but they undergo a slight diamagnetic shift (up to 0.19 ppm) due to the influence of the carbonyl group. Characteristic shift and proton multiplicity of phenoxy-(phenylthio)-methyl fragments in molecules were also characteristic for compounds **2.3**, **4.1-4.4**, **5.1**. Thus, a two-proton singlet of the methylene group of the  $\text{PhOCH}_2$  fragment at 5.47–5.19 ppm and the  $\text{PhSCH}_2$  group at 4.09–3.76 ppm was observed in the spectra, along with the “classical” set of aromatic proton signals. In addition, there were signals of protons of phenyl, furan, and pyridine fragments of the molecule with characteristic cleavage and chemical shift in the spectra of compounds **2.4**, **5.2-5.4** in the “aromatic” region [21].

SAR analysis showed that structural modification of diacylthiosemicarbazides with the formation of substituted 1,3,4-thiadiazoles or 1,2,4-triazoles leads to loss of antimicrobial and fungicidal activity. More interesting were compounds **1.1** and **1.12**, which inhibit the growth of *S. aureus* in MIC 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and compete with the reference compound Nitrofurantoin (MIC 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) and require further study.

## Conclusions

1. It was found that *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides under the conditions of the heterocyclization reaction in concentrated mineral acids form 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Namely the intermediate was undergone additional hydrolysis with the cleavage of the cycloalkane fragment. Alternative methods of their synthesis were offered.

2. Prolonged refluxing of the corresponding diacylthiosemicarbazides in butanol resulted in the formation of the novel 4-cycloalkanecarbonyl-3-(amino-, phenyloxo-(thio)methyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones. This reaction with diacylthiosemicarbazides was failed because the latter undergo heterocyclization in the presence of sodium hydroxide with the formation of known 5-*R*-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones.

3.  $^1\text{H}$  NMR spectra were studied and patterns of splitting of characteristic protons were established for the synthesized azoles.

4. It was found that 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles, 4-cycloalkanecarbonyl-3-(amino-, phenyloxo-(thio)methyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones and 5-*R*-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones were less effective antimicrobial and antifungal agents compared to *N*-(*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides.

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

## Information about authors:

Kholodniak O. V., PhD, Assistant of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-0518-4262](https://orcid.org/0000-0002-0518-4262)

Shubina Yu. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-7751-4769](https://orcid.org/0000-0002-7751-4769)

Kovalenko S. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. ORCID ID: [0000-0001-8017-9108](https://orcid.org/0000-0001-8017-9108)

## Відомості про авторів:

Холодняк О. В., PhD, асистентка каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шубіна Ю. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Холодняк Е. В., PhD, ассистент каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шубина Ю. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Bedane, K. G., Singh, G. S. (2015). Reactivity and diverse synthetic applications of acyl isothiocyanates. *ARKIVOC*, 206-245. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.052>
- [2] Moharana, A. K., Dash, R. N., & Subudhi, B. B. (2020). Thiosemicarbazides: Updates on Antivirals Strategy. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(20), 2135-2152. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200818212408>
- [3] Metwally, M. A., Bondock, S., El-Azab, H., & Kandeel, E. E. M. (2011). Thiosemicarbazides: Synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, 32(5), 489-519. <https://doi.org/10.1080/17415993.2011.601869>
- [4] Vincent-Rocan, J. F., & Beauchemin, A. M. (2016). N-Isothiocyanates, N-Isothiocyanates and Their Masked/Blocked Derivatives: Synthesis and Reactivity. *Synthesis*, 48(21), 3625-3645. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588066>
- [5] Nora De Souza, M. V. (2005). Synthesis and biological activity of natural thiazoles: An important class of heterocyclic compounds. *Journal of Sulfur Chemistry*, 26(4-5), 429-449. <https://doi.org/10.1080/17415990500322792>
- [6] Jain A. K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., & Agrawal, R. K. (2013). 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities. *Chemical Biology & Drug Design*, 81(5), 557-576. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12125>
- [7] Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M., Yang Y.-H., Zhu H.-L. (2014). 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal Agricultural and Materials Chemistry. *Chemical Reviews*, 114(10), 5572-5610. <https://doi.org/10.1021/cr400131u>
- [8] Sukinah, H. A., & Abdelwahed, R. S. (2020). Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. *Synthetic Communications*, 51(5), 670-700. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1854787>
- [9] Sahiba, N., Sethiya, A., Soni, J., Agarwal, D. K., & Agarwal, S. (2020). Saturated Five-Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. *Topics in Current Chemistry*, 378, 34. <https://doi.org/10.1007/s41061-020-0298-4>
- [10] Sathish Kumar, S., & P. Kavitha, H. (2013). Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40-65. <https://doi.org/10.2174/1570193x11310010004>
- [11] Maddila, S., Pagadala, R., & Jonnalagadda, S. (2013). 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity. *Letters in Organic Chemistry*, 10(10), 693-714. <https://doi.org/10.2174/1570193x11310010004>

- [12] Gümüş, M., Yakan, M., & Koca, İ. (2019). Recent advances of thiazole hybrids in biological applications. *Future Medicinal Chemistry*, 11(15), 1979-1998. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0196>
- [13] Matysiak, J. (2015). Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 15(9), 762-775. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519104057>
- [14] Sahu, J. K., Ganguly, S., & Kaushik, A. (2013). Triazoles: a valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese journal of natural medicines*, 11(5), 456-465. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60084-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60084-9)
- [15] *DrugBank Online* : [database]. <https://go.drugbank.com/drugs>
- [16] Antypenko, L., Meyer, F., Kholodniak, O., Sadykova, Z., Jirásková, T., Trojanova, A., Buhaiova, V., Cao, S., Kovalenko, S., Garbe, L. A., & Steffens, K. G. (2019). Novel acyl thiourea derivatives: Synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like and molecular docking screening. *Archiv der Pharmazie*, 352(2), e1800275. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800275>
- [17] Kholodniak, O. V., Sokolova, K. V., Kovalenko, S. I., & Pidpletnya, O. A. (2020). Directed search for compounds that affect the excretory function of rat kidneys, among new cycloalkylcarbonyl thioureas and thiosemicarbazides derivatives. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, (2), 5-16. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.vi2.11351>
- [18] Kholodniak, O. V., Stavyskyi, V. V., Kazunin, M. S., Bukhtiyarova, N. V., Berest, G. G., Belenichev, I. F., & Kovalenko, S. I. (2021). Design, synthesis and anticonvulsant activity of new Diacylthiosemicarbazides. *Biopolymers and Cell*, 37(2), 125-142. <https://doi.org/10.7124/bc.000A46>
- [19] Clinical and Laboratory Standards Institute. (2006). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, (9th ed) CLSI standard M2-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [20] Barbosa, G. A. D., & de Aguiar, A. P. (2019). Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review. *Revista Virtual de Quimica*, 11(3), 806-848. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190058>
- [21] Baranac-Stojanović, M., & Stojanović, M. (2013). <sup>1</sup>H NMR chemical shifts of cyclopropane and cyclobutane: a theoretical study. *The Journal of organic chemistry*, 78(4), 1504-1507. <https://doi.org/10.1021/jo3025863>
- [22] Breitmaier E. (2002). *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide* (3rd ed). Wiley. <https://doi.org/10.1002/0470853069>





# Озонування 4-амінотолуолу як новий метод синтезу 4-амінобензальдегіду – напівпродукту для одержання протитуберкульозних засобів

А. Г. Галстян<sup>1</sup>, А. С. Бушуєв<sup>2</sup>, Є. Ю. Василенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Київський національний університет технологій та дизайну, Україна, <sup>2</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

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

Солютизон – оригінальний протитуберкульозний препарат, ефективний при стійкості мікобактерій до інших протитуберкульозних засобів, який одержують взаємодією тіосемікарбазону, 4-амінобензальдегіду й оксиметилсульфонату натрію. 4-Амінобензальдегід синтезують шляхом окиснювально-відновного перетворення 4-нітротолуолу за наявності натрій полісульфіду. Реакцію проводять у спирті, що кипить, а 4-амінобензальдегід відділяють після перегонки з паром з виходом 40–50 %. Нині цей метод втрачає промислову значущість, оскільки має низку недоліків: низький вихід продукту, висока температура реакції (80–120 °C), утворення сірковмісних стічних вод. Тому актуальним завданням є розроблення низькотемпературних, екологічно чистих методів одержання 4-амінобензальдегіду.

**Мета роботи** – вивчити кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом для створення нового низькотемпературного, екологічно чистого методу синтезу 4-амінобензальдегіду.

**Матеріали та методи.** Для дослідів застосовували оцтовий ангідрид фірми «Sigma» кваліфікації «х. ч.». 4-Амінотолуол фірми «Сінбіас» – кваліфікації «х. ч.»; використали хроматографічно чисті 4-ацетамідотолуол та його похідні. Ацетати та броміди металів – кваліфікації «х. ч.»; калій бромід кваліфікації «фармакопейний» використовували без додаткового очищення. Безперервний контроль поточної концентрації озону та запис результатів як кінетичної кривої здійснили під час проходження озонівмісного газу через кювету спектрофотометра «СФ-46 ЛОМО» за певної довжини хвилі монохроматичного джерела світла. Результати аналізу фіксували, застосовуючи потенціометр КСП-4, що включений у схему відліку оптичної щільності спектрофотометра. Цей прилад здійснював автоматичну компенсацію фототоку із записом його величини. Шкала потенціометра відградуєвана в одиницях оптичної густини, а перерахунок в абсолютну концентрацію озону в газовій суміші здійснили за рівнянням Ламберта–Бера, використавши коефіцієнти молярної екстинкції. Відносна похибка аналізу – 5–7 %. При довжині оптичного ходу кювети 10 ± 100 мм чутливість спектрофотометра становила ~10<sup>-7</sup> моль·л<sup>-1</sup> озону.

**Результати.** Вивчили кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом. Показано, що розроблена каталітична система Mn(II)-KBr-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Ac<sub>2</sub>O суттєво підвищує глибину, швидкість і селективність окиснення 4-амінотолуолу, й основний продукт реакції – 4-амінобензальдегід у вигляді відповідного бензилідендіацетату з виходом 69,5 %. Активна частка, що відповідає за включення субстрату до окиснення за метильною групою за наявності манган (II) ацетату і калій броміду, – манганбромідний іон-радикал (Mn(II)Br<sup>•</sup>), який є активнішим, ніж Mn (III), і тому швидше ініціює окиснення за метильною групою.

**Висновки.** Розробили каталітичні системи, що дають змогу спрямовувати окиснення озonom переважно за метильною групою 4-амінотолуолу та зупиняти реакцію на різних глибинах окиснення. Виявили, що манган (II) ацетат, який має відносно низький редокс-потенціал, у системі Ac<sub>2</sub>O-ArCH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-O<sub>3</sub> при температурі 20 °C характеризується високою субстратною селективністю в реакціях утворення 4-амінобензильового спирту. Манган (II) ацетат за наявності калій броміду утворює манганбромідний комплекс із підвищеною каталітичною активністю, який за тих же умов сприяє переважному одержанню 4-амінобензальдегіду.

**Ключові слова:** озонування, 4-амінотолуол, 4-ацетамідотолуол, 4-амінобензальдегід, каталізатор, кінетика, окиснення.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 13–18**

## Ozonation of 4-aminotoluene as a new method of synthesis of 4-aminobenzaldehyde – an intermediate for the production of anti-tuberculosis drugs

A. H. Halstian, A. S. Bushuiev, Ye. Yu. Vasilenko

Solutizon is an original anti-TB drug that is effective in resisting mycobacteria to other anti-TB drugs, which is obtained by the interaction of thiosemicarbazone 4-aminobenzaldehyde and sodium oxymethylene sulfonate. 4-Aminobenzaldehyde is synthesized by redox conversion of 4-nitrotoluene in the presence of sodium polysulfide. The reaction is carried out in boiling alcohol, and 4-aminobenzaldehyde is separated after

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/249620>

UDC 615.31:661.124:547.533-304.2

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.249620](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 13–18

Key words: ozonation, aminotoluene, 4-acetamidotoluene, 4-aminobenzaldehyde, catalyst, kinetics, oxidation

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

Received: 29.11.2021 // Revised: 29.12.2021 // Accepted: 12.01.2022

steam distillation with a yield of 40–50 %. However, today this method loses its practical, environmental and economic attractiveness, as it has significant disadvantages – low product yield, high reaction temperature (80–120 °C), the formation of sulfur-containing wastewater. Therefore, the development of low-temperature, environmentally friendly methods for obtaining 4-aminobenzaldehyde is an urgent task.

**The aim of the work** is to study the kinetic features and mechanism of the liquid-phase reaction of ozone with 4-aminotoluene to create a new low-temperature, environmentally friendly method for the synthesis of 4-aminobenzaldehyde.

**Materials and methods.** Sigma acetic anhydride of ch.p. qualification was used for the experiments. 4-Aminotoluene company “Sinbias” qualification “ch.p.”; 4-Acetamidotoluene and its derivatives were used chromatographically pure. Acetates of metals of qualification “ch.p.”, potassium bromide of qualification “pharmacopoeial” were used without additional purification. Continuous control of the current ozone concentration and recording the results in the form of a kinetic curve was carried out when passing ozone-containing gas through the container of the spectrophotometer “SF-46 LOMO” at a certain wavelength of a monochromatic light source. The results of the analysis were recorded using the KSP-4 potentiometer included in the spectrophotometer optical density reference circuit. This device automatically compensated the photocurrent by recording its value. The scale KSP-4 was calibrated in units of optical density, and the conversion into absolute ozone concentration was carried out according to the Lambert-Ber equation using molar extinction coefficients. Relative analysis error  $\leq 5\%$ . At the optical stroke length of the container  $10 \div 100$  mm, the sensitivity of the device was  $\sim 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  ozone.

**Results.** The kinetic features and mechanism of the liquid-phase reaction of ozone with 4-aminotoluene have been studied. It is shown that the developed catalytic system  $\text{Mn(II)-KBr-H}_2\text{SO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$  significantly increases the depth, rate, and selectivity of oxidation of 4-aminotoluene and the main reaction product is 4-aminobenzaldehyde in the form of the corresponding benzylidenediacetate with a yield of 69.5 %. The active particle responsible for the inclusion of the substrate in the oxidation of the methyl group in the presence of manganese (II) acetate and potassium bromide is manganese bromide ion radical ( $\text{Mn(II)Br}^{\cdot}$ ), which is more active than Mn (III) and therefore more high-speed initiates oxidation by the methyl group.

**Conclusions.** Catalytic systems have been developed that allow the oxidation of ozone to be directed mainly to the methyl group of 4-aminotoluene and to stop the reaction at different oxidation depths. It was found that manganese (II) acetate, which has a relatively low redox potential, in the system  $\text{Ac}_2\text{O-ArCH}_3\text{-H}_2\text{SO}_4\text{-O}_3$  at a temperature of 20 °C has a high substrate selectivity in the reactions of formation of 4-aminobenzyl alcohol. Manganese (II) acetate in the presence of potassium bromide forms a manganese bromide complex with increased catalytic activity, which under the same conditions contributes to the predominant production of 4-aminobenzaldehyde.

**Key words:** ozonation, aminotoluene, 4-acetamidotoluene, 4-aminobenzaldehyde, catalyst, kinetics, oxidation.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 13–18**

## Озонирование 4-аминотолуола как новый метод синтеза 4-аминобензальдегида – полупродукта для получения противотуберкулёзных средств

А. Г. Галстян, А. С. Бушуев, Е. Ю. Василенко

Солютизон – оригинальный противотуберкулёзный препарат, эффективный при стойкости микобактерий к другим противотуберкулёжным средствам, получаемый взаимодействием тиосемикарбазона 4-аминобензальдегида и оксиметиленсульфоната натрия. 4-Аминобензальдегид синтезируют путём окислительно-восстановительного превращения 4-нитротолуола в присутствии полисульфида натрия. Реакцию проводят в кипящем спирте, а 4-аминобензальдегид отделяют после перегонки с паром с выходом 40–50 %. Сегодня этот метод теряет практическую, экологическую и экономическую значимость, поскольку имеет существенные недостатки: низкий выход продукта, высокая температура реакции (80–120 °C), образование серосодержащих сточных вод. Поэтому актуальной задачей является разработка низкотемпературных, экологически чистых методов получения 4-аминобензальдегида.

**Цель работы** – изучить кинетические особенности и механизм жидкофазной реакции озона с 4-аминотолуолом для создания нового низкотемпературного, экологически чистого метода синтеза 4-аминобензальдегида.

**Материалы и методы.** Для опытов применяли уксусный ангидрид фирмы «Sigma» квалификации «х. ч.» 4-аминотолуол фирмы «Синбиас» квалификации «х. ч.»; применяли хроматографически чистые 4-ацетиамидотолуол и его производные. Ацетаты металлов квалификации «х. ч.»; калий бромид квалификации «фармакопейный» использовали без дополнительной очистки. Непрерывный контроль текущей концентрации озона и запись результатов в виде кинетической кривой производили при прохождении озонсодержащего газа через кювету спектрофотометра «СФ-46 ЛОМО» при определённой длине волны монохроматического источника света. Результаты анализа фиксировали с использованием потенциометра КСП-4, включённого в схему отсчёта оптической плотности спектрофотометра. Этот прибор осуществлял автоматическую компенсацию фототока с записью его величины. Шкала КСП-4 отградуирована в единицах оптической плотности, а перерасчёт в абсолютную концентрацию озона осуществлен по уравнению Ламберта–Бера с использованием коэффициентов молярной экстинкции. Относительная погрешность анализа –  $\leq 5\%$ . При длине оптического хода кюветы  $10 \div 100$  мм чувствительность прибора составляла  $\sim 10^{-7} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$  озона.

**Результаты.** Изучены кинетические особенности и механизм жидкофазной реакции озона с 4-аминотолуолом. Показано, что разработанная каталитическая система  $\text{Mn(II)-KBr-H}_2\text{SO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$  существенно повышает глубину, скорость и селективность окисления 4-аминотолуола, и основной продукт реакции – 4-аминобензальдегид в виде соответствующего бензильдидиацетата с выходом 69,5 %. Активной частицей, которая отвечает за включение субстрата в окисление по метильной группе в присутствии манган (II) ацетата и калий бромида, является манганбромидный ион-радикал ( $\text{Mn(II)Br}^{\cdot}$ ), который более активен, чем Mn (III), и поэтому с быстрее инициирует окисление по метильной группе.

**Выводы.** Разработаны каталитические системы, позволяющие направлять окисление озоном преимущественно по метильной группе 4-аминотолуола и останавливать реакцию на разных глубинах окисления. Установлено, что манган (II) ацетат, обладающий относительно низким редокс-потенциалом, в системе  $\text{Ac}_2\text{O-ArCH}_3\text{-H}_2\text{SO}_4\text{-O}_3$  при температуре 20 °C обладает высокой субстратной селективностью в реакциях образования 4-аминобензилового спирта. Манган (II) ацетат в присутствии калия бромида образует манганбромидный комплекс с повышенной каталитической активностью, который при тех же условиях способствует преимущественному получению 4-аминобензальдегида.

**Ключевые слова:** озонирование, 4-аминотолуол, 4-ацетиамидотолуол, 4-аминобензальдегид, катализатор, кинетика, окисление.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 13–18**

Солютизон – оригінальний протитуберкульозний препарат, ефективний при стійкості мікобактерій до інших протитуберкульозних засобів [1]. Унаслідок розчинності у воді його використовують як аерозоль під час лікування туберкульозу верхніх дихальних шляхів, бронхів і легень. Його одержують взаємодією тіосемікарбазона 4-амінобензальдегіду й оксиметилсульфонату натрію [1]. 4-Амінобензальдегід синтезують шляхом окиснювально-відновного перетворення 4-нітротолуолу за наявності натрій полісульфіду [2]. Реакцію проводять у спирті, що кипить, а 4-амінобензальдегід відділяють після перегонки з парою з виходом 40–50 %. Нині цей метод втрачає промислову значущість, оскільки має низку недоліків: низький вихід продукту, висока температура реакції (80–120 °С), утворення сірковмісних стічних вод.

Практика наукових досліджень показує, що одним із найперспективніших методів одержання є окиснювальні процеси метилбензенів із залученням озону – алотропної модифікації молекулярного кисню [3]. Описані озонолітичні методи окиснення метилбензенів у рідкій фазі характеризуються високою селективністю за метильною групою, м'якими умовами ведення реакції та спрощеним апаратним оформленням процесів [4,5]. Проте їх здебільшого застосовують тільки для одержання бензойних кислот. Отримати за цих умов як цільові продукти ароматичні спирти й альдегіди, у тому числі 4-амінобензальдегід, неможливо внаслідок їхньої високої реакційної здатності в реакціях з озоном і наявності в бензеновому кільці  $\text{NH}_2$ -групи, коли первинна атака амінотолуолів озоном відбувається за неподіленою парою електронів атому нітрогену з утворенням надалі смолоподібних продуктів невстановленої будови та незначних кількостей нітротолуенів і толухінонів [6].

Тому актуальними є дослідження кінетичних особливостей рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом для створення нового низькотемпературного та екологічно чистого методу синтезу 4-амінобензальдегіду.

## Мета роботи

Вивчити кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом для створення нового низькотемпературного, екологічно чистого методу синтезу 4-амінобензальдегіду.

## Матеріали і методи дослідження

Для дослідів застосовували оцтовий ангідрид фірми «Sigma» кваліфікації «х. ч.». 4-Амінотолуол фірми «Сінбас» – кваліфікації «х. ч.»; застосовували хроматографічно чисті 4-ацетамідотолуол і його похідні. Ацетати та броміди металів – кваліфікації «х. ч.».

Для визначення концентрації озону в газовій фазі використали спектрофотометр «СФ-46 ЛОМО», у вимірювальну камеру якого помістили проточну кювету з кварцовими вікнами. Матеріал кювети – тефлон. Озонівмісний газ проходив через кювету при довжині хвилі 254–256 нм монохроматичного джерела світла. Резуль-

**Таблиця 1.** Коефіцієнти екстинкції при різній довжині хвилі монохроматичного джерела світла

Довжина хвилі монохроматичного джерела світла, нм	Коефіцієнт екстинкції, $\text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	
	[7]	[8]
250	2990	2950
254	3025	3040
255	3025	3035
270	2080	2120
274	1570	1520
280	1120	1125

тати аналізу фіксували на приладі КСП-4, отримували ознограми. Шкала потенціометра відградуєвана в одиницях оптичної густини, а розрахунок концентрації озону в газовій суміші здійснили за рівнянням Ламберта–Бера, використавши коефіцієнти молярної екстинкції (табл. 1).

Відносна похибка аналізу – 5–7 %. При довжині оптичного ходу кювети від 0,01 м до 0,10 м чутливість спектрофотометра становила  $\sim 10^{-7}$  моль  $\cdot$  л $^{-1}$  озону.

Кількісний, якісний склад реакційної маси аналізували методами ГРХ, ІЧ-спектроскопії (ІЧ-Фур'є спектрометр IRTracer-100). Аналіз здійснили на хроматографі ЛХМ-8МД (СРСР), використали колонку (3 м) діаметром 3,5 мм. Носій – «Інертон AW-DMCS», який обробили 10 % розчином луги, нерухома фаза – «Apiezon L» (10 % від маси носія), температура термостату – за програмою 100–240 °С за 15 хв; швидкості використаних газів: азот – 1,8 л  $\cdot$  год $^{-1}$ ; водень – 1,8 л  $\cdot$  год $^{-1}$ ; повітря – 18 л  $\cdot$  год $^{-1}$ . Для розрахунку використали метод внутрішнього стандарту, як стандарт – нітробензол.

## Результати

Дослідним шляхом встановили, що при 20 °С озонування 4-амінотолуолу в середовищі оцтового ангідриду відбувається у двох напрямках: за подвійними зв'язками бензенового ядра з руйнуванням надалі до озонідів (70 %) (2), за метильною групою з утворенням відповідної бензойної кислоти (20 %) (1). Також ідентифікували 4-ацетамідобензилідендіацетат (9 %) та сліди 4-ацетамідобензилового спирту. Класична атака озоном за аміногрупою [6] в оцтовому ангідриді не відбувається, оскільки 4-амінотолуол швидко ацилюється до 4-ацетамідотолуолу ще до початку окиснення.

Зупинити озонування на стадії утворення відповідних спирту й альдегіду можна за наявності в окисній системі сульфатної кислоти. Продукти реакції в момент появи швидко взаємодіють із розчинником до 4-ацетамідобензилацетату (3 %) (3) і 4-ацетамідобензилідендіацетату (26 %) (4), що можуть накопичуватись у системі як кінцеві продукти, оскільки суттєво стійкіші до дії озону. Але й у цьому випадку вихід ароматичних продуктів не перевищує 29 %.

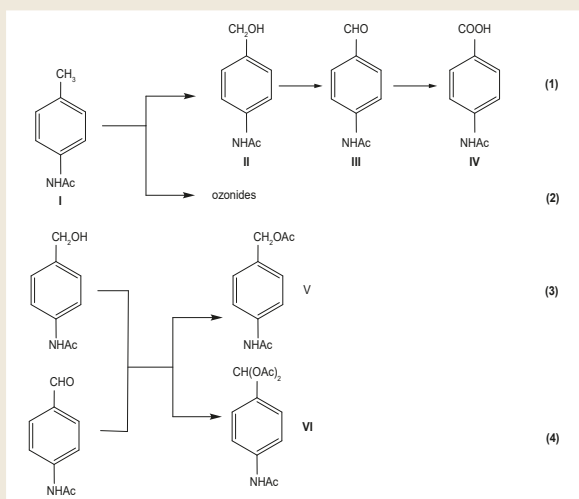
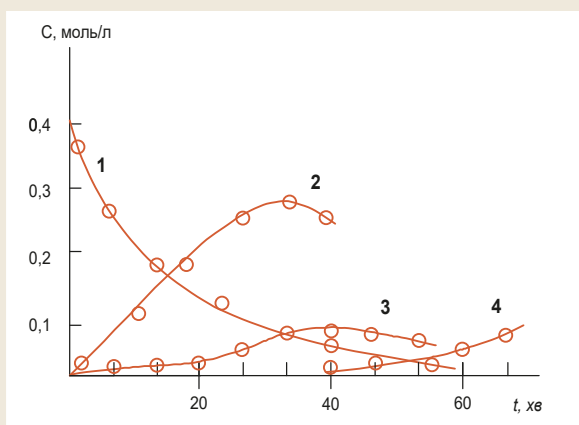
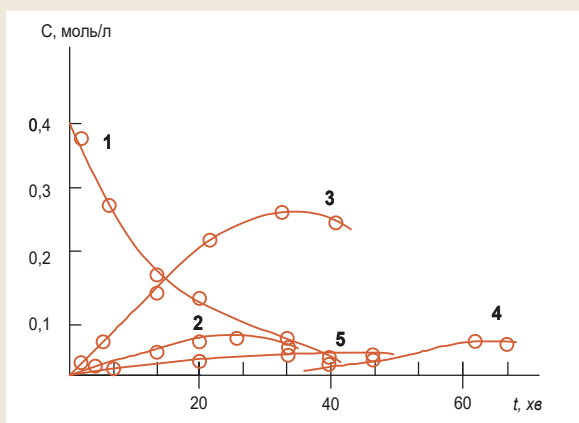


Схема.



**Рис. 1.** Кінетика окиснення 4-ацетамідотолуолу в оцтовому ангідриді при 20 °С за наявності сульфатної кислоти та манган(II) ацетату: 1 – субстрат; 2 – бензилацетат; 3 – бензилідендіацетат; 4 – відповідна бензойна кислота.  $[ArCH_3]_0 = 0,4$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,08$ ;  $[H_2SO_4]_0 = 1,0$ ;  $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>;  $V_p$  (об'єм реакційної маси) = 0,01 л.



**Рис. 2.** Кінетика окиснення 4-ацетамідотолуолу в оцтовому ангідриді при 20 °С за наявності сульфатної кислоти та манганбромідного каталізатора: 1 – субстрат; 2 – бензилацетат; 3 – бензилідендіацетат; 4 – бензойна кислота; 5 – бензилбромід.  $[ArCH_3]_0 = 0,4$ ;  $[KBr] = 0,08$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,08$ ;  $[H_2SO_4]_0 = 1,0$ ;  $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>;  $V_p$  (об'єм реакційної маси) = 0,01 л.

**Таблиця 2.** Константи швидкості реакцій у системі озон – арен – оцтовий ангідрид – сульфатна кислота при 20 °С

Реагенти	$[O_3]_0 \cdot 10^4$ моль·л <sup>-1</sup>	$[ArH]_0 \cdot 10^2$ , моль·л <sup>-1</sup>	$k_{эф.}$ л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>
$ArCH_3 + O_3 \rightarrow$	0,28 ± 0,57	7,7 ÷ 28,3	0,85 ± 0,06
$ArCH_2OH + O_3 \rightarrow$	0,35 ± 0,90	9,7 ÷ 38,3	2,95 ± 0,24
$ArCHO + O_3 \rightarrow$	0,35 ± 0,90	9,3 ÷ 37,1	1,25 ± 0,10
$ArCH_2OAc + O_3 \rightarrow$	0,35 ± 0,90	9,9 ÷ 31,9	0,48 ± 0,04
$ArCH(OAc)_2 + O_3 \rightarrow$	0,28 ± 0,57	20,1 ÷ 38,9	0,36 ± 0,03
$ArCH_2OH + Ac_2O \rightarrow$	–	15,1 ÷ 35,9	450,00 ± 45
$ArCHO + Ac_2O \rightarrow$	–	15,1 ÷ 35,9	155,00 ± 15

**Таблиця 3.** Константи швидкості реакції  $Mn^{2+}Br^-$  з  $ArCH_3$  та його оксигенвмісними похідними в оцтовому ангідриді при 20 °С.  $[ArCH_3]_0 = 0,40$ ;  $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,08$ ;  $[KBr] = 0,08$ ;  $[H_2SO_4]_0 = 1,0$  моль·л<sup>-1</sup>

$k_{(X+Mn^{2+}Br^-)}$ , л·(моль·с) <sup>-1</sup>	$ArCH_3$	$ArCH_2OAc$	$ArCH(OAc)_2$
0,15 ± 0,01	0,09 ± 0,009	0,06 ± 0,005	

**Таблиця 4.** Залежність селективності окиснення 4-ацетамідотолуолу за метильною групою від концентрації манган(II) ацетату при 303 К.  $[ArCH_3]_0 = 0,4$ ;  $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$ ;  $[H_2SO_4]_0 = 0,8$ ;  $[KBr]_0 = 0,08$  моль·л<sup>-1</sup>

$[Mn(OAc)_2]_0$ , моль·л <sup>-1</sup>	Вихід, %			Селективність окиснення за метильною групою, %
	$ArCH_2OAc$	$ArCH(OAc)_2$	$ArCH_2Br$	
0,02	5,5	38,0	5,0	48,5
0,04	8,8	50,5	5,0	64,4
0,06	12,4	61,0	5,3	78,7
0,08	15,2	69,5	5,3	90,0
0,10	15,2	68,4	5,5	89,1

Селективність озонування 4-ацетамідотолуолу за метильною групою збільшується введенням у систему  $Ac_2O-ArCH_3-H_2SO_4-O_3$  каталізатора – манган(II) ацетату. За його наявності основними продуктами реакції стають відповідні ароматичні спирт і альдегід як ацетатні похідні (рис. 1).

У цих умовах переважає 4-ацетамідобензилацетат (65,5%), вихід 4-ацетамідобензилідендіацетату – 20,0% (рис. 1). Сумарна селективність окиснення за бічним ланцюгом становить 85,6%. Відповідна бензойна кислота з'являється в системі тільки після повного окиснення субстрату (рис. 1, кр. 4).

Глибина озонування 4-ацетамідотолуолу до відповідного альдегіду збільшується в умовах каталізу реакції сумішню солей перехідних металів і калій броміду. За наявності манганбромідного каталізатора, сульфатної кислоти і за температури 20 °С при конверсії субстрату 100% вихід 4-ацетамідобензилідендіацетату досягає 69,5% (рис. 2). У реакційній масі також виявлені відповідні бензилацетат (15,2%), бензилбромід (5,3%) і слідові

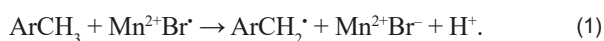


кількості 4-ацетамідобензалдегіду, а при вичерпному окисненні субстрату в системі накопичується 4-ацетамідобензойна кислота (рис. 2). На відміну від каталізу манган (II) ацетатом, ацильовані спирт та альдегід у цих умовах накопичуються паралельно. Припинення подачі озону в зону реакції призводить до гальмування процесу окиснення, при цьому відбувається швидке відновлення каталізатора.

## Обговорення

Константи швидкостей реакції озону з оксигенвмісними похідними субстрату суттєво вищі, ніж із вихідним субстратом (табл. 2), а отже стаціонарна концентрація спирту й альдегіду в розчині дуже низька. Втім їхнє ацилювання істотно знижує реакційну здатність у реакції з озоном (табл. 2), що створює умови для утворення їх як ацетатних похідних, що легко гідролізуються.

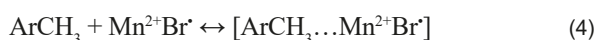
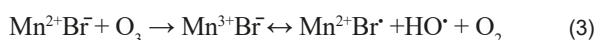
Реакція, що визначає селективність окиснення метилбензолу за бічним ланцюгом, – взаємодія субстрату з активною формою каталізатора (1), у цьому випадку з манганбромідним іон-радикалом [9]:



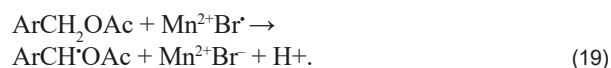
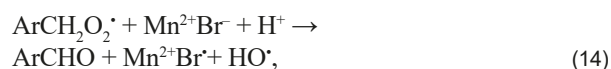
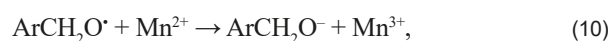
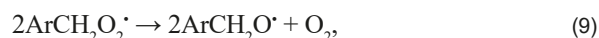
В оцтовому ангідриді за наявності сульфатної кислоти значення константи швидкості взаємодії субстрату та його оксигенвмісних похідних з активною формою манганбромідного іон-радикала знижується в ряду:  $\text{ArCH}_3 > \text{ArCH}_2\text{OAc} > \text{ArCH}(\text{OAc})_2$  (табл. 3). Оскільки константа швидкості реакції  $\text{ArCH}(\text{OAc})_2$  з  $\text{Mn}^{2+}\text{Br}^{\cdot}$  у цьому ряду найменша, то в умовах каталізу манган (II) ацетатом за наявності іонів броміду він накопичується в системі як кінцевий продукт реакції.

Склад манганбромідного каталізатора суттєво впливає на швидкість, селективність і глибину окиснення 4-ацетамідотолуолу. За даними, що наведені в таблиці 4, з ростом концентрації манган (II) ацетату поступово підвищується швидкість окиснення субстрату й утворення продуктів реакції, зростає селективність окиснення за  $\text{ArCH}(\text{OAc})_2$ . Максимальну швидкість і селективність спостерігають при вихідній концентрації манган (II) ацетату та калій броміду 0,08 моль·л<sup>-1</sup>.

Отже, оптимальних умов окиснення 4-ацетамідотолуолу досягають за мольним співвідношенням компонентів каталітичної системи  $[\text{Mn}(\text{OAc})_2]_0/[\text{KBr}]_0 = 1/1$ , наступне підвищення концентрації калій броміду майже не впливає на склад і селективність окиснення. Цей факт – кінетичне підтвердження переносу електрона з субстрату на іон металу з утворенням ароматичного катіон-радикала реакції (2–7) [10].



В умовах, коли  $[\text{O}_2] \gg [\text{O}_3] \approx 20$ , бензольні радикали перетворюються передусім у пероксидні радикали (8). Як показали оцінні розрахунки, утворення 4-ацетамідобензилідендіацетату далі відбувається, ймовірно, за схемою реакцій (13–17). 4-Ацетамідобензилацетат у цих умовах накопичується завдяки реакціям (9–12) і далі може окиснюватись до бензильних радикалів (18,19) з їхнім перетворенням надалі за наведеними схемами.



За даними фахової літератури [11] й результатами оцінювальних розрахунків, чимало пероксидних радикалів витратимуться або за реакцією (14) з утворенням 4-ацетамінобензалдегіду, який далі перетворюється у відповідні бензилідендіацетат і бензойну кислоту, або в реакції з озоном з утворенням алкоксильних радикалів (9) [12]. Алкоксильні радикали, утворені в об'ємі розчинника, можуть реагувати з відновленою формою каталізатора (10,11) з утворенням аніону, який за наявності ацилій-катіону здатний перетворюватися в ацильований альдегід (12).

## Висновки

1. Вивчили кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом. Показано, що введення в каталітичну систему  $\text{Mn}(\text{II})\text{-H}_2\text{SO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$  калій броміду суттєво підвищує глибину, швидкість і селективність окиснення субстрату, основним продуктом реакції є 4-ацетамідобензилідендіацетат із виходом 69,5 %, вихід ацильованого спирту становить 15,2 %.

2. З'ясували, що активною частинкою, яка відповідає за включення субстрату до окиснення за метильною групою за наявності манган (II) ацетату та калій броміду,

є манганбромідний іон-радикал ( $Mn(II)Br^{\cdot}$ ), активніший, ніж  $Mn(III)$ , а тому він швидше ініціює окиснення за метильною групою.

3. За результатами здійснених досліджень розробили низькотемпературний, екологічно чистий метод синтезу 4-амінобензальдегіду.

4. Експериментальні результати можуть бути основою для розроблення препаративних і промислових методів одержання інших ароматичних альдегідів.

#### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля «Розробка енерго- та ресурсозберігаючих технологій», ДН-08-17, № держреєстрації 0117U000563.

#### Конфлікт інтересів: відсутній.

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

#### Відомості про авторів:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8475-8166](https://orcid.org/0000-0001-8475-8166)

Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7811-9026](https://orcid.org/0000-0001-7811-9026)

Василенко Є. Ю., студентка групи ББТ-20, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

#### Information about authors:

Halstian A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine. Bushuev A. S., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Vasylenko Ye. Yu., Student of the group BBT-20, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промислової фармації, ГУ «Луганський державний медичний університет», г. Рубіжне, Україна.

Василенко Е. Ю., студентка групи ББТ-20, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

#### Список літератури

- [1] Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. Москва : Медицина, 1971. 328 с.
- [2] Синтезы органических препаратов / под ред. Б. А. Казанского. Москва : Изд-во иностранной литературы. Сб. 4. 1953. С. 30.
- [3] Разумовский С. Д., Галстян Г. А., Тюпало М. Ф. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками. Луганськ : СУДУ, 2000. 318 с.
- [4] p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. L. Pan, S. T. Li, M. J. Shu et al. *ScienceAsia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3. P. 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Ku Y., Ji Y. S., Chen H. W. (). Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water environment research*. 2008. Vol. 80, Iss. 1. P. 41-46. <https://doi.org/10.2175/106143007x220905>
- [6] Spanggard R. J., Yao C. D., Mill T. Oxidation of aminodinitrotoluenes with ozone: Products and Pathways. *Environmental science & technology*. 2000. Vol. 34, Iss. 3. P. 497-504. <https://doi.org/10.1021/ES990190H>

- [7] Мельников М. Я., Иванов В. Л. Экспериментальные методы химической кинетики. Фотохимия. Москва : МГУ, 2004. 125 с.
- [8] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озоном. Луганск : ВНУ, 2009. 415 с.
- [9] Вержичинская С. В., Зинченко В. В. Кобальт-бромидная аналитическая система в ходе реакции жидкофазного окисления алкилбензолов в уксусной кислоте. *Успехи в химии и химической технологии*. 2017. Т. 31, № 12. С. 48-50.
- [10] Белецкая И. П., Махоньков Д. И. Окисление алкилароматических углеводородов солями переходных металлов. *Успехи химии*. 1981. Т. 50, № 6. С. 1007-1045. <https://doi.org/10.1070/RC1981v050n06ABEH002649>
- [11] Цепное разложение озона в системе  $CH_3CHO-O_3-O_2$  / В. Д. Комиссаров, И. Н. Комиссарова, Г. К. Фаррахова, Е. Т. Денисов. *Известия Академии наук СССР. Серия химическая*. 1979. Т. 28, № 6. С. 1126-1132. <https://doi.org/10.1007/BF00947369>
- [12] Денисов Е. Т. Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций. Москва : Наука, 1971. 711 с.

#### References

- [1] Rubtsov, M. V., & Baichikov, A. G. (1971). *Sinteticheskie khimiko-farmatsevticheskie preparaty* [Synthetic Chemical-Pharmaceutical Preparations]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [2] Kazanskii, B. A. (Ed.). (1953). *Sintezy organicheskikh preparatov* [Syntheses of Organic Preparations], (Vol. 4, pp. 30-30). Moscow: Izd-vo inostranno literature. [in Russian].
- [3] Razumovskiy, S. D., Halstian, H. A., & Tyupalo, M. F. (2000). *Ozon ta yoho reaksii z alifatichnymy spolukamy* [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]. Luhansk: SUDU. [in Ukrainian].
- [4] Pan, H. L., Li, S. T., Shu, M. J., Ye, Y. W., Cui, Q. H., & Zhao, Z. X. (2018). p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone. *ScienceAsia*, 44(3), 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Ku, Y., Ji, Y. S., & Chen, H. W. (2008). Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water environment research*, 80(1), 41-46. <https://doi.org/10.2175/106143007x220905>
- [6] Spanggard, R. J., Yao, C. D., & Mill, T. (2000). Oxidation of aminodinitrotoluenes with ozone: Products and pathways. *Environmental science & technology*, 34(3), 497-504. <https://doi.org/10.1021/ES990190H>
- [7] Mel'nikov, M. Ya., & Ivanov, V. L. (2004). *Eksperimental'nye metody khimicheskoi kinetiki. Fotokhimiya* [Experimental methods of chemical kinetics. Photochemistry]. Moscow: MGU. [in Russian].
- [8] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009). *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticheskikh soedinenii ozonom* [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds by ozone]. Lugansk: VNU. [in Russian].
- [9] Verzhichinskaya, S. V., & Zinchenko, V. V. (2017). Kobalt'-bromidnaya analiticheskaya sistema v khode reaksii zhidkofaznogo okisleniya alkilbenzolev v uksusnoi kislyote [Cobalt-bromid catalytic system in the reaction liquid-phase oxidation of alkylbenzenes in acetic acid]. *Uspexhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 31(12), 48-50. [in Russian].
- [10] Beletskaya, I. P., & Makhon'kov, D. I. (1981). Okislenie alkilaromaticheskikh uglevodorodov solyami perekhodnykh metallov [Oxidation of Alkyl Derivatives of Aromatic Hydrocarbons by Transition Metal Salts]. *Uspexhi khimii*, 50(6), 1007-1045. [in Russian]. <https://doi.org/10.1070/RC1981v050n06ABEH002649>
- [11] Komissarov, V. D., Komissarova, I. N., Farrakhova, G. K., & Denisov, E. T. (1979). Tsepnoe razlozhenie ozona v sisteme  $CH_3CHO-O_3-O_2$  [Chain decomposition of ozone in the  $CH_3CHO-O_3-O_2$  system]. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science*, 28(6), 1126-1132. [in Russian]. <https://doi.org/10.1007/BF00947369>
- [12] Denisov, E. T. (1971). *Konstanty skorosti gomoliticheskikh zhidkofaznykh reaksii* [Rate constants of homolytic liquid-phase reactions]. Nauka. [in Russian].



# Validation of Amoxicillin iodometric procedure in quantitative analysis of pure substance and medical preparation

Yu. Yu. Serdiukova<sup>1A,D</sup>, O. V. Kolisnyk<sup>1B</sup>, T. O. Tomarovska<sup>1B,C</sup>, S. M. Poluian<sup>1B</sup>,  
Z. V. Shovkova<sup>1E</sup>, O. H. Pohosian<sup>1F</sup>

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

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

**The aim of the work** is to validate a simple and rapid iodometric procedure for the quantitative determination of amoxicillin in pure substance and medicinal preparation using potassium caroate as analytical reagent.

**Materials and methods.** The procedure involves the use of potassium caroate ( $\text{KHSO}_5$ ) as an oxidant. The assay is based on the quantitative penicillin oxidation by  $\text{KHSO}_5$  to the corresponding S-oxide. The interaction between amoxicillin and analytical reagent is stoichiometric. Indirect iodometric method is used for the quantitative determination of amoxicillin main substance. The validation procedure was performed according to the State Pharmacopeia of Ukraine.

**Results.** The precision, accuracy, limit of detection (LOD), and limit of quantitation (LOQ) are accepted over the concentration range of 80–120 % with a correlation coefficient of 0.999. LOD and LOQ were found to be 4.91 % and 14.73 % for amoxicillin pure substance respectively. The precision calculated as the relative standard deviation (RSD) was less than 0.8 % and accuracy ( $\delta$ , relative error) was better than 0.4 %. The proposed method was validated statistically and through recovery studies. For Amoxicillin medical preparation RSD  $\geq 1.93$  % and  $\delta \geq 1.62$  %.

**Conclusions.** The obtained data showed acceptable agreement with the certificate results, so the proposed procedure can be used for the assay of amoxicillin in medicinal preparation.

**Key words:** analysis, validation, amoxicillin, potassium caroate.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 19–24**

## Валідація йодометричної методики кількісного визначення амоксициліну в субстанції та лікарському препараті

Ю. Ю. Сердюкова, О. В. Колісник, Т. О. Томаровська, С. М. Полуян, З. В. Шовкова, О. Г. Погосян

**Мета роботи** – валідація простої та швидкої йодометричної методики кількісного визначення амоксициліну в субстанції та лікарському препараті з використанням калій кароату як аналітичного реагенту.

**Матеріали та методи.** Методика передбачає використання калій кароату ( $\text{KHSO}_5$ ) як окисника. Аналіз заснований на кількісному окисненні пеніциліну  $\text{KHSO}_5$  до відповідного S-оксиду. Окисно-відновна взаємодія є кількісною та стехіометричною. Непряма йодометрична методика використана для кількісного визначення основної речовини амоксициліну. Процедуру валідації виконали відповідно до Державної Фармакопеї України.

**Результати.** Точність, відтворюваність, межу виявлення (МВ) і межу кількісного визначення (МКВ) встановлювали прийнятними в діапазоні концентрації 80–120 % із коефіцієнтом кореляції 0,999. МВ і МКВ – 4,91 % та 14,73 % для амоксициліну субстанції відповідно.

Відтворюваність, що розрахована як відносне стандартне відхилення (RSD), становила менше ніж 0,8 %, а точність ( $\delta$ , відносна похибка) – 0,4 %. Запропонований метод провалідовано статистично. Для амоксициліну лікарського препарату RSD  $\geq 1,93$  % і  $\delta \geq 1,62$  %.

**Висновки.** Результати мали вірогідну кореляцію з даними сертифіката. Отже, запропоновану методику можна використовувати для кількісного визначення амоксициліну в лікарському препараті.

**Ключові слова:** аналіз, валідація, амоксицилін, калій кароат.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 19–24**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251985>

UDC 547.738.1:543.242.3: 543.257  
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251985](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251985)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 19–24**

**Key words:** analysis, validation, amoxicillin, potassium caroate

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

Received: 11.01.2022 // Revised: 20.01.2022 // Accepted: 24.01.2022

## Валидация йодометрической методики количественного определения амоксициллина в субстанции и лекарственном препарате

Ю. Ю. Сердюкова, Е. В. Колесник, Т. А. Томаровская, С. М. Полуян, З. В. Шовковая, Е. Г. Погосян

**Цель работы** – валидация простой и быстрой йодометрической методики количественного определения амоксициллина в субстанции и лекарственном препарате с использованием кароата калия в качестве аналитического реагента.

**Материалы и методы.** Методика предполагает использование кароата калия ( $\text{KHSO}_5$ ) в качестве окислителя. Анализ основан на количественном окислении пенициллина  $\text{KHSO}_5$  до соответствующего S-оксида. Окислительно-восстановительное взаимодействие является количественным и стехиометрическим. Для количественной оценки основного вещества амоксициллина был использован метод непрямого йодометрического титрования. Процедура валидации проводилась в соответствии с Государственной Фармакопеей Украины.

**Результаты.** Точность, воспроизводимость, предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) были приемлемы в диапазоне концентраций 80–120 % с коэффициентом корреляции 0,999. ПО и ПКО составили 4,91 % и 14,73 % для амоксициллина субстанции соответственно. Воспроизводимость, рассчитанная как относительное стандартное отклонение (RSD), составила менее чем 0,8 %, а точность ( $\delta$ , относительная погрешность) – 0,4 %. Предложенная методика провалидирована статистически. Для амоксициллина препарата RSD  $\geq$  1,93 % и  $\delta \geq$  1,62 %.

**Выводы.** Полученные результаты имели достоверную корреляцию с данными сертификата. Следовательно, предложенная методика может быть использована для количественного определения амоксициллина в лекарственном препарате.

**Ключевые слова:** анализ, валидация, амоксициллин, кароат калия.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 19–24**

Penicillin is widely used in nowadays treatment of various diseases. It belongs to a  $\beta$ -lactam group of antibiotics. The modern literature reveals the following procedures proposed for quantitative analysis of Amoxicillin assay in bulk and medicinal preparation. There are chromatography procedures [1,2]. The techniques are accurate and precise but require long-lasting preparation and expensive reagents. The titrimetric procedures [3] are developed for some penicillins. A blank determination is required. Voltammetric [4,5], spectrophotometric [6,7], and chemiluminescence [8,9] procedures are also described in modern research results. They are sensitive enough, show precise and repeatable data. The proposed methods the require application of additional equipment which is not suitable for small laboratories. HPLC is a pharmacopeial method recommended for the penicillin assay [10–12].

The reverse iodometric titration is used for the quantitative determination of penicillins. The titer of the procedure depends on temperature and should be corrected each time. The experiment performance is approximately 40 min [13].

So, the titration procedures can be applicable for Amoxicillin assay because of their simplicity, economic profit, and duration.

One of the advantages of the developed procedures is the usage of one oxidation reagent for the determination of different  $\beta$ -lactams. This reagent is nonpoisonous, low-cost, stable while stored storage for a long time. Potassium caroate as an analytical reagent meets all of the requirements.

That is why validation of Amoxicillin pure substance and medical preparation reverse iodometric titration quantitative determination by means of potassium caroate is of great interest.

### Aim

The aim of this work is the investigation a reaction of Amoxicillin with potassium caroate and validation of the deve-

loped iodometric procedure for pure substance and medical preparation.

### Materials and methods

All used reagents were of a chemical purity.

Potassium caroate ( $\text{KHSO}_5$ ) solution was used as an analytical reagent. Caro acid is commercially available under the trade name “Oxon”. The 0.02 mol L<sup>-1</sup> solution of potassium caroate is stable enough (the oxidation activity remains constant during 30 days). It is nontoxic and not expensive.

1. Preparation of 0.02 mol L<sup>-1</sup> potassium caroate solution. 0.615 g (the precise weight) of  $\text{KHSO}_5$  are dissolved in 100 mL of distilled water at 293 K. The reverse iodometric titration is used for blank determination of potassium caroate content.

2. Preparation of 0.02 mol L<sup>-1</sup> sodium thiosulphate solution. The standard titer fixanal was used for preparation of the 0.1 mol L<sup>-1</sup> sodium thiosulphate solution at 293 K.

3. Preparation of 5 % potassium iodide solution. 5.0 g of potassium iodide was dissolved in 100 mL volumetric flask in distilled water.

4. Preparation of 0.1 mol L<sup>-1</sup> sulfuric acid solution. The standard titer fixanal was used for the preparation of the solution.

The microburette with the  $\pm 0.01$  mL accuracy was used for iodometric investigation.

Amoxicillin pure substance was used as received. The content of the main substance was determined independently by the method of HPLC and given in the quality certificate, together with the moisture. Amoxicillin medical preparation was used in the form of capsules (0.5 g, produced by TEVA, France). The quality certificate data were obtained by the HPLC method (the content of Amoxicillin is 0.491 g).

**The procedure of Amoxicillin assay using HPLC method.** Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modifications. Mobile phase



Initial composition of the mixture of mobile phases A and B, adjusted where applicable. Injection Test solution (a) and reference solution (a). System suitability Reference solution (a): – repeatability: maximum relative standard deviation of 1.0 percent after 6 injections.

Calculate the percentage content of  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  from the declared content of amoxicillin trihydrate CRS [10–12].

**Investigation of S-oxidation reaction of Amoxicillin with potassium caroate.** 10.0 mL of 0.02 mol L<sup>-1</sup> of potassium caroate solution and 10.0 mL of 0.01 mol L<sup>-1</sup> penicillin solution were pipetted into 100 mL volumetric flask and brought to the mark with distilled water. After the addition of Amoxicillin, the stopwatch was switched on. The volume was mixed. After certain periods of time 10 mL of the obtained mixture were taken for titration into flask containing 1 mL of sulfuric acid solution and 1 mL of potassium iodide solution. The 0.02 mol L<sup>-1</sup> sodium thiosulphate solution was used for titration of isolated iodine in the presence of starch.

**The procedure of Amoxicillin pure substance determination using potassium caroate.** 0.35 g of penicillin were dissolved by heating in 10 mL of DMFA 100.00 mL volumetric flask. After the complete dissolution, the volume was brought to the mark with distilled water. Further like in the S-oxidation reaction of Amoxicillin.

The blank investigation was performed in the same conditions paralleled (without Amoxicillin with the same amount of KHSO<sub>5</sub> 0.02 mol L<sup>-1</sup> solution).

**The procedure of Amoxicillin medical preparation determination using potassium caroate.** The content of the capsule was dissolved in 10 mL of DMFA by heating in 100.00 mL volumetric flask and brought to the mark with distilled water. Further like in the Amoxicillin pure substance.

**Method Validation.** The method was validated according to the State Pharmacopeia of Ukraine article “Validation of analytical methods” [14]. The following criteria were analyzed: specificity, accuracy, precision, linearity, range, detection limit, quantitation limit. Microsoft® Excel 2010 was used for the calculation of regression parameters.

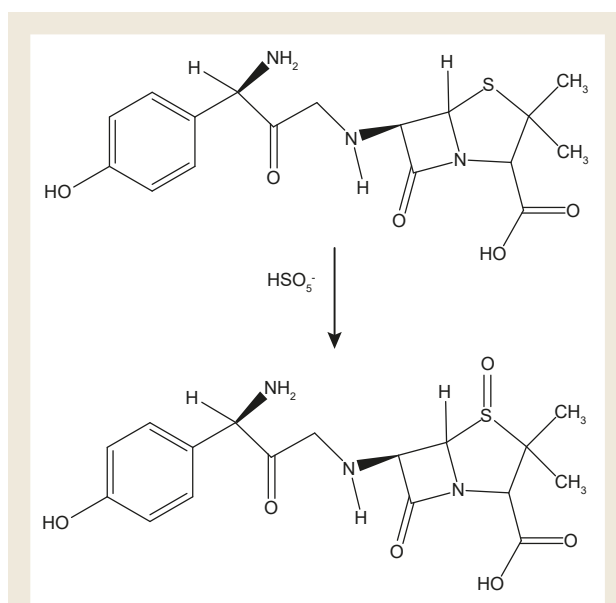
## Results

The procedure is based on the reaction of amoxicillin S-oxidation using potassium caroate in acidic medium. The scheme of the hypothetic reaction is assumed from literature survey and our investigations and is shown in the *Fig. 1*.

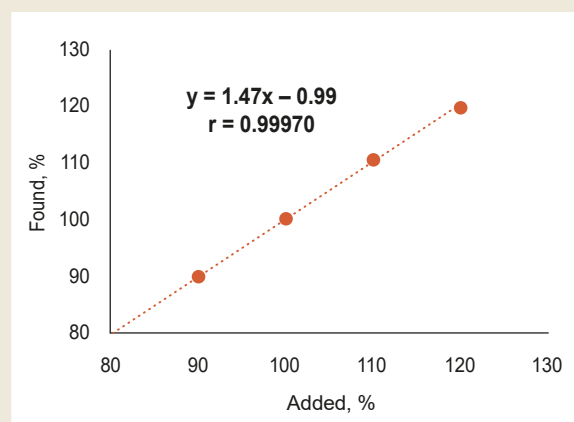
The excess of potassium caroate was determined by reverse iodometric titration.

Each one mL of sodium thiosulphate 0.01 mol L<sup>-1</sup> solution is equivalent to 0.001827 g of amoxicillin preparation.

The recommended range of titration procedure is the interval from 80 % to 120 %. The straight linear dependence was investigated for five working solutions with the concentrations 80 %; 90 %; 100 %; 110 % and 120 %. The titration was repeated three times for every concentration. The results obtained were analyzed by the least square method for the straight linear dependence:  $Y = b \cdot X + a$ . They are shown in *Table 1*. The linearity was studied in the normalized coordinates and is proposed in *Fig. 2*.



**Fig. 1.** The scheme of chemical interaction between amoxicillin and potassium caroate.



**Fig. 2.** Straight linear dependence of sodium thiosulphate volume on concentration of amoxicillin.

The precision and ruggedness of the proposed procedure were studied by measuring five different concentrations with three times repetition. Accuracy and convergence were studied using the same working solutions. The obtained results were analyzed statistically. The received data were compared to the SPhU criterion. The results are shown in *Table 2*.

The results of Amoxicillin capsules quantitative determination using potassium caroate as an analytical reagent by the iodometric procedure are given in *Table 3*. The investigation was performed for 3 different concentrations and robustness was studied for two days.

## Discussion

The S-oxidation reaction between Amoxicillin and potassium caroate is quantitative and stoichiometric: 1 mol of potassium caroate goes per 1 mol of Amoxicillin. Amoxicillin S-oxide is the product of redox interaction. The duration of interaction is not more than 1 min [3].

**Table 1.** Characteristic parameters of the linearity of amoxicillin assay using potassium caroate ( $Y = b \cdot X + a$ )

Parameter	Value	Standard deviation (SD)	Statistical uncertainty criterion ( $\leq 1.21 \cdot SD$ )	Practical acceptability criterion	Conclusion
a	1.4735	$S_a = 1.465$	$ a  \leq 2.25$		corresponds
b	0.9850	$S_b = 0.015$	$ b-1  \leq 0.146$		corresponds
$S_{rest}$	0.465			$\leq 0.48$	corresponds
R	0.99969			$\geq 0.99959$	corresponds
LD	4.91 %				
LOQ	14.73 %				

**Table 2.** The results of validation parameters analysis for Amoxicilline iodometric determination using potassium caroate

No. of working solution	Nominal $x_i$ , %	Titrant volume ( $V_o - V_t$ ), mL	Actual $y_i$ (%)	Actual in compare with nominal, % $Z_i = 100 (Y_i / X_i)$
1	80.00	1.14	78.95	98.69
2		1.17	77.59	96.99
3		1.16	79.63	99.53
4	90.00	1.30	90.03	100.03
5		1.29	89.34	99.27
6		1.31	90.72	100.80
7	100.00	1.43	99.03	99.03
8		1.43	99.03	99.03
9		1.44	99.73	99.73
10	110.00	1.61	111.50	101.36
11		1.59	110.11	100.10
12		1.60	110.81	100.74
13	120.00	1.75	121.20	101.10
14		1.74	120.50	100.42
15		1.74	120.50	100.42
Mean				99.82
Relative standard deviation				0.82
Relative confidence interval				0.44
Systematic error				+0.02
Statistical insignificance of systematic error $\delta \leq \Delta_R$		$0.01 \leq 0.47$		Performed
Statistical insignificance of systematic error $\delta \leq \max \delta$		$0.01 \leq 0.67$		Performed

**Table 3.** Quantitative determination of Amoxicillin capsules 0.5 g results using potassium caroate as analytical reagent

Level	Day 1			Day 2		
	0.500	0.400	0.300	0.500	0.400	0.300
1	0.475	0.375	0.295	0.495	0.389	0.280
2	0.489	0.385	0.280	0.495	0.392	0.285
3	0.485	0.385	0.285	0.489	0.377	0.289
4	0.485	0.387	0.285	0.479	0.389	0.289
5	0.489	0.392	0.287	0.485	0.385	0.295
Mean, g	0.485	0.385	0.286	0.489	0.386	0.288
RSD, %	1.18	1.61	1.91	1.40	1.50	1.93
$\delta$ , %	1.01	1.15	1.62	0.41	1.15	1.52

Straight linear dependence is significant in the range of 80–120 % investigated concentrations. The linear equation is used for the calculation of amoxicillin pure substance quantitative determination using reverse iodometric titration. The equation of the calibration curve is  $Y = (1.47 \pm 0.15)X$  with a correlation coefficient  $r = 0.99$ . The obtained results of linearity dependence meet the requirements of the SPhU article for validation of analytical procedures such as titration. The values received correspond to obligatory for evaluation of the proposed procedure.

The limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ) are less than 32 % and do not influence the quantitative determination of amoxicillin in the pure substance-using calibration curve method.

The method was successfully applied for the determination of amoxicillin in pure substance for five different concentrations with percent recoveries of 99.82 %. The statistic parameters meet the standards of the requirement investigation.

The procedure of amoxicillin quantitative determination using potassium caroate was performed for amoxicillin capsules. The precision, accuracy, and robustness were determined. Under three concentrations within two days, RSD did not exceed 1.93 % ( $\delta = 1.62$  %).

## Conclusions

The reaction of Amoxicillin and potassium caroate was studied and the possibility of its application in the pharmaceutical analysis was shown. The developed procedure had statistical results that allow determining the content of Amoxicillin content in pure substance and medicinal preparation. For Amoxicillin in bulk and capsules RSD = 0.82 %,  $\delta = 0.44$  % and RSD = 1.93 %,  $\delta = 1.62$  %, correspondingly. LOD = 4.15 %, LOQ = 12.46 %. The investigated procedure of Amoxicillin assay using potassium caroate by reverse iodometric titration can be provided into the analysis as an alternative to pharmacopeia.

## Funding

The work was performed at the Department of Inorganic and Physical Chemistry of the National University of Pharmacy and It is part of the state budget topic "Chemical synthesis, isolation, and analysis of new pharmacologically active substances, establish a link "structure – action", create new drugs", state registration number 0198U007011.

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

## Information about authors:

Serdiukova Yu. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4755-3660](https://orcid.org/0000-0002-4755-3660)

Kolisnyk O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0558-3164](https://orcid.org/0000-0003-0558-3164)

Tomarovsky T. O., PhD, Associate Professor of the Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0045-8209](https://orcid.org/0000-0003-0045-8209)

Poluian S. M., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9942-9258](https://orcid.org/0000-0002-9942-9258)

Shovkova Z. V., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1908-1237](https://orcid.org/0000-0003-1908-1237)

Pohosian O. H., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6011-1445](https://orcid.org/0000-0002-6011-1445)

## Відомості про авторів:

Сердюкова Ю. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. неорганічної та фізичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Колісник О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Томаровська Т. О., канд. хім. наук, доцент каф. неорганічної та фізичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Полуян С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Шовкова З. В., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Погосян О. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

## Сведения об авторах:

Сердюкова Ю. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. неорганической и физической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Колесник Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Томаровская Т. А., канд. хим. наук, доцент каф. неорганической и физической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Полуян С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шовковая З. В., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Погосян Е. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

## References

- [1] Sun, L., Jia, L., Xie, X., Xie, K., Wang, J., Liu, J., Cui, L., Zhang, G., Dai, G., & Wang, J. (2016). Quantitative analysis of amoxicillin, its major metabolites and ampicillin in eggs by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Food chemistry*, 192, 313-318. <https://doi.org/10.1016/j.food-chem.2015.07.028>
- [2] Wang, B., Pang, M., Xie, X., Zhao, M., Xie, K., Zhang, Y., Zhao, X., Wang, Y., Wang, R., Wu, H., Zhang, G., Dai, G., & Wang, J. (2017). Quantitative Analysis of Amoxicillin, Amoxicillin Major Metabolites, and Ampicillin in Chicken Tissues via Ultra-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods*, 10(10), 3292-3305. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-0900-8>
- [3] Blazheyskiy, M. Y., Karpova, S. P., & Kabachnyy, V. I. (2013). Quantitative determination of some penicillin by iodometric method using potassium peroxomonosulphate. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(11), 637-643.
- [4] Pham, T. H. Y., Mai, T. T., Nguyen, H. A., Chu, T. T. H., Vu, T. T. H., & Le, Q. H. (2021). Voltammetric Determination of Amoxicillin Using a

- Reduced Graphite Oxide Nanosheet Electrode. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8823452>
- [5] Valenga, M. G. P., Felsner, M. L., de Matos, C. F., de Castro, E. G., & Galli, A. (2020). Development and validation of voltammetric method for determination of amoxicillin in river water. *Analytica Chimica Acta*, 1138, 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.09.020>
- [6] Sharma, D. K., Sood, S., & Raj, P. (2019). Spectrophotometric Determination of Amoxicillin, Ampicillin, Cefalexin and Cefadroxil in Pharmaceutical Formulations, Biological Fluids and Spiked Water Samples. *Analytical Chemistry Letters*, 9(3), 345-361. <https://doi.org/10.1080/22297928.2019.1644194>
- [7] Othman, N. S., & AL-Saffar, R. S. (2015). Spectrophotometric Determination of Amoxicillin in Pharmaceutical Preparations. *International Journal of Enhanced Research in Science Technology & Engineering*, 4(6), 167-173.
- [8] Chivulescu, A. I., Badea Doni, M., Cheregi, M. C., & Danet, A. F. (2011). Determination of amoxicillin, ampicillin and penicillin G using a flow injection analysis method with chemiluminescence detection. *Revue Roumaine de Chimie*, 56(3), 247-254.
- [9] Fuwei, W., Jinghua, Y., Ping, D., & Shenguang, G. (2010). Molecular imprinting-chemiluminescence sensor for the determination of amoxicillin. *Analytical Letters*, 43(6), 1033-1045. <https://doi.org/10.1080/00032710903491104>
- [10] European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (2010). European Pharmacopoeia (Vol. 1-2, 7th ed.) Strassbourg: Council of Europe.
- [11] British Pharmacopoeia (2009). London: The Stationery office.
- [12] European Pharmacopoeia (2003). (4th ed., pp. 2975-2977). Strasbourg: Council of Europe.
- [13] Demskaya, E. V., & Alekseev, V. G. (2005). Analiz lekarstvennykh form ampitsillina, amoksitsillina i tsefaleksina metodom rN-metricheskogo titrovaniya [Analysis of dosage forms of ampicillin, amoxicillin and cephalixin by pH-metric titration]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*, 8(2), 177-179. [in Russian].
- [14] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].





# Detection of atomoxetine and its metabolites in the urine by thin-layer chromatography and mass spectrometry

S. A. Karpushyna<sup>1</sup>, S. V. Baiurka<sup>1</sup>, T. O. Tomarovska<sup>1</sup>

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv

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

**The aim** of the study was the detection of atomoxetine and its biotransformation products in the urine under TLC screening conditions and identification of the metabolites using mass spectrometry method.

**Materials and methods.** The volunteer's urine samples after taking a single therapeutic dose of atomoxetine (2 capsules of 60 mg each of Strattera®) were studied. Sample preparation included diluting acid hydrolysis followed by the native compound and metabolites extraction with chloroform from the saturated solution of ammonium sulfate at pH of 11–12. Thin-layer chromatography studies of the extracts were carried out in 18 mobile phases including those proposed by The International Association of Forensic Toxicologists for general drug screening, and those widely used in forensic toxicological studies. The color reactions were carried out using a range of chromogenic reagents. A Varian 1200 L mass spectrometer (Netherlands) equipped with a dual quadrupole mass analyzer was applied for analysis of the eluates from chromatograms. Identification was undertaken at the direct introduction of the sample into the ion chamber, electron-impact ionization (70 eV), and full ion scanning mode.

**Results.** The spot of the native drug on the chromatogram was identified by the  $R_f$  value. Two atomoxetine biotransformation products were identified by the molecular weights that correspond to the molecular ion peaks in the mass spectra.

**Conclusions.** Atomoxetine and its biotransformation products were detected in the urine under TLC screening conditions and identified using mass spectrometry method. Chromatographic mobility of the native compound, hydroxyatomoxetine, and dihydroxyatomoxetine in the TLC screening systems as well as the results of their visualization using chromogenic reagents applied for toxicological drug screening in the systematic toxicological analysis have been determined.

**Key words:** atomoxetine, hydroxyatomoxetine, dihydroxyatomoxetine, sample preparation, thin layer chromatography, mass spectrometry.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 25–30**

## Виявлення атомоксетину та його метаболітів у сечі за допомогою тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії

С. А. Карпушина, С. В. Байурка, Т. О. Томаровська

**Мета роботи** – виявлення атомоксетину та продуктів його біотрансформації в сечі в умовах ТШХ-скринінгу та ідентифікація метаболітів методом мас-спектрометрії.

**Матеріали та методи.** Досліджено зразки сечі добровольця після приймання одноразової терапевтичної дози атомоксетину (2 капсули по 60 мг Strattera®). Пробопідготовка включала кислотний гідроліз із дальшою екстракцією нативної сполуки та метаболітів хлороформом із насиченого розчину сульфату амонію при рН 11–12. Дослідження екстрактів методом тонкошарової хроматографії проводили у 18 рухомих фазах, які включали ті, що запропоновані Міжнародною асоціацією судових токсикологів для загального скринінгу лікарських речовин, а також фази, котрі широко використовують при судово-токсикологічних дослідженнях. Кольорові реакції виконали з використанням ряду хромогенних реактивів. Для аналізу елюатів із хроматограм використовували мас-спектрометр Varian 1200 L (Нідерланди) з подвійним квадрупольним мас-аналізатором. Ідентифікацію здійснили під час прямого введення зразка в іонну камеру, іонізації електронним ударом (70 eV) у режимі повного сканування іонів.

**Результати.** Пляму нативного препарату на хроматограмі ідентифікували за значенням  $R_f$ . Два продукти біотрансформації атомоксетину ідентифікували за молекулярними масами, що відповідали пікам молекулярних іонів у мас-спектрах.

**Висновки.** Атомоксетин і продукти його біотрансформації виявили в сечі в умовах ТШХ та ідентифікували методом мас-спектрометрії. Встановили хроматографічну рухливість нативної сполуки, гідроксиатомоксетину та дигідроксиатомоксетину у скринінгових ТШХ-системах, а також результати їхньої візуалізації за допомогою хромогенних реагентів, що використовують для токсикологічного скринінгу лікарських засобів у систематичному токсикологічному аналізі.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252070>

UDC 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252070](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252070)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 25–30**

**Key words:** atomoxetine, hydroxyatomoxetine, dihydroxyatomoxetine, sample preparation, thin layer chromatography, mass spectrometry

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

Received: 20.12.2021 // Revised: 10.01.2022 // Accepted: 18.01.2022

**Ключові слова:** атомоксетин, гідроксиатомоксетин, дигідроксиатомоксетин, прободготовка, тонкошарова хроматографія, мас-спектрометрія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 25–30**

### Обнаружение атомоксетина и его метаболитов в моче методами тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии

С. А. Карпушина, С. В. Баярка, Т. А. Томаровская

**Цель работы** – обнаружение атомоксетина и продуктов его биотрансформации в моче в условиях ТСХ-скрининга и идентификация метаболитов методом масс-спектрометрии.

**Материалы и методы.** Исследовали образцы мочи добровольца после приёма одноразовой терапевтической дозы атомоксетина (2 капсулы по 60 мг Strattera®). Прободготовка включала кислотный гидролиз с последующей экстракцией нативного соединения и метаболитов хлороформом из насыщенного раствора сульфата аммония при pH 11–12. Исследования экстрактов методом тонкослойной хроматографии проводили в 18 подвижных фазах, включавших рекомендованные Международной ассоциацией судебных токсикологов для общего скрининга лекарственных веществ, а также фазы, которые широко используют при судебно-токсикологических исследованиях. Цветные реакции производили с использованием ряда хромогенных реактивов. Для анализа элюатов с хроматограмм использовали масс-спектрометр Varian 1200 L (Нидерланды) с двойным квадрупольным масс-анализатором. Идентификацию проводили при прямом введении образца в ионную камеру, ионизации электронным ударом (70 эВ) в режиме полного сканирования ионов.

**Результаты.** Пятно нативного препарата на хроматограмме идентифицировали по значению  $R_f$ . Два продукта биотрансформации атомоксетина были идентифицированы по молекулярным массам, соответствующим пикам молекулярных ионов в масс-спектрах.

**Выводы.** Атомоксетин и продукты его биотрансформации обнаружено в моче в условиях ТСХ и идентифицировано методом масс-спектрометрии. Установлена хроматографическая подвижность нативного соединения, гидроксиатомоксетина и дигидроксиатомоксетина в скрининговых ТСХ-системах, а также результаты их визуализации с помощью хромогенных реактивов, используемых для токсикологического скрининга лекарственных средств в систематическом токсикологическом анализе.

**Ключевые слова:** атомоксетин, гидроксиатомоксетин, дигидроксиатомоксетин, прободготовка, тонкослойная хроматография, масс-спектрометрия.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 25–30**

Atomoxetine ((3R)-*N*-methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine hydrochloride) is a modern antidepressant drug relating to a class of selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI). Atomoxetine was the first non-stimulant drug approved by the FDA (USA) in late 2002 year for the treatment of ADHD in both children and adults [1,2]. Unlike traditional psychostimulants, atomoxetine does not have a potential for abuse; it is not classified as a controlled substance. The therapeutic daily dose is 40 mg daily increased to 80 mg after 3 days and up to 100 mg after 2 to 4 weeks [3]. Atomoxetine has also been shown to be effective for treating therapeutically resistant depression [4,5]. It can cause a range of side effects [2,6–8], and episodes of acute and lethal atomoxetine poisoning also were registered [3,9–11].

Atomoxetine is actively metabolized in the body via hydroxylation, *N*-desmethylation, and benzyl oxidation. Less than 3 % of atomoxetine dose is excreted as an unchanged drug [2,3,12]. The postmortem atomoxetine concentration in the urine was 0.1 mg/L. Half-life is 5.2 h and 21.6 h depending on the type of metabolizers: an extensive and a poor type respectively [3].

TLC screening is the most accessible type of screening procedure that is used in forensic toxicology. The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) has proposed unified TLC systems for which a database of  $R_f$  values for more than 16.000 toxicologically important drugs has been created [3]. Studies on the determination of the chromatographic mobility parameters for atomoxetine in the TLC systems recommended by TIAFT have not been carried out.

### Aim

The aim of the study was the detection of atomoxetine and its biotransformation products in the urine under TLC screening conditions and identification of the metabolites using mass spectrometry method.

### Materials and methods

The pure substance of atomoxetine was isolated from the medicine “Strattera” (7 capsules, 60 mg; “Lilly” (serial number C406168), Czech Republic) according to the method described in the article [13]. Atomoxetine-base was obtained by extraction of the analyte with chloroform from the aqueous solution at pH of 11 saturated with ammonium sulphate. The volunteer’s urine samples after taking a single therapeutic dose of atomoxetine (2 capsules of 60 mg each of Strattera®) were studied. Urine was collected in separate portions of 50 mL for 14 hours, starting after the 5th hour of taking the antidepressant. All chemicals were of analytical grade or better.

**Sample preparation.** The concentrated hydrochloric acid in the volume of 1 ml (it was based on the ratio of 0.10 mL of the acid for every 2.0 mL of the biological fluid) was added to 20 mL of the urine and the mixture was heated in a boiling water bath for 30 min. The obtained hydrolysate was cooled, placed in a separatory funnel, and shaken with 7 mL of diethyl ether three times for 5 min each time. The organic layer was separated and discarded. The aqueous layer was placed in a separatory funnel again, alkalinized with the sodium hydroxide 20 % solution to pH of 11–12, ammonium sulphate

was added until the saturated solution was obtained, and atomoxetine-base was extracted with 10 mL of chloroform three times each time. The extracts obtained were combined, filtered through a pleated blue band paper filter containing 0.2 g of anhydrous sodium sulphate, and evaporated in a water bath at 40 °C to remove chloroform. The dry residue was dissolved in 5 mL of chloroform, mixed thoroughly, transferred to a volumetric flask with a capacity of 25.00 mL adjusting to the specified volume with the same solvent.

Thin-layer chromatography studies of the extracts. The Merk chromatography plates were used. Aliquot of the 1/10 part of the obtained biological extract, aliquot of the 1/10 part of the blank biological extract were concentrated to the minimum volume of ~0.05 mL and applied on four TLC plates as spots. Then 10 µL of the standard solution of atomoxetine in methanol (1.0 mg/mL) was spotted next using microsyringe. The remaining biological extract evaporated to the minimum volume of ~0.05 mL was applied as a band only on the chromatography plate, which then was developed in the mobile phase of chloroform – acetone – 25 % ammonia solution (25:5:0.3). Then the zone in the chromatogram corresponding to this band was not treated by the location reagent.

Chromatograms were developed in chloroform, and then in one of the mobile phases which are listed in *Table 1* using rectangular glass chambers (25 × 25 × 12 cm). UV-light, ninhydrin solution in acetone and Dragendorff–Munier reagent were used for the visualization. Then atomoxetine was eluted from the chromatogram band untreated by the location reagents with 4 mL of methanol (the elution yield was 99.2 %), the eluate was filtered through a blue band paper filter.

The color reactions were carried out with 0.5 mL of the obtained eluates using pieces of chromatographic plates and a range of the chromogenic reagents listed in *Table 2*.

Mass Spectrometry studies of the eluates. A Varian 1200 L mass spectrometer (Netherlands) equipped with a dual quadrupole mass analyzer was applied for analysis. Detection was undertaken at the direct introduction of the sample into ion chamber, electron-impact ionization (70 eV), and full ion scanning mode.

## Results

Three spots were detected on the chromatograms of the biological extracts which were obtained after sample preparation of the volunteer's urine after taking a single therapeutic dose of atomoxetine. Blank biological extracts did not give corresponding spots. The spot of the native compound was identified by  $R_f$ , the value of which coincided with the specified retention parameter for atomoxetine in the standard solution.

*Figure 1* shows atomoxetine-base mass spectrum (EI, 70 eV),  $m/z$  ( $I_{rel}, \%$ ): 255 [ $M$ ]<sup>+</sup>(4), 176 (4), 148 (16), 117 (4), 108 (6), 91 (6), 72 (7), 65 (3), 44 (100.00). Found,  $m/z$ : 255.15 [ $M$ ]<sup>+</sup>.  $C_{17}H_{21}NO$ . Calculated,  $m/z$ : 255.4 [3]. The compliance with the database of NIST 17 mass spectrum library was of 85–87 %.

*Figures 2, 3* show mass spectra of the eluates from chromatograms corresponding to the other two spots that did not

**Table 1.**  $R_f$  values of atomoxetine and its metabolites extracted from the urine

No.	Mobile phase	Atomoxetine	Hydroxyatomoxetine	Dihydroxyatomoxetine
1	Chloroform-acetone (80:20)	0	0	0
2	Ethyl acetate	0	0	0
3	Chloroform-methanol (90:10)	0.15	0.08	0.05
4	Ethyl acetate-methanol – 25 % ammonia solution (85:10:5)	0.49	0.31	0.24
5	Methanol	0.05	0.03	0.01
6	Methanol- <i>n</i> -butanol (3:2)	0.11	0.04	0.01
7	Methanol – 25 % ammonia solution (100:1.5)	0.36	0.22	0.19
8	Cyclohexane-toluene-diethyl amine (15:3:2)	0.22	0.07	0.04
9	Acetone	0.01	0	0
10	Toluene-acetone-ethanol – 25 % ammonia solution (45:45:7.5:2.5)	0.46	0.20	0.17
11	Chloroform-dioxane – acetone – 25 % ammonia solution (47.5:45:5:2.5)	0.47	0.18	0.12
12	Chloroform- <i>n</i> -butanol (3:2)	0.86	0.75	0.72
13	Ethyl acetate-acetone – 25 % ammonia solution (50:45:5)	0.55	0.38	0.35
14	Benzene-Methanol-Diethylamine (90:10:10)	0.63	0.46	0.43
15	Chloroform-acetone – 25 % ammonia solution (25:5:0.3)	0.74	0.60	0.56
16	Hexane-ethyl acetate-ethanol – 25 % ammonia solution (30:10:5:1)	0.27	0.10	0.07
17	Chloroform-acetone – 25 % ammonia solution (12:24:1)	0.38	0.22	0.18
18	Chloroform	0	0	0

match the native drug. Suspected products of atomoxetine biotransformation were identified by the molecular weights that correspond to the molecular ion peaks in the mass spectra.

Hydroxyatomoxetine mass spectrum (EI, 70 eV),  $m/z$  ( $I_{rel}, \%$ ): 271 [ $M$ ]<sup>+</sup>(2), 254 [ $M-OH$ ]<sup>+</sup>(2), 176 (20), 165 (23), 146 (9), 133 (24), 117 (24), 105 (44), 91 (15), 77 (49), 60 (53), 44 (100) (*Fig. 1*). Found,  $m/z$ : 271.30 [ $M$ ]<sup>+</sup>.  $C_{17}H_{21}NO_2$ . Calculated,  $m/z$ : 271.4.

Dihydroxyatomoxetine mass spectrum (EI, 70 eV),  $m/z$  ( $I_{rel}, \%$ ): 287 [ $M$ ]<sup>+</sup>(1), 271 [ $M-OH$ ]<sup>+</sup>(2), 255 [ $M-OH-OH$ ]<sup>+</sup>(2),

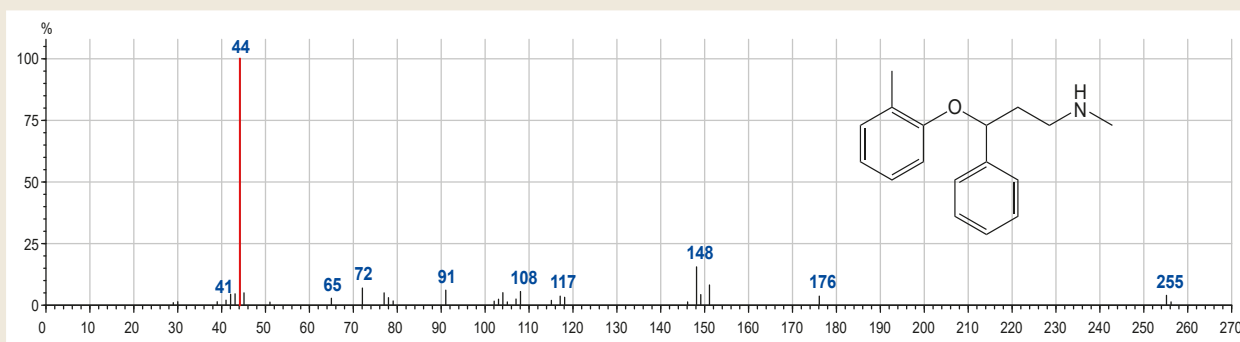


Fig. 1. Mass spectrum of atomoxetine-base obtained from the substance of the drug.

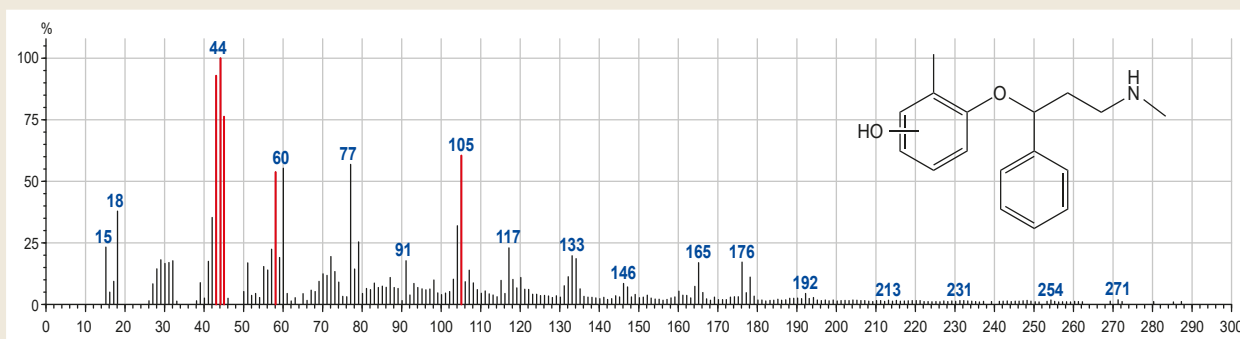


Fig. 2. Mass spectrum of hydroxyatomoxetine extracted from the tested urine samples.

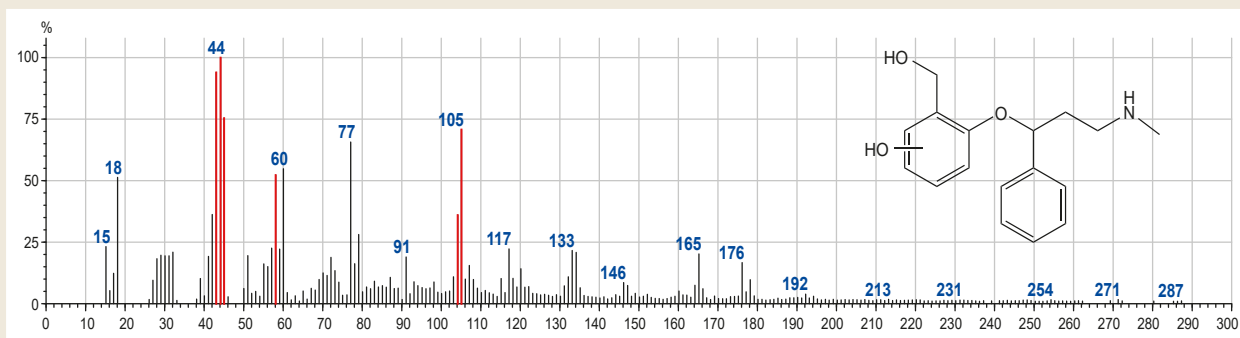


Fig. 3. Mass spectrum of dihydroxyatomoxetine extracted from the tested urine samples.

Table 2. Colour of the interaction products of atomoxetine and its metabolites with the chromogenic reagents

No.	Reagent	Atomoxetine (sensitivity, µg in spot) [13]	Hydroxy-atomoxetine	Dihydroxy-atomoxetine
1	UV light 254 nm/365 nm	fluorescence purple (0.3)/light yellow (0.5)	fluorescence purple/light yellow	fluorescence pink/light yellow
2	Dragendorff–Munier	orange (0.5)	orange	orange
3	Ninhydrin solution	pink-violet (2.0)	pink-violet	pink-violet
4	Mandelin	light-pink (5.0)	yellow	yellow
5	Mandelin followed by formaldehyde vapour	yellow (5.0)	yellow	yellow
6	Marquis	pink → light – pink (2.0)	pink → yellow	red
7	Froehde	blue (1.0)	blue → brown	green
8	Liebermann	Light – pink (10.0)	orange → pink	red → yellow
9	Erdmann	Light – yellow (10.0)	yellow → orange	orange
10	Sulphuric acid concentrated	pink → light – yellow (10.0)	pink	red



176 (17), 165 (20), 146 (9), 133 (22), 117(22), 105 (70), 91 (19), 77 (66), 60 (55), 44 (100) (Fig. 2). Found, m/z: 287.30 [M]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Calculated, m/z: 287.4.

R<sub>f</sub> values of atomoxetine, hydroxyatomoxetine, and dihydroxyatomoxetine extracted from the urine are shown in Table 1. Colour of the interaction products of atomoxetine and its metabolites with the range of chromogenic reagents are presented in Table 2.

## Discussion

Sample preparation conditions were optimized on the basis of early obtained results of extraction yield of atomoxetine from aqueous solutions with organic solvents depending on pH and nature of salting-out agent [14]. The pre-treatment of the biological fluid using dilute acid hydrolysis was carried out because the drug is excreted mostly urinary as the major oxidative metabolite of 4-hydroxyatomoxetine-*O*-glucuronide (80 % of the administered dose) [2,3,12]. Urine samples were collected according to the literature half-life values of atomoxetine [3].

The obtained results of the identification of atomoxetine metabolites in the studied urine samples are consistent with the literature data: 4-hydroxyatomoxetine was found as the major atomoxetine oxidation product in the urine of persons with both an extensive and poor type of metabolism [15,16] and dihydroxyatomoxetine, namely, 2-hydroxymethyl-4-hydroxyatomoxetine was found for poor metabolizers [16].

The chromatographic mobility of atomoxetine and its metabolites was studied in 18 mobile phases including those proposed by TIAFT (No. 1–9) for general drug screening, and those widely used in forensic toxicological studies (No. 10–18) [3]. According to the TIAFT recommendations, using several chromatographic systems, a minimum of three, preferably with the low correlation of R<sub>f</sub> values, significantly increases the reliability of substance identification by TLC [3]. As can be seen from Table 1, atomoxetine and its metabolites had low R<sub>f</sub> values in mobile phases No. 1–9, only the phase of ethyl acetate–methanol–25 % ammonia (85:10:5) (No. 4) allowed to achieve a satisfactory separation of the native drug and metabolites. The chloroform – acetone – 25 % ammonia solution (25:5:0.3) mobile phase (No. 15) showed higher values of the chromatographic mobility of atomoxetine and its metabolites and a satisfactory separation. So, it was chosen for the TLC-purification in the current study. The mobile phase of chloroform – dioxane – acetone–25 % ammonia solution (47.5:45:5:2.5) (No. 11) also can be recommended for TLC study of the biological extracts containing atomoxetine and its metabolites as a low correlated one with the mobile phases No. 4 and 1 No. 5.

The colors selective with respect to biogenic matrix components were obtained with ninhydrin, Froehde, Liebermann, Erdman's, Marquies reagents, and concentrated sulphuric acid (Table 2). The sensitivity of the color reactions for the atomoxetine standard methanol solution was in the range of 0.5–10.0 µg in the spot [13]. This work is a contribution to the toxicological screening of atomoxetine using TLC.

Obtained data can be used in the practice of forensic and clinical toxicology.

## Conclusions

1. Atomoxetine and its biotransformation products were detected in the urine under TLC screening conditions and identified using mass spectrometry method.

2. Chromatographic mobility of the native compound, hydroxyatomoxetine and dihydroxyatomoxetine in the TLC screening systems as well as the results of their visualization using chromogenic reagents applied for toxicological drug screening in the systematic toxicological analysis have been determined.

**Prospects for further research.** The developed conditions for detection of atomoxetine and its metabolites in the urine under the conditions of TLC screening will be used for further creation of toxicological examination algorithm of biological samples for the presence of atomoxetine in the cases of lethal intoxications by antidepressants.

## Funding

This work was performed in accordance with the plan of the scientific-research work of the National University of Pharmacy "Chemical-toxicological analysis of biologically active substances and drugs", the state registration code is 0114U000958.

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

## Information about authors:

Karpushyna S. A., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8834-4286](https://orcid.org/0000-0001-8834-4286)

Baiurka S. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7505-6322](https://orcid.org/0000-0001-7505-6322)

Tomarovska T. O., PhD, Associate Professor of the Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0045-8209](https://orcid.org/0000-0003-0045-8209)

## Відомості про авторів:

Карпушина С. А., канд. хім. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Баяурка С. В., д-р фарм. наук, професор каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Томаровська Т. О., канд. хім. наук, доцент каф. неорганічної та фізичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

## Сведения об авторах:

Карпушина С. А., канд. хим. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Баяурка С. В., д-р фарм. наук, профессор каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Томаровская Т. А., канд. хим. наук, доцент каф. неорганической и физической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

## References

- [1] Childress, A. C. (2015). A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 27-39. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S59270>
- [2] Baselt, C. R. (2020). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 12-th edition*. Seal Beach, CA: Biomedical Publications.
- [3] Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*, 4th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press.
- [4] Pilhatsch, M. K., Burghardt, R., Wandinger, K. -P., Bauer, M., & Adli, M. (2006). Augmentation with atomoxetine in treatment-resistant depression with psychotic features – a case report. *Pharmacopsychiatry*, 39(2), 79-80. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931547>
- [5] Cesneková, D., Šnircová, E., Nosáľová, G., & Ondrejka, I. (2016). Is atomoxetine effective in some comorbid mental disorders in ADHD? *European Pharmaceutical Journal*, 63(1), 29-32. <https://doi.org/10.1515/afpuc-2016-0003>
- [6] Reed, V. A., Buitelaar, J. K., Anand, E., Day, K. A., Treuer, T., Upadhyaya, H. P., Coghill, D. R., Kryzhanovskaya, L. A., & Savill, N. C. (2016). The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. *CNS drugs*, 30(7), 603-628. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0349-0>
- [7] Howes, C. F., & Sharp, C. (2018). Delusional infestation in the treatment of ADHD with atomoxetine. *BMJ case reports*, 2018, bcr2018226020. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226020>
- [8] Başay, Ö., Basay, B. K., Öztürk, Ö., & Yüncü, Z. (2016). Acute Dystonia Following a Switch in Treatment from Atomoxetine to Low-dose Aripiprazole. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(2), 221-225. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.221>
- [9] Aronson, J. K. (2016). Atomoxetine. In *Meyler's Side Effects of Drugs* (16th ed., pp. 738-740.) Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/atomoxetine>
- [10] Paxton, G. A., & Cranswick, N. E. (2008). Acute suicidality after commencing atomoxetine. *Paediatrics and Child Health*, 44(10), 596-598. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01389.x>
- [11] Garside, D., Ropero-Miller, J. D., & Riemer, E. C. (2006). Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses – three case reports. *Journal of Forensic Sciences*, 51(1), 179-182. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2005.00021.x>
- [12] Yu, G., Li, G. -F., Markowitz, J. S. (2016). Atomoxetine – A Review of its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(4), 314-326. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0137>
- [13] Tomaravska, L. Yu., Baiurka, S. V., & Karpushina, S. A. (2017). Development of the methods for atomoxetine identification suitable for the chemical and toxicological analysis. *Visnik farmacii – News of Pharmacy*, 2(90), 13-20. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2154>
- [14] Tomaravska, L. Yu., Baiurka, S. V., & Karpushina, S. A. (2020). Study of Solvent extraction of Atomoxetine from Aqueous solutions and Biological fluids. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(9), 4303-4309. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00760.X>
- [15] Dinh, J. C., Pearce, R. E., Haandel, L. V., Gaedigk, A., & Leeder, J. S. (2016). Characterization of Atomoxetine Biotransformation and Implications for Development of PBPK Models for Dose Individualization in Children. *Drug Metabolism & Disposition*, 44(7), 1070-1079. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.069518>
- [16] Sauer, J. M., Ponsler, G. D., Mattiuz, E. L., Long, A. J., Witcher, J. W., Thomasson, H. R., & Desante, K. A. (2003). Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metabolism & Disposition*, 31(1), 98-107. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.1.98>



## Хромато-мас-спектрометричне дослідження настойки валеріани з різними екстрагентами

В. М. Одинцова<sup>ID\*E,F</sup>, В. Г. Корнієвська<sup>ID<sup>A</sup></sup>, С. В. Панченко<sup>ID<sup>C</sup></sup>, Ю. І. Корнієвський<sup>ID<sup>D</sup></sup>, В. І. Кокітко<sup>ID<sup>E,B</sup></sup>

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

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.s.p.) – збірний вид, на території України об'єднує 13 видів, у тому числі на півдні країни росте валеріана пагононосна (*V. stolonifera* Czern.). Нині підтверджено, що заспокійливі та спазмолітичні властивості сировини валеріани зумовлені вмістом у ній валепотриатів, сесквітерпеноїдів і ароматичних речовин, зокрема похідних евгенолу. Саме тому в багатьох країнах світу на їхній основі створено низку препаратів.

**Мета роботи** – за допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек *V. stolonifera* Czern., що виготовлені на 70 % спирті та метанолі.

**Матеріали та методи.** Сировина (підземні органи) *Valeriana radices* заготовили в березні 2020 року в Запоріжжі, Канцерівська балка. Настойку валеріани готували зі свіжої сировини згідно з методикою виготовлення настоек, досліджували на газовому хроматографі Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

**Результати.** За допомогою газової хроматографії в метанольній настойці *V. stolonifera* Czern. коренів ідентифікували 77 компонентів, кількісно виділили 13 компонентів. Аналізуючи хроматограми та характеристику площі піків спиртової настоек *V. stolonifera* Czern. коренів, ідентифікували 78 компонентів, кількісно виділили 11 компонентів. Під час порівняльної характеристики хроматограм збіглися 39 компонентів. З основних компонентів найбільший вміст мають 13.413 RT метанольний 1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8a dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4a.α.,7.β.,8a.α.] – 5,34 %; 13.414 RT спиртовий – 8,41 %; 11.943 RT метанольний Myrtenyl isovalerate – 3,88 %; 11.942 RT спиртовий – 5,15 %; 15.362 RT метанольний Kessanyl acetate – 2,52 %; 15.360 RT Kessanyl acetate спиртовий – 1,41 %.

**Висновки.** Проаналізувавши результати газової хроматографії, з'ясували, що настоек валеріани з метанольним і спиртовим екстрагентом відрізняються і за кількісним, і за якісним складом. В усіх настойках наявні 39 сполук, 3 з них – у великій кількості. У результаті дослідження отримали дані, що свідчать: кращі показники кількісного та якісного складу настоек *V. stolonifera* Czern. отримали, використавши як екстрагент 70 % спирт.

**Ключові слова:** *Valeriana stolonifera* Czern., настойка, хромато-мас-спектрометрія, 70 % спирт, метанол.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 31–39**

### Chromato-mass spectrometric study of valerian infusion with various extractants

V. M. Odyntsova, V. H. Korniyevska, S. V. Panchenko, Yu. I. Korniyevskiy, V. I. Kokitko

Valerian Officinalis (*Valeriana officinalis* L.s.p.) is a collective species in Ukraine. It contains 13 species, including in the south of Ukraine grows valerian (*V. stolonifera* Czern.). At the present stage, it is confirmed that the calming and antispasmodic properties of valerian raw materials are due to the content of valepotriates, sesquiterpenoids and aromatic substances, in particular eugenol derivatives. That is why in many countries around the world a number of drugs have been created on their basis.

**The aim** of our research is to determine the component composition of tinctures of *V. stolonifera* Czern. made of 70 % alcohol and methanol using gas chromatography.

**Materials and methods.** Raw materials (underground organs) *Valeriana radices* were harvested in March 2020 in Zaporizhzhia, Kantserivska Balka. Valerian tincture was prepared from fresh raw materials according to the method of making tinctures. The tincture was investigated on a gas chromatograph Agilent 7890B with mass spectrometric detector 5977B. The NIST14 mass spectrum library was used to identify the components.

**Results.** 77 components were identified by gas chromatography in methanolic tincture of *V. stolonifera* Czern. roots, 13 components were isolated quantitatively. In the analysis of the chromatogram and the characteristic of the area of the peaks of the alcoholic tincture of *V. stolonifera*

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252374>

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

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252374](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252374)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 31–39

**Key words:** *Valeriana stolonifera* Czern., tincture, chromato-mass spectrometry, 70 % alcohol, methanol.

\*E-mail: [odyntsova1505@gmail.com](mailto:odyntsova1505@gmail.com)

Received: 10.12.2021 // Revised: 21.12.2021 // Accepted: 10.01.2022

*Czern. roots*, 78 components were identified, 11 components were isolated quantitatively. At the comparative characteristic of chromatograms 39 components coincide. Of the main components, the largest content is: 13.413 RT methanolic 1(2*H*)-Naphthalenone, octahydro-4a,8a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.α.,7.β.,8a.α.)] – 5.34 % 13.414 RT alcohol – 8.41 %; 11.943 RT methanolic Myrtenyl isovalerate – 3.88 %; 11.942 RT alcohol – 5.15 %; 15.362 RT methanolic Kessanyl acetate – 2.52 %; 15.360 RT Kessanyl acetate alcohol – 1.41 %.

**Conclusions.** It was seen that valerian tinctures with methanol and alcohol extractant differ in both quantitative and qualitative composition analyzing the obtained data of gas chromatography. 39 Compounds were present in all tinctures; three of them were present in large quantities. According to the results of the study, data have been obtained that show that the best indicators of the quantitative and qualitative composition of the tincture of *V. stolonifera Czern.* were obtained using the extractant 70 % alcohol.

**Key words:** *Valeriana stolonifera Czern.*, tincture, chromato-mass spectrometry, 70 % alcohol, methanol.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 31–39**

### Хромато-масс-спектрометрическое исследование настойки валерианы с различными экстрагентами

В. Н. Одинцова, В. Г. Корниевская, С. В. Панченко, Ю. И. Корниевский, В. И. Кокитко

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis L.s.p.*) – сборный вид, который в Украине объединяет 13 видов, в том числе на юге страны произрастает валериана побегоносная (*V. stolonifera Czern.*). На современном этапе подтверждено: успокаивающие и спазмолитические свойства сырья валерианы обусловлены содержанием в нём валепотриатов, сесквитерпеноидов и ароматических веществ, в частности, производных эвгенола. Поэтому во многих странах мира на их основе создан ряд препаратов.

**Цель работы** – с помощью газовой хроматографии определить компонентный состав настоек *V. stolonifera Czern.*, изготовленных на 70 % спирте и метаноле.

**Материалы и методы.** Сырьё (подземные органы) *Valerianae radices* заготовили в марте 2020 года в г. Запорожье, Канцеровская балка. Настойку валерианы готовили из свежего сырья согласно методике изготовления настоек, исследовали на газовом хроматографе Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B. Для идентификации компонентов использовали библиотеку масс-спектров NIST 14.

**Результаты.** Посредством газовой хроматографии в метанольной настойке *V. stolonifera Czern.* корней идентифицировали 77 компонентов, в количественном отношении выделены 13 компонентов. При анализе хроматограммы и характеристике площади пиков спиртовой настойки *V. stolonifera Czern.* корней идентифицировали 78 компонентов, в количественном отношении выделены 11 компонентов. При сравнительной характеристике хроматограмм совпадают 39 компонентов. Из основных компонентов наибольшее содержание имеют 13.413 RT метанольный 1(2*H*)-Naphthalenone, octahydro-4a,8a dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.α.,7.β.,8a.α.)] – 5,34 %; 13.414 RT спиртовой – 8,41 %; 11.943 RT метанольный Myrtenyl isovalerate – 3,88 %; 11.942 RT спиртовой – 5,15 %; 15.362 RT метанольный Kessanyl acetate – 2,52 %; 15.360 RT Kessanyl acetate спиртовой – 1,41 %.

**Выводы.** Проанализировав полученные данные газовой хроматографии, установили: настойки валерианы с метанольным и спиртовым экстрагентом отличаются и по количественному, и по качественному составу. Во всех настойках выявлены 39 соединений, 3 из них – в большом количестве. В результате исследования получили данные, свидетельствующие: лучшие показатели количественного и качественного состава настойки *V. stolonifera Czern.* получены при использовании как экстрагента 70 % спирта.

**Ключевые слова:** *Valeriana stolonifera Czern.*, настойка, хромато-масс-спектрометрия, 70 % спирт, метанол.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 31–39**

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis L.s.p.*) – збірний вид, в Україні об'єднує 13 видів, зокрема на півдні країни росте валеріана пагононосна (*V. stolonifera Czern.*) [1,2].

Валеріана лікарська – рослина з різноманітним хімічним складом, що представлений ефірними нітрозамінами, жирними оліями, флавоноїдами (лютеолін, апігенін, кверцетин), фенолкарбоновими кислотами та їхніми похідними (кавова та хлорогенова).

Корінь валеріани містить понад 150 хімічних сполук, більшість із них фізіологічно активні. Визначають відмінності хімічного складу рослини залежно від місця зростання, методів обробки та зберігання лікарської рослинної сировини (ЛРС). Кореневище та подрібнені корені містять у середньому 0,5–1,0 % ефірної олії. Більшість фармакопей регламентують стандарти, в яких препарат повинен містити не менше ніж 0,5 % ефірної олії та не менше ніж 0,17 % валеріанової кислоти та її похідних. Також підземні органи багаті на дубильні речовини, крохмаль, білки, вуглеводи, фенолкарбонів та органічні кислоти тощо.

Доведено, що заспокійливі та спазмолітичні властивості сировини валеріани зумовлені вмістом у них ва-

лепотриатів, сесквітерпеноїдів та ароматичних речовин, зокрема похідних евгенолу [3–5].

Валеріана здавна застосовується в науковій і традиційній медицині як настій, відвар і спиртова настойка зі свіжої фітомаси або повітряно-сухої сировини, порошок підземних органів, свіжий сік, густий екстракт, а також включена до складу багатьох комбінованих препаратів [6–7].

У сучасній науковій медицині широко вивчено дію валеріани, яка має такі властивості: седативні, гіпотензивні, вітрогонні, тонізувальні, жовчогінні, загальнозміцнювальні, спазмолітичні; знижує збудливість центральної нервової системи, розширює коронарні судини, розслаблює гладку мускулатуру, регулює серцеву діяльність, має антистресовий вплив на нервову систему людини.

Галенові препарати: відвар, настій, настоянка, густий екстракт – застосовують як седативні засоби при нервовому збудженні, неврозах серцево-судинної системи, спазмі органів шлунково-кишкового тракту; входять до складу заспокійливих зборів, препаратів Кардіофіт, Валокармід, Кардіовален, Релаксил, Седафітон, краплі Зеленіна, Седавіт [8,9].



## Мета роботи

За допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек *V. stolonifera Czern.*, виготовлених на 70 % спирті та метанолі.

## Матеріали і методи дослідження

Сировину (підземні органи) *Valerianae radices* заготовили в березні 2020 року у м. Запоріжжі, Канцерівська балка.

Настойку валеріани готували зі свіжої сировини згідно з методикою виготовлення настоек, досліджували на газовому хроматографі Agilent 7890В із мас-спектрометричним детектором 5977В [10–12]. Умови хроматографування: колонка DB-5ms завдовжки 30 м, внутрішній діаметр – 250 мкм, товщина фази – 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв, об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1:5. Температура блоку введення проб – 265 °С. Температура термостата: програмована – 70 °С (витримка 1 хв), до 150 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 1 хв), до 270 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 4 хв). Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

## Результати

Проаналізувавши хроматограми та характеристику площі піків спиртової настойки *V. stolonifera Czern.* коренів, ідентифікували 78 компонентів, кількісно виділили 11 компонентів: 13.414 RT 1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8a dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.α., 7.β., 8a.α.)] – 8,41 %; 11.942 RT Myrtenyl isovalerate – 5,15 %; 18.157 RT Linoleic acid ethyl ester – 4,72 %; 2.766 RT Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester – 3,85 %; 10.647 RT 1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7octahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.α., 4.α., 4a.β., 7b.α.)] – 3,71 %; 7.223 RT(-)-Myrtenol – 3,63 %; 16.578 RT Hexadecanoic acid, ethyl ester – 3,27 %; 15.360 RT Kessanyl acetate – 1,41 %; 20.673 RT 3-Heptyn-2-one, 5-cyclopentyl-6-hydroxy-6-methyl-5-(1-methylethyl) – 1,11 %; 9.242 RT

α-Terpinyl acetate – 0,88 %; 4.452 RT 2-Hydroxy-gamma-butyrolactone – 0,66 % (рис. 1).

За допомогою газової хроматографії в метанольній настойці коренів *V. stolonifera Czern.* ідентифікували 77 компонентів, що належать до різних класів біологічно активних сполук: органічні кислоти (8, 71, 86, 97, 104, 105); аліфатичні вуглеводні, біоксирани, естери (70, 83, 103, 113, 114); монотерпени, кетони, ароматичні сполуки, спирти, гетероциклічні сполуки, сесквітерпени, аміносполуки, фенольні сполуки, лактони, лігнани, ситостерини, тритерпени, 2 сполуки не визначили (32, 97).

Аналізуючи хроматограми та характеристику площі піків, кількісно виділили 13 компонентів: 2.974 RT Butanoic acid, 3-methyl – 14,69 %; 3.832 RT Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2-methylene – 7,97 %; 13.413 RT 1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8a dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.α., 7.β., 8a.α.)] – 5,34 %; 10.65 RT 1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7b octa hydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.α., 4.α., 4a.β., 7b.α.)] – 4,31 %; 11.943 RT Myrtenyl isovalerate – 3,88 %; 15.362 RT Kessanyl acetate – 2,52 %; 17.922 RT 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z) – 2,32 %; 8.426 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo) – 2,19 %; 20.675 RT 3-Heptyn-2-one, 5-cyclopentyl-6-hydroxy-6-methyl-5-(1-methylethyl) – 1,74 %; 6.899RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, (1Sendo) – 1,05 %; 4.84 RT D-Limonene – 0,53 %; 19.136 RT (2R,3R, 4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-1)octahydronaphthalen-1(2H)-one – 0,29 %; 22.76 RT 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester – 0,28 % (рис. 2).

Під час порівняльної характеристики хроматограм виявили: збігаються 39 компонентів (табл. 1). З основних компонентів найбільші концентрації мають 13,413 RT метанольний 1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8a dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.α., 7.β., 8a.α.)] – 5,34 % 13.414 RT спиртовий – 8,41 %; 11.943 RT метанольний Myrtenyl isovalerate – 3,88 %; 11.942 RT спиртовий – 5,15 %; 15.362 RT метанольний Kessanyl acetate – 2,52 %; 15.360 RT Kessanyl acetate спиртовий – 1,41 %.

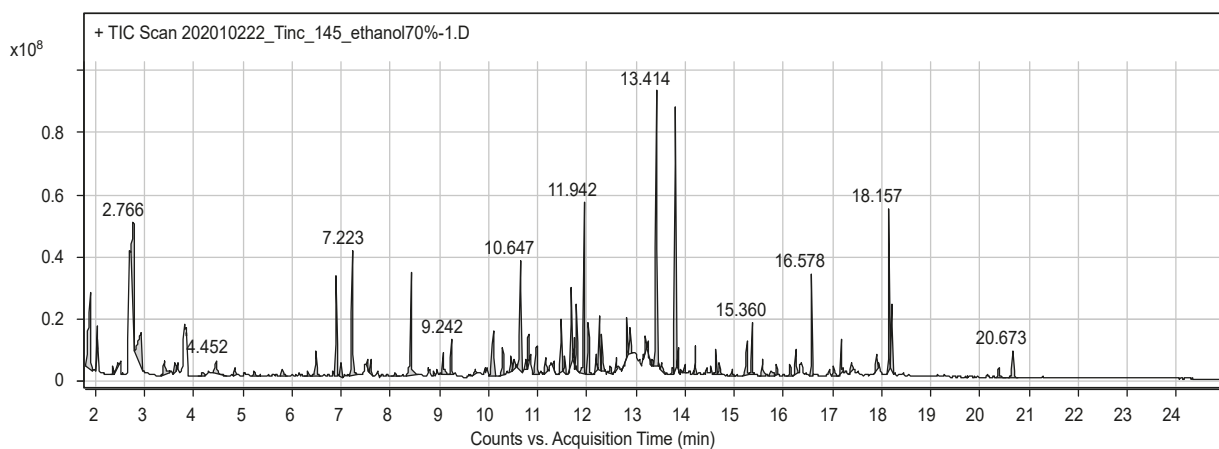


Рис. 1. Хроматограма компонентів настойки валеріани *Valeriana stolonifera Czern.* (70 % спирт).

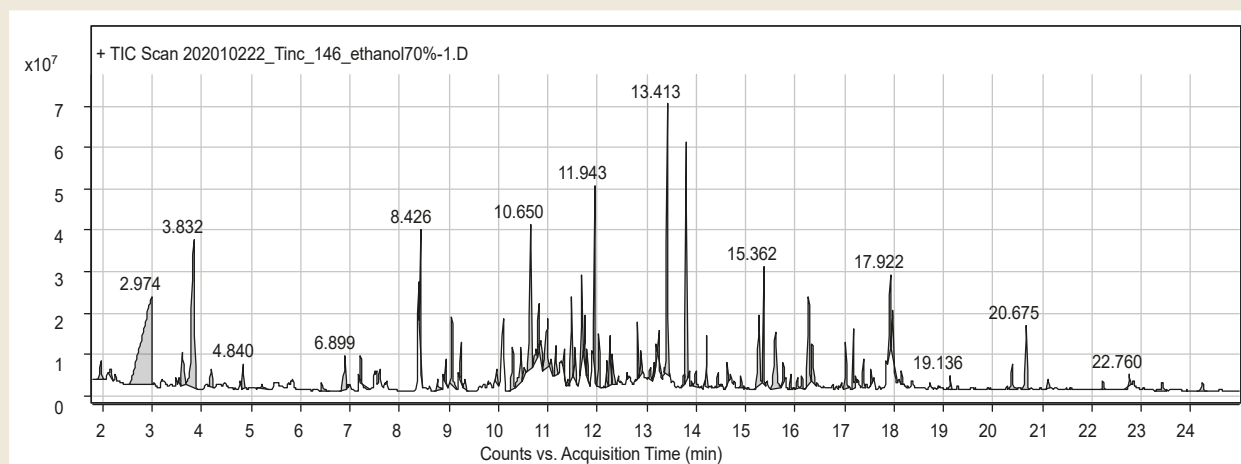


Рис. 2. Хроматограма компонентів настойки валеріани *Valeriana stolonifera* Czern. (метанол).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика мас-спектрокопії настоек валеріани пагононосної з різними екстрагентами

№ з/п	Висота піка RT	Найменування компонентів настоек	Формула	Метанол, %	Спирт, %
1	1.886	Acetic acid	$C_2H_4O_2$		3.59 %
2	1.961	Glycerin	$C_3H_8O_3$	0.61 %	
3	2.025	2-Propanone, 1-hydroxy-	$C_3H_6O_2$		0.43 %
4	2.165	Methyl isovalerate	$C_6H_{12}O_2$	0.24 %	
5	2.361	2,2'-Bioxirane	$C_4H_6O_2$		0.2 %
6	2.464	2-Propanone, 1-hydroxy-	$C_3H_6O_2$		0.33 %
7	2.766	Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester	$C_7H_{14}O_2$		3.85 %
8	2.93 2.974	Butanoic acid, 3-methyl-	$C_5H_{10}O_2$	14.69 %	2.82 %
9	3.403	Dihydroxyacetone <i>кетон</i>	$C_3H_6O_3$		0.89 %
10	3.603 3.614	3-Carene	$C_{10}H_{16}$	1.39 %	0.47 %
11	3.832	Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2-methylene-	$C_{10}H_{16}$	7.97 %	
12	4.185	Cyclohexane, 1-methylene-4-(1-methylethenyl)-	$C_{10}H_{16}$		0.22 %
13	4.2	Bicyclo[3.1.0]hexane, 4-methylene-1-(1-methylethyl)-	$C_{10}H_{16}$	0.56 %	
14	4.452	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	$C_4H_6O_3$		0.66 %
15	4.84 4.84	D-Limonene	$C_{10}H_{16}$	0.53 %	0.28 %
16	5.221 5.233	Furaneol спирт	$C_6H_8O_3$	0.22 %	0.23 %
17	5.804	Cyclopentanol	$C_5H_{10}O$		0.35 %
18	6.32	L-Alanine, N-methoxycarbonyl-, butyl ester	$C_9H_{17}NO_4$		0.26 %
19	6.432 6.487	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	$C_6H_8O_4$	0.3 %	0.95 %
20	6.899 6.901	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, (1Sendo)-	$C_{10}H_{18}O$	1.05 %	2.61 %
21	6.997	Terpinen-4-ol	$C_{10}H_{18}O$		0.45 %
22	7.216 7.223	(-)-Myrtenol	$C_{10}H_{16}O$	0.45 %	3.63 %

Продовження табл. 1.

№ з/п	Висота піка RT	Найменування компонентів настоек	Формула	Метанол, %	Спирт, %
23	7.531	Benzene, 1-methoxy-4-methyl-2-(1-methylethyl)-	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O		0.2 %
24	7.608	Benzene, 2-methoxy-4-methyl-1-(1-methylethyl)-	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O		0.4 %
25	8.092	1,2-Benzenediol, 3-methyl-	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>		0.22 %
26	8.424 8.426	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)-	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	2.19 %	4.04 %
27	8.767	Ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	0.39 %	
28	8.933	Myrtenyl acetate	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	0.38 %	
29	9.058 9.07	2-(1-Methylcyclopropyl) aniline	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N	1.89 %	0.9 %
30	9.242 9.242	α-Terpinyl acetate	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	0.72 %	0.88 %
31	9.328	α-Guaiene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.29 %	
32	9.73	0	0		0.23 %
33	9.97	(1S,5S)-2-Methyl-5-((R)-6-methylhept-5-en-2-yl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.32 %	
34	10.096	Valerena-4,7(11)-diene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>		2.2 %
35	10.294 10.294	Caryophyllene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	1.26 %	0.95 %
36	10.45	1H-Cyclopropa[a]naphthalene,1a,2,3,5,6, 7,7a,7b-octa hydro-1,1,7,7a tetra methyl-, [1aR-(1a.α.,7.α.,7a.α.,7b.α.)]-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	1.07 %	
37	10.521	1,3,2-Benzodioxaborole, 2-hydroxy-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> BO <sub>3</sub>		0.42 %
38	10.522	Benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl-	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	0.26 %	
39	10.452 10.65 10.647	1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a, 5,6,7octahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.α.,4.α.,4a.β.,7b.α.)]-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	4.31 %	0.6 % 3.71 %
40	10.757	1,4,7,-Cycloundecatriene, 1,5,9,9-tetramethyl-Z,Z,Z-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>		0.32 %
41	10.76	Seychellene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.36 %	
42	10.814	Aromandendrene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>		0.99 %
43	10.817	β.-Panasinsene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	1.01 %	
44	10.854	1H-3a,7-Methanoazulene,2,3,6,7,8,8a hexa hydro-1,4,9,9-tetra methyl-, (1.α., 3a.α.,7.α.,8a.β)-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.41 %	
45	10.978	3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O		1.83 %
46	10.993	(R,Z)-2-Methyl-6-(4-methyl cyclohexa-1,4-dien-1-yl) hept-2-en-1-ol	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	2.27 %	
47	11.065	d-Mannose	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	0.26 %	
48	11.16	1,3-Cyclohexadiene,5-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-2-methyl-, [S-(R*, S*)]-	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.59 %	
49	11.161	trans-α.-Bergamotene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>		0.5 %
50	11.319 11.321	β.-Bisabolene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.5 %	0.2 %
51	11.481 11.482	2-Adamantanol, 2-(bromomethyl)-	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> BrO	1.91 %	1.7 %
52	11.555 11.555	α.-Maaliene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0.82 %	0.55 %
53	11.688 11.689	Kessane	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	1.65 %	1.87 %
54	11.745	Butyl(2-nonyl-1-yl)amine	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N		0.67 %

Продовження табл. 1.

№ з/п	Висота піка RT	Найменування компонентів настоек	Формула	Метанол, %	Спирт, %
55	11.747	Benzaldehyde, 2-hydroxy-5-methoxy-	$C_8H_8O_3$	0.88 %	
56	11.794 11.795	Pacifigorgiol	$C_{15}H_{26}O$	0.46 %	1.75 %
57	11.942 11.943	Myrtenyl isovalerate	$C_{15}H_{24}O_2$	3.88 %	5.15 %
58	12.031	1 <i>H</i> -Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis-	$C_{15}H_{26}O$	1.21 %	
59	12.032	Patchouli alcohol	$C_{15}H_{26}O$		2.0 %
60	12.187 12.188	(1aR,3aS,7S,7aR,7bR)-1,1,3a,7-Tetramethyldecahydro-1 <i>H</i> cyclopropa[ <i>a</i> ]naphthalen-7-ol	$C_{15}H_{26}O$	0.54 %	0.64 %
61	12.252 12.252	1 <i>H</i> -Cycloprop[ <i>e</i> ]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1a-(1a.α.,4a.α.,7.β.,7a.β.,7b.α.)]	$C_{15}H_{24}O$	0.94 %	1.4 %
62	12.309 12.31	Spirojatamol	$C_{15}H_{26}O$	0.76%	1.1%
63	12.474	2-Naphthalenemethanol, 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-α.,α.,4a,8-tetramethyl-, (2 <i>R</i> -cis)-	$C_{15}H_{26}O$		0.21 %
64	12.6	Ledol	$C_{15}H_{26}O$		0.36 %
65	12.824 12.824	Isospathulenol	$C_{15}H_{24}O$	1.08 %	0.95 %
66	12.882 12.883	Spirojatamol	$C_{15}H_{26}O$	0.48 %	0.78 %
67	13.072	Isoaromadendrene epoxide	$C_{15}H_{24}O$	0.37 %	
68	13.144	5-Azulenemethanol, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-α.,α.,3,8-tetramethyl-, acetate, [3 <i>S</i> -(3.α.,5.α.,8.α.)]-	$C_{17}H_{28}O_2$	0.34 %	
69	13.196	Myrtenyl 3-methylvalerate	$C_{16}H_{26}O_2$		0.4 %
70	13.197	Fumaric acid, dimyrtenyl ester	$C_{24}H_{32}O_4$	0.21 %	
71	13.236 13.245	2-Furoic acid, TBDMS derivative	$C_{11}H_{18}O_3Si$	0.74 %	0.21 %
72	13.33	1 <i>H</i> -Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7, 8-octahydro-1,1,4a,7-tetra methyl-, cis-	$C_{15}H_{26}O$		0.2 %
73	13.413 13.414	1(2 <i>H</i> )-Naphthalenone, octahydro-4a,8a dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [4a <i>R</i> -(4a.α.,7.β.,8a.α.)]-	$C_{15}H_{26}O$	5.34 %	8.41 %
74	13.52	( <i>E</i> )-Valerenyl isovalerate	$C_{20}H_{32}O_2$		0.29 %
75	13.745 13.749	( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7a <i>R</i> )-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a hexa hydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-2-Methyl acrylaldehyde	$C_{15}H_{22}O$	0.2 %	0.23 %
76	13.801 13.808	( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7a <i>R</i> )-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7ahexahydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-2-methylacrylaldehyde	$C_{15}H_{22}O$	5.42 %	8.52 %
77	13.864	Valerenol	$C_{15}H_{24}O$		0.67 %
78	13.986 13.99	( <i>E</i> )-4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol	$C_{10}H_{12}O_3$	0.5 %	0.25 %
79	14.209 14.209	Kessanyl acetate	$C_{17}H_{28}O_3$	0.98 %	0.73 %
80	14.443	Isospathulenol	$C_{15}H_{24}O$	0.28 %	
81	14.633 15.761	Cedran-diol, (8 <i>S</i> ,14)-	$C_{15}H_{26}O_2$	0.49 %	0.78 %
82	14.637	<i>cis</i> -Valerenyl acetate	$C_{17}H_{26}O_2$	0.44 %	
83	14.697	Khusimyl methyl ether	$C_{16}H_{26}O$		0.36 %
84	14.904	<i>trans</i> -Valerenyl acetate	$C_{17}H_{26}O_2$	0.21 %	



Продовження табл. 1.

№ з/п	Висота піка RT	Найменування компонентів настоек	Формула	Метанол, %	Спирт, %
85	14.959	p-Hydroxycinnamic acid, ethyl ester	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>		0.25 %
86	15.254 15.275	Valerenic acid	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	2.8 %	1.26 %
87	15.36 15.362	Kessanyl acetate	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	2.52 %	1.41 %
88	15.578	Pentadecanoic acid, ethyl ester	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>		0.66 %
89	15.609	Spiro[3,5-dioxa tricyclo[6.3.0.0(2,7)]undecan-6-one-4,2'-cyclohexane], 9,11-dihydroxy-1'-isopropyl-2,4'-dimethyl-	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	2.77 %	
90	15.754	5-Ethoxy-8,8-dimethyl 3,3a,4,5,6,7,8,8b octa hydro indeno[1,2-b]furan-2-one	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>		0.3 %
91	15.864	Ethyl (2E)-3-(4-hydroxy-3-methoxy phenyl)-2-propenoate	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>		0.31 %
92	15.904	Hexadecanoic acid, methyl ester	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	0.28 %	
93	16.049	2-Furoic acid, benzyl dimethyl silyl ester	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> Si	0.21 %	
94	16.144	Butanoic acid, 2-methyl-, 4-methoxy-2-(3-methyl oxiranyl) phenyl ester	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	0.32 %	0.42 %
95	16.144	1,9-Dioxacyclohexadeca-4,13-diene-2-10-dione,7,8,15,16-tetramethyl-	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>		
96	16.258 16.277	n-Hexadecanoic acid	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	2.72 %	0.79 %
97	16.353	0	0	1.3 %	
98	16.578	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>		3.27 %
99	17.026	8H-Pyrano[3,4-b]pyrimido[5,4-d]furane, 5,6-dihydro-4-hydrazino-6,6-dimethyl-2-methylthio-	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S		0.35 %
100	17.026	1s,2R,3R,4R,7R,11R-1,3,4,7-Tetramethyltricyclo[5.3.1.0(4,11)]undecan-2,3-diol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	0.94 %	
101	17.176 17.177	(E)-Valerenyl isovalerate	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	1.39 %	1.03 %
102	17.376 17.382	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4,8a-dimethyl-6-(1-methylethenyl)-, (4.α.,4a.β.,6.α.,8a.β.)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	0.55 %	0.37 %
103	17.538	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methyl ester	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	0.33 %	
104	17.898 17.922	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	2.32 %	0.54 %
105	17.977	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	0.63 %	
106	18.157	Linoleic acid ethyl ester	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>		4.72 %
107	18.159	1-Heptatriacotanol	C <sub>37</sub> H <sub>76</sub> O	0.29 %	
108	18.208	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>		1.83 %
109	19.136	(2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	0.29 %	
110	20.379 20.382	(+)-Longicamphenylone	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O	0.67 %	0.38 %
111	20.673 20.675	3-Heptyn-2-one, 5-cyclopentyl-6-hydroxy-6-methyl-5-(1-methylethyl)-	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	1.74 %	1.11 %
112	21.111	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	0.21 %	
113	22.231	Isovaleric acid, eicosyl ester	C <sub>25</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	0.22 %	
114	22.76	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	0.28 %	
115	23.425	Myrtenyl laureate	C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	0.31 %	
116	24.235	Squalene	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub>	0.27 %	

## Обговорення

За допомогою хромато-мас-спектрометрії в настойках коренів *V. stolonifera Czern.* із різними розчинниками ідентифікували компонентний склад: у спиртовій настойці визначили 78 компонентів, найбільший уміст – 11 із них; у метанольній загальна кількість ідентифікованих речовин – 77, найбільше міститься 13 із них. Кількість речовин, що ідентифікували в обох настойках, – 39.

## Висновки

1. Проаналізувавши результати газової хроматографії, виявили: настойки валеріани з метанольним і спиртовим екстрагентом відрізняються за кількісним та якісним складом. В усіх настойках наявні 39 сполук, 3 із них – у великій кількості.

2. У результаті дослідження отримали дані, що свідчать: кращі показники кількісного та якісного складу настойки *V. stolonifera Czern.* одержали, використавши як екстрагент 70 % спирт.

**Перспективи подальших досліджень.** Заплановано наступні дослідження лікарської рослинної сировини різних видів *Valeriana officinalis L.s.l.* для узагальнення відомостей і встановлення оптимальних умов отримання ЛЗ із досліджуваної ЛРС.

## Фінансування

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-7883-8917](https://orcid.org/0000-0002-7883-8917)

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

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

Панченко С. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6668-1959](https://orcid.org/0000-0002-6668-1959)

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

ORCID ID: [0000-0001-7863-6736](https://orcid.org/0000-0001-7863-6736)

Кокітко В. І., фахівець I категорії навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9231-7627](https://orcid.org/0000-0001-9231-7627)

## Information about authors:

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

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

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

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

Kokitko V. I., Specialist of the I category of the Educational-Scientific Medical-Laboratory Center with a Vivarium, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Одинцова В. М., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Панченко С. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Кокитко В. И., специалист I категории учебно-научного медицинско-лабораторного центра с виварием, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Валеріана лікарська : монографія / Ю. І. Корнієвський, В. Г. Корнієвська, С. В. Панченко та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. 501 с.
- [2] Фітотерапія інсомнії : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 254 с.
- [3] European Pharmacopoeia, Supplement 9.1, 04/2017:0453, Valerian root, Monograph No: 453, Strasbourg, 2016.
- [4] Chemical comparison of the underground parts of *Valeriana officinalis* and *Valeriana turkestanica* from Poland and Kazakhstan / O. Semukhamedova, A. Ludwiczuk, J. Wideliski et al. *Open Chemistry*. 2017. Vol. 15, Iss. 1. P. 75-81. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0010>
- [5] Nandhini S., Narayanan K. B., Ilango K. *Valeriana Officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11, Iss. 1. P. 36-41. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22588>
- [6] Plantation methods effects on common valerian (*Valeriana officinalis*) yield and quality / J. Wiśniewski, M. Szczepanik, B. Kołodziej, B. Król. *The Journal of Animal & Plant Sciences*. 2016. Vol. 26, Iss. 1. P. 177-184.
- [7] Filipović V., Ugrenović V. Innovative approach in the production of valerian (*Valeriana officinalis* L.) using organic production methods. *Sustainable Agriculture and Rural Development in Terms of the Republic of Serbia Strategic Goals Realization within the Danube Region* : Thematic Proceedings. Belgrade : Institute of Agricultural Economics, 2020. P. 593-611.
- [8] Лікарські рослини на аптечній полиці : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, Л. І. Кучеренко, В. Г. Корнієвська та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2020. 304 с.
- [9] Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. С. 385-388.
- [10] Порівняльна хромато-мас-спектроскопія настоянок валеріани пагононосної / В. М. Одинцова, В. І. Кокітко, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1. С. 51-60. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198124>
- [11] Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоек валеріани лікарської / Ю. І. Корнієвський, В. М. Одинцова, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 172-180. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171002>
- [12] Хромато-мас-спектроскопія настоек із надземної частини валеріани лікарської / В. М. Одинцова, В. І. Кокітко, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1. С. 29-38. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226749>

## References

- [1] Korniievskiy, Yu. I., Korniievska, V. H., Panchenko, S. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2014). *Valeriana likarska*. [Valerian Medicines]. Zaporizhzhia : ZSMU. [in Ukrainian].
- [2] Kryvenko, V. I., Korniievskiy, Yu. I., Kolesnyk, M. Yu., Korniievska, V. H., & Demchenko, A. V. (2018). *Fitoterapiia insomnia* [Phytotherapy of insomnia]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [3] European Pharmacopoeia, Supplement 9.1, 04/2017:0453, Valerian root, Monograph No: 453, Strasbourg, 2016.
- [4] Sermukhamedova, O., Ludwiczuk, A., Widelski, J., Głowniak, K., Sakipova, Z., Ibragimova, L., Poleszak, E., Cordell, G., & Skalicka-Woźniak, K. (2017). Chemical comparison of the underground parts of *Valeriana officinalis* and *Valeriana turkestanica* from Poland and Kazakhstan. *Open Chemistry*, 15(1), 75-81. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0010>
- [5] Nandhini, S., Narayanan, K. B., & Ilango, K. (2018). Valeriana Officinalis: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 36-41. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22588>
- [6] Wiśniewski, J., Szczepanik, M., Kolodziej, B., & Król, B. (2016). Plantation methods effects on common valerian (*Valeriana officinalis*) yield and quality. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, 26(1), 177-184.
- [7] Filipović, V., & Ugrenović, V. (2020). Innovative approach in the production of valerian (*Valeriana officinalis* L.) using organic production methods. *Sustainable Agriculture and Rural Development in Terms of the Republic of Serbia Strategic Goals Realization within the Danube Region*. Thematic Proceedings (pp. 593-611). Belgrade: Institute of Agricultural Economics.
- [8] Korniievskiy, Yu. I., Kucherenko, L. I., Korniievska, V. H., Skoryna, D. Yu., Khromylova, O. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2020). *Likarski roslyny na aptechni polyty* [Medicinal plants on the pharmacy shelf]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2008, February 1). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed., Suppl 1). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [10] Odyntsova, V. M., Korniievska, V. H., Korniievskiy, Yu. I., & Kokitko, V. I. (2020). Porivnialna khromato-mas-spektroskopiia nastoiatok valeriany pahononosnoi [Comparative chromat-mass spectroscopy studies on tinctures of *Valeriana stolonifera* Czern.] *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(1), 51-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198124>
- [11] Korniievskiy, Yu. I., Odyntsova, V. M., Korniievska, V. H., Kandybei, N. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2019). Tekhnolohiia vyrobnytstva ta khromato-mas-spektroskopiia nastoiok valeriany likarskoi [Production technology and chromat-mass spectroscopy of the valeriana officinalis tinctures]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2), 172-180. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171002>
- [12] Odyntsova, V. M., Kokitko, V. I., Korniievska, V. H., Korniievskiy, Yu. I., & Karpun, Ye. O. (2021). Khromato-mas-spektroskopiia nastoiok iz nadzemnoi chastyny valeriany likarskoi [Chromato-mass spectroscopy of tinctures of *Valeriana officinalis* aerial part]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(1), 29-38. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226749>



# Analysis of pharmaceutical market of dietary supplements with green tea leaves extract

O. Yu. Maslov<sup>1</sup>, S. V. Kolisnyk<sup>2</sup>, M. A. Komisarenko<sup>3</sup>, S. M. Poluian<sup>4</sup>,  
M. Yu. Holik<sup>5</sup>, T. O. Tomarovska<sup>6</sup>

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

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

**The aim of work** is to study the assortment of dietary supplements with green tea leaves extract on the modern pharmaceutical market to further search for ways to improve and optimize pharmaceutical supply.

**Materials and methods.** The assortment of dietary supplements with green tea leaves extract was studied basing on the search of dietary supplements in pharmacies of Ukraine in the internet resources. For study of assortment of dietary supplements, the following methods were used: marketing, statistical, logic and graphic.

**Results.** The assortment of dietary supplements with green tea leaves extract has been analyzed. The results showed that the leaders in the number of manufacturers in the analyzed group of dietary supplements are the United States, Ukraine, and Poland, their part is 61 %, 16 % and 8 %, respectively. In terms of assortment, the United States ranks first – 66 %. Dietary supplements are presented in 6 dosage forms, most of them are capsules (60 %). It was determined that monopreparations predominate in the pharmaceutical market and account for 77 %. The price segmentation of the market of dietary supplements with green tea leaves extract has been provided, the results showed that most of these are dietary supplements in the price range of 200–500 UAH. The study of the company structure made it possible to identify leaders among foreign companies; the top three companies included Now Foods (27 %), Swanson (20 %), Puritan's Pride (14 %).

**Conclusions.** There are 42 dietary supplements with green tea leaves extract at the beginning of 2022 in Ukraine. On the temporary pharmaceutical market of Ukraine 84 % of dietary supplements with green tea extract are presented by foreign manufacturers, mainly by monopreparations, in the form of capsules and in the price range from 200 to 500 UAH.

**Key words:** green tea, dietary supplements, analysis, pharmaceutical market, market research.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 40–45**

## Аналіз фармацевтичного ринку дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю

О. Ю. Маслов, С. В. Колісник, М. А. Комісаренко, С. М. Полуйан, М. Ю. Голік, Т. О. Томаровська

**Мета роботи** – аналіз асортименту дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю на сучасному фармацевтичному ринку України для дальшого пошуку шляхів удосконалення та оптимізації фармацевтичного забезпечення.

**Матеріали та методи.** Асортимент дієтичних добавок вивчали за інтернет-ресурсами з пошуком дієтичних добавок в аптеках України. Використані методи: маркетинговий, статистичний, логічний, графічний.

**Результати.** Проаналізували асортимент дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю. Результати: лідерами за кількістю фірм-виробників аналізованої групи товарів є США, Україна та Польща, їхня частка становить 61 %, 16 % і 8 % відповідно. За асортиментом перше місце посідає США – 66 %. Дієтичні добавки представлені 6 лікарськими формами, більшість із них – капсули (60 %). Визначили, що монопрепарати переважають на фармацевтичному ринку і становлять 77 %. Здійснили цінову сегментацію ринку дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю, результати показали, що здебільшого це дієтичні добавки в ціновому діапазоні 200–500 грн. Вивчення фірмової структури дало змогу виділити лідерів серед іноземних компаній: Now Foods (27 %), Swanson (20 %), Puritan's Pride (14 %).

**Висновки.** Станом на початок 2022 р. в Україні наявні 42 дієтичні добавки з екстрактом листя зеленого чаю. Нині на фармацевтичному ринку України 84 % дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю представлені іноземними виробниками (переважно монопрепаратами) у вигляді капсул та в ціновому інтервалі від 200 до 500 грн.

**Ключові слова:** зелений чай, дієтичні добавки, аналіз, фармацевтичний ринок, маркетингові дослідження.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 40–45**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252651>

UDC 663.951:339.13.021

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252651](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252651)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 40–45**

**Key words:** green tea, dietary supplements, analysis, pharmaceutical market, marketing study.

\*E-mail: [alexmaslov392@gmail.com](mailto:alexmaslov392@gmail.com)

Received: 28.12.2021 // Revised: 10.01.2022 // Accepted: 14.01.2022

## Анализ фармацевтического рынка диетических добавок с экстрактом листьев зеленого чая

А. Ю. Маслов, С. В. Колесник, Н. А. Комиссаренко, С. М. Полуян, Н. Ю. Голик, Т. А. Томаровская

**Цель работы** – анализ ассортимента диетических добавок с экстрактом листьев зеленого чая на современном фармацевтическом рынке для дальнейшего поиска путей усовершенствования и оптимизации фармацевтического обеспечения.

**Материалы и методы.** Ассортимент диетических добавок изучали по интернет-ресурсам с поиском диетических добавок в аптеках Украины. Использовали следующие методы: маркетинговый, статистический, логический и графический.

**Результаты.** Проанализировали ассортимент диетических добавок с экстрактом листьев зеленого чая. Результаты показали, что лидерами по количеству фирм-производителей анализируемой группы товаров являются США, Украина и Польша, их доля составляет 61 %, 16 % и 8 % соответственно. По ассортименту первое место занимает США – 66 %. Диетические добавки представлены 6 лекарственными формами, большинство из них – капсулы (60 %). Определили, что монопрепараты преобладают на фармацевтическом рынке и составляют 77 %. Провели ценовую сегментацию рынка диетических добавок с экстрактом листьев зеленого чая, результаты показали, что большинство диетических добавок в ценовом диапазоне 200–500 грн. Изучение фирменной структуры позволило выделить лидеров среди иностранных компаний: Now Foods (27 %), Swanson (20 %), Puritan's Pride (14 %).

**Выводы.** По состоянию на начало 2022 г. в Украине – 42 диетические добавки с экстрактом листьев зеленого чая. На современном фармацевтическом рынке Украины 84 % диетических добавок с экстрактом листьев зеленого чая представлены иностранными производителями (преимущественно монопрепаратами) в виде капсул и в ценовом диапазоне от 200 до 500 грн.

**Ключевые слова:** зеленый чай, диетические добавки, анализ, фармацевтический рынок, маркетинговые исследования.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 40–45**

Under the influence of negative environmental factors, daily physical and mental stress, accompanied by poor nutrition, poor supply with vital macro- and micronutrients, the body's redox balance shifts towards oxidative processes, causing the occurrence of an oxidative stress, which can disturb functions of different body systems as a result in the future, lead to the occurrence of pathologies [1]. An important role in supporting homeostasis is played by antioxidants of exogenous origin, the intake of which contributes to the normalization of balance [2].

Approximately 70 % of US adults use dietary supplements [3]. In Europe, the leaders in the consumption of dietary supplements are Italy, Russia, Germany, Great Britain and France. The Ukrainian market of dietary supplements in monetary terms in 2015 was estimated at 75.7 million euros with a tendency to reach 87.1 million euros in 2020 [4]. Today, there is a stable growth dynamics in demand and supply of dietary supplements with antioxidant activity [5]. The global antioxidants market size was valued at \$3,437.3 million in 2020, and is projected to reach \$7,376.4 million by 2031 [6]. Vitamins A, E, C are expected to have the highest sales among antioxidants, but this is more likely due to their vitamin properties than antioxidant ones. Among the drugs better known for their antioxidant properties, resveratrol, precursors of glutathione, selenium, carotenoids, coenzyme Q concentrates, and green tea extracts have the highest sales volumes [7].

Today, there are no green tea-based medicines in Ukrainian pharmacies, which, in our opinion, is due to the perception of green tea more as a food type than a medicine. However, the pharmaceutical market has a wide choice of dietary supplements with green tea that is used as antioxidants.

### Aim

The aim was to study the assortment of dietary supplements with green tea leaves extract on the modern pharmaceutical

market to further search for ways to improve and optimize pharmaceutical supply.

### Materials and methods

The object of the study was information about dietary supplements with green tea leaves extract on pharmaceutical market of Ukraine. The assortment of dietary supplements with green tea leaves extract was studied basing on the search of dietary supplements in pharmacies of Ukraine in the internet resources. For study of assortment of dietary supplements, the following methods were used: marketing, statistical, logic and graphic.

### Results

According to obtained results as shown in *Table 1*, there are 42 dietary supplements with green tea leaves extract at the beginning of 2022 in Ukraine.

Today, there are 16 % of Ukrainian and 84 % of foreign dietary supplements on Ukrainian pharmaceutical market of dietary supplements with green tea leaves extract (*Fig. 1*).

In addition, a part of mono- and combined preparations, equal 24 and 77 %, respectively, was established (*Fig. 2*). According to the results of the study, it is obvious that the number of mono-preparations is greater than that of the combined ones, which in turn is associated with the difficulties of technological production and the complexity of standardizing combined drugs.

According to the results, it has been determined that the first position in the ranking of country-manufacturer by the number of companies is the USA with 61 %. The second position belongs to Ukraine – 16 %, and the third – to Poland (8 %). Analysis of the rating of country-manufacturer on the range of dietary supplements with green tea leaves extract by the number of assortment has showed that the first position is occupied by the USA (66 %), the second one belongs to Ukraine (15 %), and the third one – to Poland (6 %) (*Table 2*).

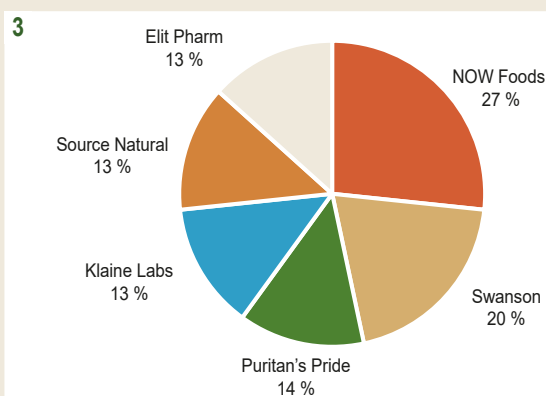
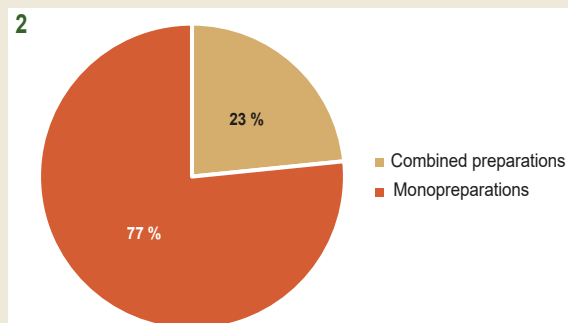
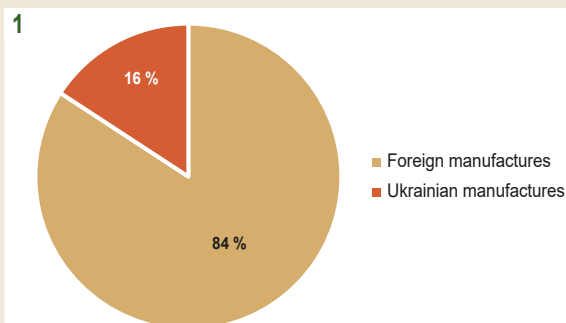


Table 1. Dietary supplements with green tea leaves extract

No.	Dietary supplements	Manufacturer	Country	Dosage form	Average price, UAH
1	Green Tea	Jarrow Formulas	USA	Capsules	274
2	EGCG	Now foods	USA	Capsules	287
3	Decaffeinated Mega Green Tea Extract	Life Extension,	USA	Capsules	850
4	Green Tea Phytosome	Thorne	USA	Capsules	702
5	Green Tea Extract	Zhou Nutrition	USA	Capsules	624
6	Advanced Inflammation	Klaire Labs,	USA	Capsules	1886
7	Green Tea Extract	Klaire Labs,	USA	Capsules	1409
8	Green Tea Extract	Source Naturals,	USA	Tablets	459
9	Extract of green tea	Elit-pharm,	Ukraine	Tablets	120
10	Green Tea	Pharmacom,	Ukraine	Tablets	50
11	Super Green Tea	Natures Answer,	USA	Drops	548
12	Green Tea Extract with EGCG+VIT C	Zenwise Health,	USA	Capsules	720
13	Green Tea Extract	Swanson	USA	Capsules	210
14	Green Tea Phytosome	Swanson	USA	Capsules	160
15	Green Tea Extract	Nosorog	USA	Capsules	95
16	Rodale Plus	Amway	USA	Tablets	690
17	Green Tea Fat Metabolizer	Irwin Naturals,	USA	Capsules	902
18	Green Tea	Gym Beam,	USA	Tablets	219
19	Green Tea	Olimp Nutrition,	Poland	Capsules	159
20	Extract of green tea	Osocor	Ukraine	Capsules	186
21	Amber with green tea extract	Primaflora,	Ukraine	Tablets	186
22	Green Tea	Aysri	India	Capsules	328
23	Green Tea	Ostrovit	Poland	Tablets	328
24	EGCG	LuckyVitamin,	USA	Tablets	258
25	Green Tea	IronFlex	USA	Tablets	258
26	Green Tea Leaf Extract	Evaluation Nutrition	USA	Tablets	355
27	Acai & Green Tea	Natrol	USA	Capsules	300
28	Green Tea Light Cleaning Complex	Euro Plus	Austria	Tea	600
29	Green Tea	ALL NUTRITION	USA	Capsules	380
30	Extract of green tea	Beurre	Ukraine	Drops	370
31	T-Lean Extreme	Now Food Sports	USA	Capsules	576
32	Extract of Green Tea	Stark Pharm	Ukraine	Tablets	685
33	Complex protection "Solar filter in capsules" with green tea extract	Fernblock	Spain	Capsules	759
34	Green tea	Swanson	USA	Capsules	180
35	Green tea	Fito Pharma	Vietnam	Capsules	155
36	Garcinia with green tea	Elit-pharm	Ukraine	Tablets	121
37	Green Tea Complex	GNC Herbal PLUS	USA	Capsules	470
38	Green Tea Extract Plus	Myvitamins,	UK	Capsules	384
39	Green Tea	Novofit	Ukraine	Gel	75
40	Green Tea	Bluebonnet Nutrition,	USA	Capsules	720
41	Cyto greens	Allmax Nutrition	Canada	Powder r	828
42	Green Tea Extract	Puritan`s Pride	USA	Capsules	400

**Table 2.** Ranking of country-manufacturer by number of companies producing dietary supplements with green tea leaves extract

No.	Country-manufacturer	By number of companies		By assortment	
		Absolute number of proposals	Relative number of proposals, %	Absolute number of proposals	Relative number of proposals, %
1	USA	23	61	31	66
2	Ukraine	6	16	7	15
3	Poland	3	8	3	6
4	India	1	3	1	2
5	UK	1	3	1	2
6	Canada	1	3	1	2
7	Austria	1	3	1	2
8	Spain	1	3	1	2
9	Vietnam	1	3	1	2
Sum		38	100	47	100

**Fig. 1.** Distribution diagram of foreign and Ukrainian manufacturers of dietary supplements with green tea leaves extract.**Fig. 2.** Distribution diagram of mono- and combined dietary supplements with green tea leaves extract.**Fig. 3.** Distribution chart of dietary supplements with green tea leaves extract of 6 leading companies.

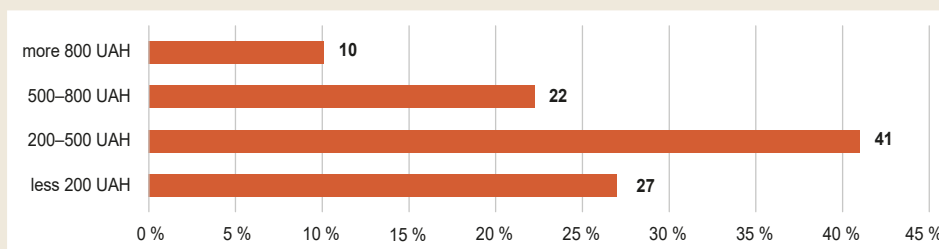
The analysis of pharmaceutical manufacturers has provided an assessment of 6 leading positions in the range of dietary supplements in this group. The following leaders have been identified: NOW Foods – 31 %, Swanson – 23 %, Puritan's Pride (13 %), Klaine Labs (13 %), Source Natural (13 %), Elit-pharm (13 %) (Fig. 3).

Price, along with the effectiveness, is an important criterion for choosing a dietary supplement. Thus, a price segmentation of the market of dietary supplements with green tea leaves extract has been provided, which allowed to identify 4 groups of dietary supplements in the study group by their value. According to the results, the share of dietary supplements

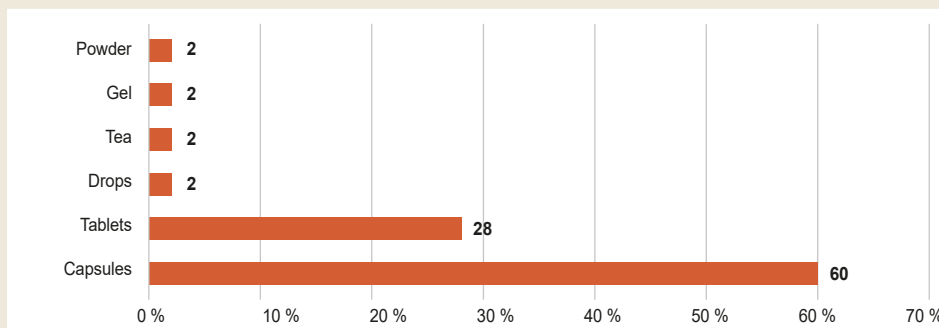
priced up to 200 UAH is 28 %; drugs priced between 200 and 500 UAH account for 42 %. The price range from 500 to 800 UAH includes 22 % of supplements, and supplements priced over 800 UAH make 10 % (Fig. 4).

The minimum retail price for dietary supplements with green tea leaves extract is set at Green Tea Extract (Nosorog, USA) – 95 UAH, the second position is taken by Green Tea (Novofit, Ukraine) – 75 UAH. The maximum price is for dietary supplements of foreign manufacture “Advanced Inflammation” (Klaire Labs, USA) – 1886 UAH. (Table 1)

Features of introduction into the body and dosage form help manufacturers most successfully solve the issues of con-



**Fig. 4.** Diagram of distribution of dietary supplements with green tea leaves extract by price (%).



**Fig. 5.** Diagram of the distribution of the range of dietary supplements with green tea leaves extract by dosage forms (%).

venient use and the best achievement of a therapeutic effect. A study of this market segment by dosage form indicated the heterogeneity of dietary supplements. Thus, the analyzed group of dietary supplements was represented by 6 dosage forms such as capsules, tablets, drops, gels, teas, powders. The most widespread dosage form is capsules (60 %), followed by tablets (28 %) and the smallest share belongs to drops, teas, gels and powders, with each equal to 2 % (Fig. 5).

## Discussions

The number of dietary supplements, as of 2022, compared to 2015 has increased [8]. The part of foreign dietary supplements in 2022 is 5 times greater than Ukrainian ones and is 80 %. Ukrainian dietary supplements (16 %) in 2022 are presented; their number is 4 times more in comparison with the number of dietary supplements of Ukrainian production in 2012 (4 %). Despite the fact that the number of dietary supplements manufactured in Ukraine has increased, it is advisable to continue to work towards the development and implementation of dietary supplements.

## Conclusions

1. There are 42 dietary supplements with green tea leaves extract at the beginning of 2022 in Ukraine.

2. According to the results of marketing research on the temporary pharmaceutical market of Ukraine, 84 % of dietary supplements with green tea extract are presented by foreign manufacturers, mainly by monopreparations, in the form of capsules and in the price range from 200 to 500 UAH.

3. As the pharmaceutical market of Ukraine is dominated by foreign dietary supplements with green tea leaves extract, the results of the analysis of the assortment confirm the relevance of developing a new Ukrainian dietary supplements that could be used as antioxidants.

**Prospects for further research.** The results of the analysis indicate to further search for ways to improve and optimize pharmaceutical supply.

**Conflict of interests:** authors have no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about the authors:

Maslov O. Yu., Assistant of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0001-9256-0934](https://orcid.org/0000-0001-9256-0934)

Kolisnyk S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4920-6064](https://orcid.org/0000-0002-4920-6064)

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

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

Poluian S. M., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9942-9258](https://orcid.org/0000-0002-9942-9258)

Holik M. Yu., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3134-9849](https://orcid.org/0000-0003-3134-9849)

Tomarovska T. O., PhD, Associate Professor of the Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0045-8209](https://orcid.org/0000-0003-0045-8209)

### Відомості про авторів:

Маслов О. Ю., асистент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Колісник С. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

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

Полуян С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Голік М. Ю., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. неорганічної та фізичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.  
Томаровська Т. О., канд. фарм. наук, доцент каф. неорганічної та фізичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

#### Сведения об авторах:

Маслов А. Ю., ассистент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Колесник С. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Комиссаренко Н. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Полуян С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Голік Н. Ю., д-р фарм. наук, зав. каф. неорганической и физической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Томаровская Т. А., канд. фарм. наук, доцент неорганической и физической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

#### References

- [1] Maslov, O. Y., Kolisnyk, S. V., Komisarenko, M. A., Altukhov, A. A., Dynnyk, K. V., & Stepanenko, V. I. (2021). Study and evaluation anti-oxidant activity of dietary supplements with green tea extract. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(2), 215-219. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233306>
- [2] Maslov, O. Yu., Kolisnyk, S. V., Hrechana, O. V., & Serbin, A. H. (2021). Doslidzhennia yakisnoho skladu ta kilkisnoho vmistu deiakyykh hrup bi-olohichno aktyvnykh rechovyn u diietnychnykh dobavkakh z ekstraktom lystia zelenoho chaiu [Study of the qualitative composition and quantitative content of some groups of BAS in dietary supplements with green tea leaf extract]. *Zaporozhye Medical Journal*, 23(1), 132-137. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224932>
- [3] Nutraceuticals World. (2016, November 31). *Over 170 million Americans take dietary supplements*. Nutraceuticals World. [https://www.nutraceuticalsworld.com/contents/view\\_online-exclusives/2016-10-31/over-170-million-americans-take-dietary-supplements/](https://www.nutraceuticalsworld.com/contents/view_online-exclusives/2016-10-31/over-170-million-americans-take-dietary-supplements/)
- [4] Statista Research Department. (2015, September 22). Europe: food supplements, by country 2015 and 2020. *Statista*. <https://www.statista.com/statistics/589452/value-dietary-supplements-markets-europe-by-country/>
- [5] Olivo, L. (2015, February 3). *Natural, Potent & Focused: The Antioxidant Market in Review*. Nutraceuticals World. [https://www.nutraceuticalsworld.com/issues/2015-03/view\\_features/natural-potent-focused-the-antioxidant-market-in-review](https://www.nutraceuticalsworld.com/issues/2015-03/view_features/natural-potent-focused-the-antioxidant-market-in-review)
- [6] Kale, R., & Deshmukh, R. (2022). Antioxidants Market by Type (Natural Antioxidants and Synthetic Antioxidants), Form (Dry and Liquid), and Application (Food & Feed Additives, Pharmaceuticals & Personal Care Products, Fuel & Lubricant Additives, Plastic; Rubber; & Latex Additives, and Others): Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2022-2031. *Allied Market Research*. <https://www.alliedmarketresearch.com/anti-oxidants-market#:~:text=The%20global%20antioxidants%20market%20size.with%20a%20CAGR%20of%206.5%>
- [7] Yasinska, I., & Ivanova, V. (2018, June 4-7). Svitovyi rynek tovariv z antyoksydantnoiu diieiu: stan, perspektyvy rozvytku ta spozhyvchi nastroi [World market of goods with antioxidant action: state, prospects and consumer sentiment]. *Stratehiia yakosti u promyslovosti i osviti*. Proceedings of the 14th International Conference (Vol. 2, pp. 395-399). Dnipro. [in Ukrainian].
- [8] Myliukovskaia, O. A. (2015). Farmatsevtichnyi rynek Ukrainy: analiz suchasnoho stanu ta tendentsii rozvytku [Pharmaceutical market of Ukraine: analysis of the current state and development trends.]. *Pershyy Nezalezhnyi Naukovyi Visnyk*, (2-1), 75-78. [in Ukrainian].



## Study by GC-MS method of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" extracts component composition

Ya. M. Steshenko<sup>1</sup>, O. V. Mazulin<sup>1</sup>

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 *Thyme* L. genus is quite common in Ukraine, herbal extracts are part of many effective herbal medicinal products that are widely used in modern phytocosmetology. Today, genus *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" is poorly studied but promising in terms of sufficient raw material base and BAS. Therefore, the GC-MS method of designating the component of the extract from herb splint is relevant.

**The aim of the work** is to determine by the GC-MS method of the component alcohol extracts (1:10) compositions of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" herbs from Ukrainian flora.

**Materials and methods.** For the experimental studies, we used alcoholic extracts of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" from herbs (1:10) harvested from Ukrainian flora. The component composition of extracts was analyzed using an Agilent 7890B gas chromatography with 5977B a mass – spectrometric detector.

**Results.** By the GC-MS method were revealed up to 63 compounds. Two compounds were not identified. It is important to note, that seven biologically active compounds were revealed in a concentration over 5 %: oleic acid (10.35 ± 1.42 %), caryophyllene oxide (9.62 ± 0.97 %), matricarin (7.59 ± 0.86 %), trans-citral (6.35 ± 0.75 %), β-bisabolene (6.15 ± 0.75 %), thymol (5.46 ± 0.70 %).

**Conclusions.** Taking into account by GC-MS method, it can be concluded that the studied species is relevant for further phytochemical study.

**Key words:** *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen", gas-chromatography with mass-spectrometric detector, herb, pharmacological activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 46–51**

### Дослідження методом ГХ-МС компонентного складу екстракту *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»

Я. М. Стешенко, О. В. Мазулін

Рід *Thymus* L. (Чебрець) доволі поширений в Україні, екстракти з цієї трави входять до складу багатьох ефективних фітопрепаратів, що широко використовують в сучасній медицині. Нині відомий вид роду *Thymus* L. чебрець лимоннозапашний (*Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen») є недостатньо досліджений, але перспективний з погляду достатньої сировинної бази для заготівлі рослинної сировини. Тому визначення методом ГХ-МС (газової хроматографії-мас-спектрометрії) компонентного складу екстракту з трави рослини є актуальним і доцільним.

**Мета роботи** – методом ГХ-МС визначити компонентний склад і кількісний вміст летких сполук у спиртових екстрактах (1:10) із трави чебрецю лимоннозапашного флори України.

**Матеріали та методи.** Для експериментальних досліджень використовували спиртові екстракти трави чебрецю лимоннозапашного (1:10), що заготували в різних регіонах України. Компонентний склад досліджено методом ГХ-МС на пристрої Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B.

**Результати.** За допомогою методу ГХ-МС ідентифікували 63 сполуки. Не ідентифікували 2 сполуки. Відзначимо, що 5 біологічно активних сполук наявні в концентраціях понад 5 %: олеїнова кислота (10,35 ± 1,42 %), каріофілен оксид (9,62 ± 0,97 %), матрикарин (7,59 ± 0,86 %), транс-цитраль (6,35 ± 0,75 %), β-бісаболен (6,15 ± 0,75 %), тимол (5,46 ± 0,70 %).

**Висновки.** На підставі даних ГХ-МС методу встановили, що трава чебрецю лимоннозапашного – перспективний об'єкт для подальшого фітохімічного дослідження.

**Ключові слова:** чебрець лимоннозапашний, ГХ-МС метод, трава, фармакологічна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 46–51**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251416>

UDC 615.451.1:615.322:582.929.4].074:543.54

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251416](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251416)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 46–51**

**Key words:** *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen", gas-chromatography with mass-spectrometric detector, herb, pharmacological activity.

\*E-mail: [anastesenko07@gmail.com](mailto:anastesenko07@gmail.com)

Received: 01.12.2021 // Revised: 28.12.2021 // Accepted: 18.01.2022



## Исследование ГХ-МС методом компонентного состава экстракта *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»

Я. Н. Стешенко, А. В. Мазулин

Род *Thymus* L. (Чабрец) достаточно распространён в Украине, экстракты из травы которого входят в состав многих эффективных фитопрепаратов, широко используемых в современной медицине. В настоящее время известный вид рода *Thymus* L. тимьян лимоннопахнущий (сорт *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen») недостаточно исследован, но перспективен с точки зрения достаточной сырьевой базы для заготовки растительного сырья. Поэтому ГХ-МС метод определения компонентного состава экстракта из травы растения является актуальным и целесообразным.

**Цель работы** – методом ГХ-МС определить компонентный состав и количественное содержание летучих соединений в спиртовых экстрактах (1:10) из травы чабреца лимоннопахнущего флоры Украины.

**Материалы и методы.** Для экспериментальных исследований использовали спиртовые экстракты травы чабреца лимоннопахнущего (1:10), заготовленные в разных регионах Украины. Компонентный состав исследован методом ГХ-МС на устройстве Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B.

**Результаты.** С помощью метода ГХ-МС идентифицированы 63 соединения. Не идентифицированы 2 соединения. Следует обозначить, что 5 биологически активных соединений присутствуют в концентрации больше 5 %: олеиновая кислота ( $10,35 \pm 1,42$  %), кариофиллен оксид ( $9,62 \pm 0,97$  %), матрикарин ( $7,59 \pm 0,86$  %), транс-цитраль ( $6,35 \pm 0,75$  %), β-бисаболен ( $6,15 \pm 0,75$  %), тимол ( $5,46 \pm 0,70$  %).

**Выводы.** На основании полученных данных ГХ-МС метода установили, что трава чабреца лимоннопахнущего является перспективным объектом для дальнейшего фитохимического исследования.

**Ключевые слова:** чабрец лимоннопахнущий, ГХ-МС метод, трава, фармакологическая активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** 2022. Т. 15, № 1(38). С. 46–51

At present, in modern phytotherapy, there is a question of finding new medicinal plants that have a sufficient raw material base as a source for obtaining biologically active substances (BAS). The main task in modern pharmacy is to create drugs that exhibit pronounced biological activity, have no side effects, are affordable and easy to use. Species of the genus *Thymus* L. are one of the most famous in the family Lamiaceae and have about 400 members, of which only up to 50 have been identified in the flora of Ukraine. The family Lamiaceae or Labiatae contains many valuable medicinal plants. For example, essential oils of Thyme have many different active compounds: aldehydes, ketones, esters, phenols, terpenes (monoterpenes and sesquiterpenes). Essential oil of *Thymus pulegioides* L. have compounds: thymol (26.0 %), carvacrol (21.0 %), γ-Terpinene (8.8 %), p-Cymene (7.8 %), octan-3-one (3.9 %), camphor (3.9 %), β-Bisabolene (3.0 %), borneol (2.9 %), oct-1-en-3-ol (2.0 %). Sesquiterpene β-caryophyllene is an important antifungal component in the Lamiaceae family [1]. In the scientific literature, there is a lot of information about the specifics of research on Thyme. Many different compounds: vitamin E, flavonoids, catechin, and phenolic acids. Ethanolic extract of *Thymus vulgaris* leaves is rich in phenols and has antioxidant activities, according to S. U. Wisam et al. [2].

It should be noted that this is a polymorphic genus. Phytochemical studies in the grass of species of the genus *Thymus* L. revealed the presence of BAS: essential oil, flavonoids (derivatives of apigenin, luteolin), hydroxycinnamic acids, polysaccharides, tannins, essential oil, vitamins, triterpene saponins [3]. In Italian, some species (*T. vulgaris* “Silver Poise”, *T. vulgaris* “Erectus”, *T. vulgaris* “Faustini”, *T. x citriodorus* “Anderson’s Gold”, and *T. x citriodorus* “Silver Queen”) cultivated and have some phytochemical differences the essential oil of the *T. x citriodorus* have more while geraniol (61–67 %). In all the analyzed essential oils,

non-oxygenated (16–79 %) [4]. GC-MS analysis is part of modern phytochemistry. Thymol, geraniol, and carvacrol are specific compounds the accumulation of which determines the chemotype of the species and the growing period of plants [5].

Antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, and wound-healing effect is a promising *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. “Silver Queen”. It was widespread as a cultivated and wild plant almost in Ukraine. Considering the results of previous research and a sufficient raw material base in Ukraine, it is relevant and appropriate to conduct an in-depth study of this promising species. These are hybrid species that are promising for research on the chemical composition of essential oil and use for determining the biological activity of herbal extracts. For example, antifungal activity of the essential oil *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. “Silver Queen” is due to the presence of polyphenolic compounds and thymol, which inhibits growth of *Candida albicans* ( $29.30 \pm 2.82$  мм) [6]. Many extractions of the volatile constituents of the different plant materials were carried out by hydrodistillation (HD) processes. Nowadays use GC/MS analytical method in modern research [7].

Lamiaceae family is a widespread aroma plant cultivated in the Mediterranean region. Essential oil of *Thymus citriodorus* L. has geraniol (60 %), geranyl acetate (1.0 %), geranyl butyrate (0.8 %), nerol (2.8 %), according to Suleyman Kizil, Ozlem Toncer [8]. Some essential oils and their single compounds use in cosmetology. Since the composition of Thyme oil consists of thymol and carvacrol, it is used in the component composition of phytopreparations in the treatment of dermatitis [9]. Component composition of raw materials has a different structure. For example, thymol is a natural component (phenol monoterpene). Thymol has anti-inflammatory, antibacterial properties, which is very important for the preparation of phytopreparations [10].

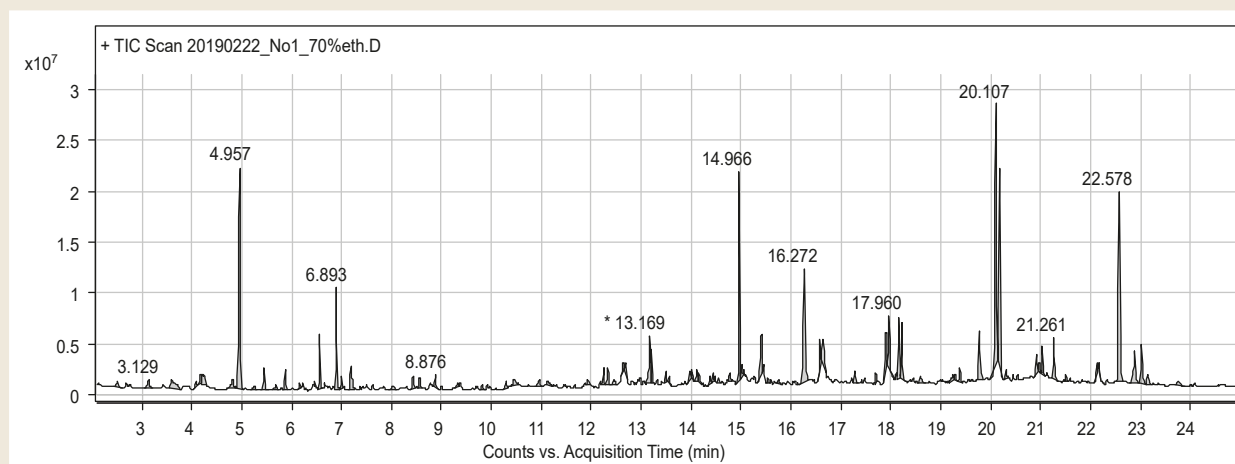


Fig. 1. Chromatogram of alcohol extract of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb var. "Silver Queen".

Genus *Thymus x citriodorus* is widely used for research. It is known that hybridized species are better adapted to climatic conditions, Raw materials are rich in the accumulation of organic acids and polyphenolic compounds. Scientists of Zaporizhzhia State Medical University actively research species of the genus *Thymus* L. *Th. tauricus* L. is a specific species that grows in Ukraine. Characterized by a very strong aromatic plant. Phytochemical studies of this species are relevant for scientific research. Phenolic composition, amino acid composition, the study of the accumulation of ascorbic acid basis for pharmacological research [11]. So, after reading the literature, we can say that *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" is an excellent resource for studying the chemical composition of raw materials and further pharmacological experiments [12]. Despite the significant diversity of flora of Ukraine, resources medicinal plant raw materials are not limitless. Cultivation is considered as a promising strategy for the conservation of natural resources and as a reliable way of production of a sufficient number of phytopreparations on the basis of species with proper raw material base. *Th. x citriodorus* "Silver Queen" tincture is used for pneumonia, bronchitis. Compresses and baths from the stems and leaves of the plant reduce pain in arthritis. A wide range of research is currently underway, affecting various aspects of phytochemical and pharmacological study of aromatic plants.

## Aim

The aim of this work is to study the component composition and quantitative content of volatile compounds in alcohol extracts (1:10) from *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" flora of Ukraine. To establish the possible presence of thymol-containing substances.

## Materials and methods

For the experimental part we used alcohol extract (1:10) of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen". Plant raw materials (herb) were harvested during flowering

in the central and south-eastern part of Ukraine in 2017–2021 (June–October) in accordance with the requirements of the SPU (2.3) subsection (2.3.2). Studies of the chemical composition of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" were on the basis of the laboratory of ZSMU. The identity of alcohol extract (1:10) has been confirmed by gas chromatography via Agilent 7890B GC system connected with Agilent 5977B mass spectrometry detector (USA). The column used for separation was DB-5ms with the following dimensions: 30 m × 250 μm × 0.25 μm. Carrier gas (helium) flow rate was 2.0 mL/min. Injection volume: 0.5 μL. Flow split was 1:5. The temperature of the injection system was programmed as follows: 200 °C → 12 °C/s → 265 °C. Oven temperature: programmable, with the initial temperature of 70 °C (1 minute delay) → 10 °C/min → 270 °C (4 min delay). The total time of the chromatographic run was 25 min. The temperature of the GC-MS interface was maintained at 275 °C; the ion source temperature was 230 °C; the temperature of the quadrupole mass analyzer was 150 °C. Type of ionization: electron impact (EI) with electron energy of 70 eV. Range of scanned mass ratios: 30–700 m/z. The NIST14 mass spectrum library was used to identify the components.

## Results

The qualitative composition and quantitative content of compounds in the alcoholic extract of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb var. "Silver Queen" were identified by the GC-MS method. The results of the study are presented in Table 1 and Fig. 1.

The obtained data indicate the presence of volatile compounds from the grass *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" up to 63 components from classes: organic acids, esters of organic acids, alcohols, phenols, terpenoids, unsaturated hydrocarbons. Two compounds have not been identified. It should be noted that 7 compounds were present in the alcohol extract in concentrations above 5 %: oleic acid (10.35 ± 1.42 %), caryophyllene-oxide (9.62 ± 0.97 %), matricarin (7.59 ± 0.86 %), trans-citral

**Table 1.** The results of studying the chemical composition composition of raw materials of species *Thymus L.* by GC-MS method, ( $x + \Delta x$ ) %,  $\mu = 6$ 

No.	Compound label	RT (min)	Area Sum %
1	Camphene	3.13	0.46 ± 0.05
2	Thujene	3.59	1.05 ± 0.13
3	β-Pinene	4.08	0.35 ± 0.04
4	Skvalen	4.18	0.54 ± 0.07
5	γ-Pinene	4.19	0.70 ± 0.08
6	γ-Terpinene	4.82	0.60 ± 0.08
7	Eucalyptol	4.96	9.53 ± 1.23
8	α-Terpinene	5.25	0.25 ± 0.03
9	Sabinene	5.45	0.72 ± 0.08
10	3,5-Heptadienal,2-ethylidene-6-methyl-	5.68	0.23 ± 0.01
11	1-octen-3-ol	5.87	0.63 ± 0.08
12	Bicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-one, 2,7,7trimethyl-	6.16	0.20 ± 0.01
13	Bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol,6,6-dimethyl-2-methylene,[1S(1.alpha.,3.alpha.,5.alpha.)]-	6.46	0.09 ± 0.01
14	Camphora	6.56	1.96 ± 0.24
15	Bicycl[2.2.1]hentan-2-ol,1,7,7,3- methylethyl -, (1S-endo)-	6.89	3.09 ± 0.40
16	Terpinen-4-ol	6.99	0.33 ± 0.14
17	α -Terpineol	7.19	1.08 ± 0.02
18	Unidentified compound	8.02	0.28 ± 0.01
19	Phenol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)	8.43	0.65 ± 0.08
20	Thymol	8.56	5.46 ± 0.70
21	Carvacrol	8.88	0.53 ± 0.12
22	3-Allyl-6-methoxyphenol	9.32	0.22 ± 0.03
23	β-Bourbonene	9.82	0.28 ± 0.03
24	β-Caryophyllene	10.30	0.33 ± 0.03
25	Inozine	10.45	0.41 ± 0.16
26	Neral	10.96	0.43 ± 0.16
27	Geranyl phormate	11.13	0.25 ± 0.02
28	3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole	11.93	0.30 ± 0.03
29	18-Nonadecenoic acid	12.25	0.57 ± 0.03
30	Geranyl acetate	12.33	0.67 ± 0.08
31	Germacrene D	12.45	0.33 ± 0.03
32	Dodecanoic acid	12.65	0.49 ± 0.03
33	Ocimen	12.68	0.25 ± 0.02
34	Linalool	13.17	2.16 ± 0.28
35	Neointermediol	13.21	0.69 ± 0.08
36	1,6-octadien-3-ol-3,7-dimethyl	13.49	0.31 ± 0.03
37	α-Kubinene	13.56	0.24 ± 0.01
38	(E)-4-(3-Hydroxypropan-1-en-1-il)-2- methoxyphenol	13.97	0.24 ± 0.01
39	Chamazulene	14.02	0.36 ± 0.02
40	α-Humulene	14.11	0.39 ± 0.02

Cont. of Table 1.

No.	Compound label	RT (min)	Area Sum %
41	Tetradecanoic acid	14.16	0,27 ± 0,01
42	7-hexyldocosane	14.38	0.24 ± 0,01
43	2-Hydroxy-4,4,8-trimethyltricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-on	14.44	0.24 ± 0.01
44	Tricosane	14.55	0.23 ± 0.01
45	Linaloilpropionate	14.77	0.29 ± 0.02
46	β-Bisabolene	14.97	6.15 ± 0.75
47	Heptacosan	15.01	0.26 ± 0.01
48	Tricyclo[5.1.0.0(2,4)]oct-5-ene-5propanoic acid, 3,3,8,8-tetramethyl-	15.40	1.95 ± 0.22
49	5-(3-Hydroxypropyl)-2,3dimethoxyphenol	15.53	0.26 ± 0.01
50	5-Pentadien-7-il	15.76	0.21 ± 0.02
51	Trans-citral	16.27	6.35 ± 0.75
52	Hexadecanoic acid ethyl ester	16.59	0.95 ± 0.12
53	Azulene	16.65	1.45 ± 0.12
54	Corymbolone	17.28	0.59 ± 0.04
55	Phytol	17.69	0.34 ± 0.01
56	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	17.91	1.55 ± 0.17
57	Oleic acid methyl ester	17.96	1.60 ± 0.18
58	Linoleic acid ethyl ester	18.16	1.83 ± 0.22
59	Ethyl Oleate	18.22	1.82 ± 0.20
60	Unidentified compound	18.60	0.11 ± 0.01
61	5H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulen5-one,9a(acetyloxy)1,1a,1b,4,4a,7a,7b,8,9,9a-decahydro-4a,7b,9trihydroxy-3(hydroxymethyl)-1,1,6,8tetramethyl-, [1aR(1a.alpha.,1b.beta.,4a.beta.,7a.alpha.,7b.alpha.,8.alpha.,9.beta.,9a.alpha.)]	19.24	0.20 ± 0.01
62	Oleic acid	20.11	10.35 ± 1.42
63	Matricarin	20.18	7.59 ± 0.86
64	Caryophyllene-oxide	22.58	9.62 ± 0.97
65	Heptacosane	22.87	2.11 ± 0.26

(6.35 ± 0.75 %), β-bisabolene (6.15 ± 0.75 %), thymol (5.46 ± 0.70 %). During the GC-MS study, the component composition was identified and the quantitative content of compounds in the alcohol extract (1:10) from the herb *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb var. "Silver Queen" was determined. The 63 compounds were presented from the classes: organic acids, esters of organic acids, alcohols, phenols, terpenoids, unsaturated hydrocarbons. 2 compounds were not identified. 7 compounds with a content of more than 5 % were present to the greatest extent: oleic acid (10.35 ± 1.42 %), eucalyptol (9.53 ± 1.23 %), caryophyllene oxide (9.62 ± 0.97 %), matricarin (7.59 ± 0.86 %), trans-citral (6.35 ± 0.75 %), β-bisabolene (6.15 ± 0.75 %), thymol (5.46 ± 0.70 %). The obtained data indicated the prospects of phytochemical study of thyme for the creation of new promising drugs. The plant has a sufficient raw material base during cultivation and contains up to 63 components from classes of compounds with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant activity.

## Discussion

The obtained data was indicated the prospects of phytochemical study of thyme for the creation of new promising drugs. The plant has a sufficient raw material base during cultivation and contains up to 63 components from classes of compounds with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant activity. In view of all the above, *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb var. "Silver Queen" can be recommended for further research in phytochemistry and phytopharmacology.

## Conclusions

1. We used GC-MS was an alcoholic extract of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb var. "Silver Queen" identified and quantified up to 63 compounds. Among them, was presented substances with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant activity. There were 7 compounds in the greatest with pronounced biological activity and accumulation of more than 5 %: oleic acid (10.35 ± 1.42 %), eucalyptol

(9.53 ± 1.23 %), caryophyllene oxide (9.62 ± 0.97 %), matricarin (7.59 ± 0.86 %), trans-citral (6.35 ± 0.75 %), β-bisabolene (6.15 ± 0.75 %), thymol (5.46 ± 0.70 %).

2. The accumulation of components with a pronounced biological effect in the plant extract provides an opportunity for the cultivation of thyme in Ukraine and the subsequent introduction of AND in the grass species as a draft official monograph to the SFU of Ukraine. The detected components of the alcoholic extract of the thyme herb can be used for further study of other morphological parts, as well as for the drafting of a monograph on a new species of LRS.

3. The analysis of the scientific literature showed that the chemical composition of the raw materials of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" had not been sufficiently studied. Nowadays this species *Thymus L.* is very popular for pharmaceutical research, but the biological properties of this hybrid species have not been fully studied. The study of the chemical composition of the plant is very important for the study of pharmacological properties *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen".

**Prospects for further research.** The data obtained indicate positive further prospects for the study of *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen" as an antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant activity in plants.

#### Funding

The work was carried out within the framework of the scientific research program of the Zaporizhzhia State Medical University: "Pharmacognostic and ecological research of promising species of flora of Ukraine with standardization of plant products and production of medicines", state registration No. 0117U006960.

#### Acknowledgements

The team of authors thanks the rector of Zaporizhzhia State Medical University for the opportunity to conduct experiments.

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

#### Information about authors:

Steshenko Ya. M., Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7538-6740](https://orcid.org/0000-0002-7538-6740)

Mazulin O. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0628-4457](https://orcid.org/0000-0003-0628-4457)

#### Відомості про авторів:

Стещенко Я. М., PhD-аспірантка каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Стещенко Я. Н., PhD-аспирант каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазулін А. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Karpiński, T. M. (2020). Essential Oils of Lamiaceae Family Plants as Antifungals. *Biomolecules*, 10(1), 103. <https://doi.org/10.3390/biom10010103>
- [2] Wisam, S. U., Nahla, T. K., & Tariq, N. M. (2018). Antioxidant Activities of Thyme Extracts. *Pakistan Journal of Nutrition*, 17(1), 46-50. <https://doi.org/10.3923/pjn.2018.46.50>
- [3] Tohidi, B., Rahimmalek, M., & Arzani, A. (2017). Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of Thymus species collected from different regions of Iran. *Food chemistry*, 220, 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.203>
- [4] Bertoli, A., Sárosi, S., Bernáth, J., & Pistelli, L. (2010). Characterization of some Italian ornamental thyme by their aroma. *Natural product communications*, 5(2), 291-296.
- [5] Sim, J., Khazandi, M., Chan, W. Y., Trott, D. J., & Deo, P. (2019). Antimicrobial activity of thyme oil, oregano oil, thymol and carvacrol against sensitive and resistant microbial isolates from dogs with otitis externa. *Veterinary dermatology*, 30(6), 524-e159. <https://doi.org/10.1111/vde.12794>
- [6] Steshenko, Ya. M., Mazulin, O. V., & Polishchuk, N. M. (2021). Study of the antimicrobial and fungicidal activity of the essential oil Thymus x citriodorus (Pers.) Schreb. var. "Silver Queen". *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(2), 211-214. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230049>
- [7] Venkateshappa, S., & Sreenath, K. (2013). Potential Medicinal Plants of Lamiaceae. *American International Journal of Research in Formal, Applied & Natural Sciences*, 3(1), 82-87.
- [8] Kizil, S., & Tonçer, Ö. (2016). Essential Oil and Microelement Composition of Thymus citriodorus L. and Lippia citriodora H.B.K. *Cercetari Agronomice in Moldova*, 49(2), 97-105. <https://doi.org/10.1515/cerce-2016-0018>
- [9] Sarkic, A., & Stappen, I. (2018). Essential oils and their single compounds in cosmetics-a critical review. *Cosmetics*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5010011>
- [10] Salehi, B., Mishra, A. P., Shukla, I., Sharifi-Rad, M., Contreras, M., Segura-Carretero, A., Fathi, H., Nasrabadi, N. N., Kobarfard, F., & Sharifi-Rad, J. (2018). Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy research : PTR*, 32(9), 1688-1706. <https://doi.org/10.1002/ptr.6109>
- [11] Jurevičiūtė, R., Ložienė, K., Bruno, M., Maggio, A., & Rosselli, S. (2019). Composition of essential oil of lemon thyme (Thymus x citriodorus) at different hydrodistillation times. *Natural product research*, 33(1), 80-88. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1434642>
- [12] Fukleva, L. A., & Mazulin, O. V. (2009). Fitokhimichne vyvchennia efirnoi olii tymianu krymskoho (Thymus tauricus L.) flory Ukrainy [Phytochemical study of the essential oil Thymus tauricus L. flora of Ukraine]. *Zaporozhye Medical Journal*, 11(4), 124-125. [in Ukrainian].





# Розробка промислової технології рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого

Н. А. Симоненко<sup>id</sup>A,B,D, О. С. Шпичак<sup>id</sup>\*C,E,F

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

**Мета роботи** – розробити промислову технологію вітчизняної фітосубстанції пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) для наступного її введення в таблетовану лікарську форму кардіопротекторної дії.

**Матеріали та методи.** Як об'єкт дослідження використали експериментальні зразки пастернаку посівного трави (*Pastinacae sativae herbae*) вітчизняної селекції сорту Петрик, заготовленої на дослідних полях Інституту овочівництва і баштництва НААН України (Харківська область), для одержання рослинної субстанції ППТЕГ (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*).

**Результати.** Результати експериментальних досліджень використали під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виробництва рослинної субстанції ППТЕГ та апаратурної схеми, апробованих у промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, і під час встановлення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого екстракту густого.

**Висновки.** Теоретично обґрунтували й експериментально розробили технологію виробництва вітчизняної рослинної субстанції ППТЕГ, а також блок-схему технологічного процесу її виробництва та апаратурну схему, що апробовані в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я». Результати експерименту використали під час розроблення проєктів методик контролю якості та технологічного регламенту на рослинну субстанцію ППТЕГ.

**Ключові слова:** пастернаку посівного трава, пастернаку посівного трави екстракт густий, технологія, технологічні параметри процесу виробництва.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 52–58**

## Development of industrial technology of plant substance of cultivated parsnip herb thick extract

N. A. Symonenko, O. S. Shpychak

**The aim** of the work is to develop the industrial technology of domestic phyto-substance of cultivated parsnip herb thick extract (CPHTE) with the aim of its further introduction into a tablet dosage form of cardioprotective action.

**Materials and methods.** As an object of research, the experimental samples of parsnip herb (*Pastinacae sativae herba*) of the domestic selection of the Petryk variety, harvested on the experimental fields of the Institute of Vegetable and Melon Growing of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine (Kharkiv region) were used to obtain the plant substance CPHTE (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*).

**Results.** The results of experimental research were used while development of a block scheme of the production technological process of plant substance CPHTE and an apparatus scheme tested in industrial conditions of LLC Pharmaceutical Company "Zdorovyie" (Kharkiv, Ukraine) and control technological parameters for each stage of the technological process for manufacturing the developed thick extract have been established.

**Conclusions.** The technology of the domestic plant substance CPHTE production, as well as the blocking scheme of the technological process, and the apparatus scheme tested in industrial conditions of LLC Pharmaceutical Company "Zdorovyie" (Kharkiv) had been theoretically substantiated and experimentally developed. The results of the experiment were used in the development of methods for quality control projects and technological regulations for the developed plant substance.

**Key words:** pastinaca, plant extract, technology.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 52–58**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251976>

UDC 615.32:582.794.1:615.451.1

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251976](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251976)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 52–58

Key words: pastinaca, plant extract, technology.

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

Received: 20.12.2021 // Revised: 14.01.2022 // Accepted: 24.01.2022

## Разработка промышленной технологии растительной субстанции пастернака посевного травы экстракта густого

Н. А. Симоненко, О. С. Шпичак

**Цель работы** – разработать промышленную технологию отечественной фитосубстанции пастернака посевного травы густого экстракта (ППТЭГ) для дальнейшего её введения в таблетированную лекарственную форму кардиопротекторного действия.

**Материалы и методы.** В качестве объекта использованы экспериментальные образцы пастернака посевного травы (*Pastinacae sativae herbae*) отечественной селекции сорта Петрик, заготовленной на опытных полях Института овощеводства и бахчеводства НААН Украины (Харьковская область), для получения растительной субстанции ППТЭГ (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*).

**Результаты.** Результаты экспериментальных исследований использовали при разработке блок-схемы технологического процесса производства растительной субстанции ППТЭГ и аппаратурной схемы, апробированных в промышленных условиях ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (г. Харьков, Украина), и установлении контролируемых технологических параметров для каждой стадии технологического процесса изготовления разработанного экстракта густого.

**Выводы.** Теоретически обосновали и экспериментально разработали технологию производства отечественной растительной субстанции ППТЭГ, а также блок-схему технологического процесса ее производства и аппаратурную схему, апробированных в промышленных условиях ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье». Результаты эксперимента использованы при разработке проектов методик контроля качества и технологического регламента на разработанную растительную субстанцию ППТЭГ.

**Ключевые слова:** пастернака посевного трава, пастернака посевного травы экстракт густой, технология, технологические параметры процесса производства.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 52–58**

Розроблення нових вітчизняних і високоефективних лікарських засобів (ЛЗ), зокрема створених на основі стандартизованих фітосубстанцій, набуває важливого глобального значення для фармацевтичної науки і практики в системі охорони здоров'я [1–3]. Розширення спектра терапевтичної активності та мінімальні ризики щодо проявів їхньої побічної дії створюють сприятливі передумови щодо суттєвого розвитку та удосконалення промислового сектора фітохімічної продукції з дальшим впровадженням у виробництво та просуванням на фармацевтичний ринок фітопрепаратів вітчизняної флори [4,5].

Особливу увагу в цьому аспекті привертають лікарські рослини зі значними ресурсами вітчизняної сировинної бази та неопізнаним досвідом щодо їхнього застосування і в народній, і в традиційній медицині. До таких представників рослинної флори належить пастернак посівний (*Pastinaca sativa L.*) із родини Селерові (*Apiaceae*) [6]. Нині ця пряно-овочева рослина культивується передусім для потреб харчової промисловості та характеризується надзвичайними смаковими якостями, високими показниками щодо врожайності, стійкістю до більшості мікроорганізмів і вірусів, а тому широко культивується в Україні та за її межами [7]. У наукових літературних джерелах є відомості, що в попередніх фітохімічних дослідженнях у траві пастернаку вітчизняної флори визначили низку важливих біологічно-активних речовин (БАР): фенольних сполук, амінокислот, хлорофілів і каротиноїдів, жирних кислот, полісахаридів, летких і стероїдних сполук [8–12].

Відзначимо, що з плодів пастернаку посівного раніше одержували препарати Бероксан і Пастинацин, що мають фотосенсибілізуючу та спазмолітичну дію відповідно [13,14], але в умовах сьогодення на вітчизняному фармацевтичному ринку ці фітопрепарати, як і інші ЛЗ, розроблені на основі цієї рослини, – не зареєстровані, що, беззаперечно, підкреслює актуальність розроблення нових ефективних і безпечних ЛЗ із цього виду рослинної сировини.

Одна з перспективних субстанцій, що виділені з наземної частини рослини, – пастернаку посівного трави екстракт густий (ППТЕГ), розроблений і стандартизований вітчизняними науковцями [15]. Враховуючи вміст БАР, що входять до його складу, зокрема гідроксикоричних кислот, фурукумаринів, ефірних олій, амінокислот, мікроелементів тощо [16], рослинна субстанція ППТЕГ характеризується широким спектром терапевтичної активності: кардиопротекторною, антиоксидантною, антиексудативною та репаративною. Саме тому ППТЕГ викликає чималий науковий інтерес, створюючи передумови для розроблення та впровадження у промислове виробництво на її основі низки лікарських фітопрепаратів відповідної спрямованості дії.

Незважаючи на широкий асортимент використання рослинних екстрактів окремо й у складі лікарських форм, є обмежена кількість вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ) кардиопротекторної та спазмолітичної дії у формі таблеток на основі рослинних екстрактів. Це підкреслює актуальність розроблення нових вітчизняних високоефективних ЛЗ на основі ППТЕГ у формі таблеток для застосування в кардіологічній практиці під час комплексної терапії серцево-судинних захворювань (ССЗ).

### Мета роботи

Розробити промислову технологію вітчизняної фітосубстанції пастернаку посівного трави екстракту густого для наступного її введення в таблетовану лікарську форму кардиопротекторної дії.

### Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт дослідження використали експериментальні зразки пастернаку посівного трави (*Pastinacae sativae herbae*) вітчизняної селекції сорту Петрик, заготовленої на дослідних полях Інституту овочівництва і баштанництва НААН України (Харківська область), для одержання

рослинної субстанції ППТЕГ (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*).

Розробляючи промислову технологію ППТЕГ, враховували вимоги Додатку 7 «Виробництво лікарських засобів рослинного походження» настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» щодо виробництва рослинних лікарських засобів (РЛЗ) [17].

У процесі виробництва ППТЕГ дотримувалися всіх необхідних санітарних і гігієнічних вимог, спрямованих на запобігання мікробному забрудненню вихідної сировини та готової продукції, що викладені у проєкті технологічного регламенту (ТР).

## Результати

Технологічний процес виробництва лікарського засобу, виробнича й особиста гігієна персоналу мають спрямовуватися на забезпечення якості кінцевого продукту, запобігання мікробній контамінації під час виробництва, зберігання, транспортування, а також на створення безпечних умов праці й охорони здоров'я.

Процес одержання екстракту густого з пастернаку посівного трави передбачає такі стадії виробництва: підготовка сировини, отримання рідкої витяжки пастернаку посівного трави, фільтрування отриманого продукту, концентрування витяжки, упарювання, фасування, пакування, маркування.

Розробляючи промислову технологію ППТЕГ, проаналізували кожну стадію виробництва технологічного процесу для встановлення параметрів, що потребують моніторингу під час упровадження фітосубстанцій у промислове виробництво та проведення валідації технологічного процесу. Сировина, допоміжні та пакувальні матеріали, що надходили на виробництво, проходили вхідний контроль якості у відділі контролю якості на відповідність вимогам нормативної документації (НД) на сировину та матеріали. Сировина мала сертифікат аналізу виробника-постачальника й, за необхідності, інформацію щодо безпеки. На лікарську рослинну сировину (ЛРС) додатково надана інформація щодо радіологічного контролю.

Контроль вихідної сировини, зберігання та обробка набувають особливого значення під час виробництва РЛЗ у зв'язку з особливостями їхнього хімічного складу. Відповідно до вимог додатку 7 настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», рослинну сировину необхідно використовувати належної якості, а відомості щодо підтвердження якості сировини мають бути надані виробнику рослинного препарату/ЛЗ рослинного походження. Рослинні субстанції (рослинну сировину) слід зберігати в окремих зонах, які мають бути обладнані так, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин, особливо гризунів. Необхідно також ужити ефективних заходів щодо запобігання поширенню будь-яких таких тварин і мікроорганізмів, що потрапили випадково разом із рослинною сировиною, щодо запобігання ферментації та

росту плісняви, а також перехресній контамінації. Крім того, варто також використовувати різні закриті зони для карантину рослинної сировини, що надходить, та вже дозволеної (затвердженої).

Зона зберігання має бути добре вентиляваною; контейнери потрібно розміщати так, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря. Особливу увагу треба приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил. Для зберігання рослинних субстанцій (рослинної сировини) та рослинних препаратів слід забезпечувати та контролювати особливі умови щодо температури, вологості, захисту від світла.

Враховуючи, що під час перероблювання ЛРС утворюється пил, а сировина піддається впливу шкідників, мікробної та перехресної контамінації, важливого значення набуває очищення обладнання. Воно має легко піддаватися миттю та дезінфекції, санітарній обробці згідно з графіком. Використання обладнання та апаратури, що можуть виділяти волокна та інші механічні частки в зовнішнє середовище в чистих зонах, має бути обмеженим. Обладнання та фільтрувальні матеріали, що використовуються у виробничому процесі, мають бути сумісними з розчинником-екстрагентом для запобігання виділенню або небажаній абсорбції субстанції, що негативно може впливати на кінцеву продукцію.

**Опис технологічного процесу.** Рослинну субстанцію ППТЕГ одержували у лабораторних умовах методом триразової дрібної мацерації за температури 60 °С у співвідношенні сировина : екстрагент – 1 : 5. До підготовленої рослинної сировини як екстрагент додавали водно-етанольну суміш із концентрацією етанолу 70 % та настоювали на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 1 години за температури 60 °С. Одержану гарячу витяжку відфільтровували, в тих самих умовах проводили екстракцію ще двічі. Витяжки об'єднували та концентрували; осад, що утворився, відфільтровували. Надалі під вакуумом витяжку, що одержали, упарювали за температури 40–50 °С.

У результаті експериментальних досліджень встановили контрольовані технологічні параметри для кожної стадії технологічного процесу виготовлення рослинної субстанції ППТЕГ (табл. 1), розробили блок-схему виробництва ППТЕГ (рис. 1), зразки яких апробували в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків.

Технологічний процес промислового виробництва екстракту густого здійснювали, дотримуючись відповідних санітарних вимог. Підготовку виробництва (підготовку вентиляційного повітря, санітарну обробку приміщень, обладнання, інвентарю, апаратури та комунікацій, приготування дезінфікувальних розчинів, підготовку до роботи персоналу та технологічного одягу) та контроль мікробної контамінації виконали відповідно до вимог чинної НД. Оскільки виробництво екстракту густого належить до нестерильної продукції, то має здійснюватися у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

**Таблиця 1.** Критичні параметри технологічного процесу виробництва ППТЕГ

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Зважування сировини	– маса сировини.
Подрібнення сировини	– розмір отворів вібросита ( $0,50 \pm 0,05$ ) мм; – ступінь подрібнення; – маса сировини.
Просіювання сировини	– діаметр отворів сита; – однорідність і кількість просіяної сировини.
Приготування екстрагента	– об'єм; – концентрація етанолу, %; – температура ( $20 \pm 5$ °C).
Отримання витяжки	– тривалість процесу (1 год); – температура (60 °C); – кратність екстрагування.
Відстоювання витяжки	– тривалість процесу (48 год); – температура (8–10 °C).
Фільтрування витяжки	– режим вакуумування (глибина вакууму 0,06–0,08 МПа); – зовнішній вигляд.
Концентрування витяжки (отримання густого екстракту)	– режим вакуумування (глибина вакууму 0,06–0,08 МПа); – температура (40–60 °C); – кількість отриманого відгону; – якість готового продукту на відповідність вимогам МКЯ (опис, уміст вологи, кількісний уміст).

При вхідному контролі сировини необхідний аналітичний паспорт, що підтверджує відповідність якості сировини вимогам нормативно-технічної документації (НТД). Сировина та допоміжні матеріали допускаються у виробництво після лабораторних досліджень, що здійснені відповідно до вимог чинної НД.

Рослину сировину подавали у виробництво відповідно до використання. Транспортували зі складу за допомогою візків та автовантажувача. Звільнення сировини від тари та пакування виконували в окремому приміщенні для уникнення мікробної контамінації кінцевого продукту. Транспортування сировини та допоміжних матеріалів, звільнених від пакування, здійснювали в закритих посудинах, що мають етикетку, на якій наведена назва сировини, її маса та дата надходження.

Технологічний процес виробництва ППТЕГ має 9 стадій:

**Стадія 1. Подрібнення сировини.** Майстер виконує розрахунок завантаження, здійснюється формування наважок на вагах у збірник відповідної місткості згідно з виробничою рецептурою. Попередньо відважену пастернаку посівного траву завантажували у млин відповідно до дроблення попередніх порцій. Подрібнену траву вивантажували у збірник, при цьому контролювали ступінь подрібнення та однорідність подрібненої сировини. Збірник із сировиною герметично закривали та передавали на стадію просіювання сировини.

**Стадія 2. Просіювання сировини.** Попередньо подрібнену пастернаку посівного траву зі збірника самопли-

вом поступово завантажували до бункера вібросита, використовуючи при цьому перехідники та воронки, які герметизують з'єднання збірника та вібросита, виключаючи можливість запилення повітря робочої зони. Просіювання робили через сито з розмірами отворів  $0,32 \pm 0,10$  мм у збірник, контролювали якість просіювання та однорідність просіяної сировини. Зі збірника просіяну сировину вивантажували в мішки з мішковини, виконували контрольне зважування на вагах подрібненої та просіяної пастернаку посівного траву. Мішки завантажували у збірники, герметично закривали та передавали на стадію отримання витяжки.

**Стадія 3. Приготування екстрагента.** Перед початком роботи здійснювали продування азотом усіх посудин, що контактують з етанолом. За допомогою азоту з транспортної тари подавали етанол 96 % об/об у збірник для зважування. Після отримання необхідної кількості, етанол за допомогою азоту зі збірника перевантажували в реактор, контролюючи при цьому герметичність з'єднань і трубопроводів.

У мірник за допомогою вакууму завантажували необхідну кількість води очищеної, після чого сировину самопливом завантажували в реактор. Завантаживши сировину, включали мішалку, розчин перемішували протягом  $15 \pm 3$  хв. Після завершення перемішування мішалку вимикали, за допомогою пробовідбірника брали пробу для визначення концентрації екстрагента згідно з методикою. Умови, час зберігання екстрагента: у закритому реакторі протягом 2 діб.

**Стадія 4. Отримання витяжки.** Витяжку пастернаку посівного траву отримували методом триазової дрібної мацерації.

Зі збірника на перфороване днище перколятора завантажували в мішках подрібнену та просіяну пастернаку посівного траву. Перколятор герметично закривали та за допомогою азоту подавали екстрагент із реактора. Екстрагент подавали через нижній штуцер для витіснення повітря з сировини. У теплообмінну оболонку перколятора подавали водяну пару та доводили температуру в перколяторі до 60 °C. Після досягнення необхідної температури проводили настоювання протягом 60 хв, зливали витяжку у збірник і в тих самих умовах здійснювали екстрагування ще двічі. Витяжки об'єднували та передавали на стадію відстоювання витяжки.

**Стадія 5. Відстоювання витяжки.** Відстоювання витяжки пастернаку посівного траву проводили у збірнику з теплообмінною оболонкою, в який попередньо завантажували витяжку. Пуском холодоагента в оболонку збірника витяжку охолоджували до 8–10 °C, за такої температури витримували протягом 48 годин. Під час відстоювання кришка збірника була щільно закрита. Після процесу освітлення витяжку декантували та передавали до збірника на стадію фільтрування витяжки.

**Стадія 6. Фільтрування витяжки.** Перед початком фільтрування перевіряли цілісність фільтрувальної перегородки друк-фільтра. Освітлені витяжки зі збірника переда-



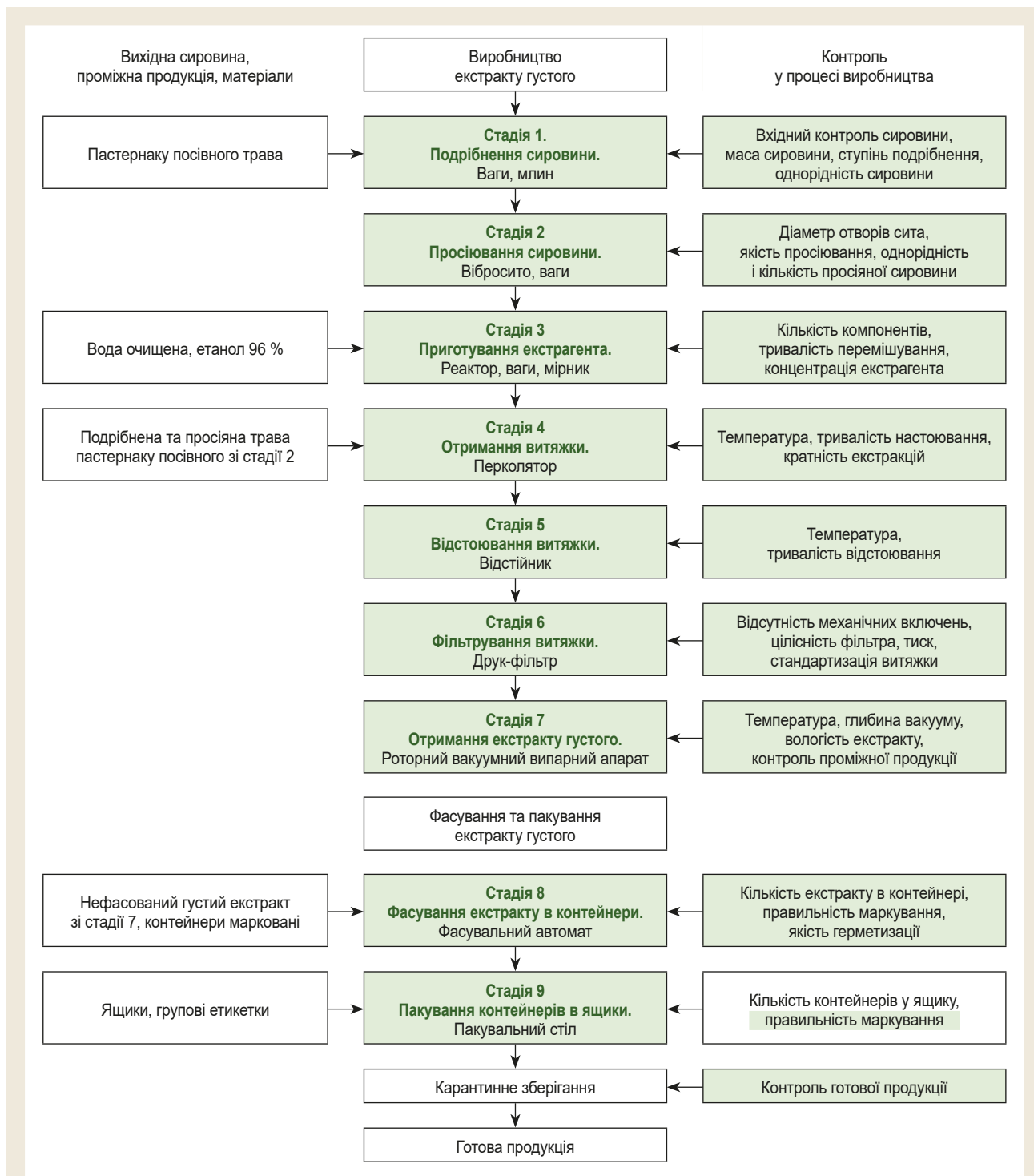


Рис. 1. Технологічна блок-схема виробництва рослинної субстанції ППТЕГ у промислових умовах.

вали за допомогою азоту у друк-фільтр, фільтрували у збірник. Тиск фільтрації не перевищував 2,5 кгс/см<sup>2</sup>. Якщо тиск перевищений, фільтрувальна перегородка вже забилася, її треба замінити на нову. У процесі фільтрування контролювали відсутність механічних включень. Після фільтрування відбирали середню пробу та віддавали на аналіз до лабораторії відділу контролю якості. Після отримання позитивних результатів витяжку

за допомогою насоса передавали на стадію одержання густого екстракту.

**Стадія 7. Отримання густого екстракту.** Густий екстракт пастернаку посівного трави отримували, використовуючи роторний вакуумний випарний апарат. Витяжку, одержану на стадії фільтрування витяжки, поступово передавали вакуумом у вакуум-випарний апарат зі швидкістю 6–7 л/год. Упарювання виконували за температури 40–50 °C і роз-



рідженні 0,06–0,07 МПа. Одержаний екстракт – в'язка маса коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом. Контроль напівпродукту здійснили згідно до технологічної схеми виробництва за відповідними специфікаціями (рис. 1).

Упарену у збірнику витяжку передавали на стадію фасування екстракту в контейнери.

**Стадія 8. Фасування екстракту в контейнери.** Перевіряли правильність маркування на контейнері. Екстракт фасували в полімерні контейнери, контролюючи кількість екстракту та якість герметизації. Контейнери з екстрактом густим передавали на пакувальний стіл для пакування в ящики.

**Стадія 9. Пакування контейнерів у ящики.** На пакувальному столі вручну пакували контейнери в ящики з гофрокартону, на торцеву сторону якого наклеювали групову етикетку. Контролювали кількість контейнерів у ящику, правильність маркування групової етикетки.

Готову продукцію передавали на карантинне зберігання. Відділ контролю якості здійснював повний аналіз якості відібраних зразків відповідно до вимог НД (МКЯ), готували сертифікат якості серії.

## Обговорення

Результати експериментальних досліджень використали під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виробництва рослинної субстанції ППТЕГ та апаратурної схеми, апробованих у промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, а також під час встановлення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого екстракту густого.

## Висновки

1. Теоретично обґрунтували й експериментально розробили технологію виробництва вітчизняної рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого для введення в таблетовану лікарську форму кардіопротекторної дії.

2. Розробили блок-схему технологічного процесу виробництва та апаратурну схему на субстанцію ППТЕГ, апробованих у промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків.

3. Результати експерименту використали під час розроблення проєктів методик контролю якості та технологічного регламенту на розроблену рослинну субстанцію ППТЕГ.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи результати доклінічних фармакологічних досліджень, що наведені у відповідних звітах із науково-дослідної роботи, надалі планується розширити спектр фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних випробувань для розроблення нових вітчизняних фітопрепаратів на основі стандартизованої субстанції ППТЕГ для зовнішнього (місцевого) застосування.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету: «Розробка складу, технології та біофармацевтичного дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № держреєстрації 0114U000945.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Симоненко Н. А., аспірантка каф. промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3949-1826](https://orcid.org/0000-0002-3949-1826)

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3015-8584](https://orcid.org/0000-0002-3015-8584)

## Information about the authors:

Symonenko N. A., PhD-student of the Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shpychak O. S., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Симоненко Н. А., аспирант каф. промышленной фармации и экономики, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. промышленной фармации и экономики, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

## Список літератури

- [1] Симоненко Н., Шпичак О. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1, № 2. P. 1-17. <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v1i2.33>
- [2] Фітотерапія в кардіології: навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський та ін. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. 470 с.
- [3] Phytochemicals: extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts / A. Altemimi, N. Lakhssassi, A. Baharlouei et al. *Plants*. 2017. Vol. 6, Iss. 4. P. 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
- [4] Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків: «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
- [5] Попова Н. В., Литвененко В. И. Лекарственные растения мировой флоры. Харьков: Диска-плюс, 2016. 540 с.
- [6] Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Пастернак посівний – перспективна сировина для застосування в медицині, фармації та косметології. *Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє*: зб. наук. пр. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 22-23 лют. 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 127-130.
- [7] Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин *PASTINACA*, що застосовуються в медицині і фармації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Харків: НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 230-235.
- [8] Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого / Л. М. Горяча, Н. А. Симоненко, Л. В. Галузінська та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 46-50. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.294>
- [9] Шиморова Ю. Є., Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю. Вивчення жирнокислотного складу коренеплідів *Pastinaca sativa* L. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. Вип. 1. С. 46-49.

- [10] Pisarev D. I., Zhilyakova E. T., Novikov O. O. HPLC analysis of hydro-ethanolic extracts from *Pastinaca sativa* L. fruits. / V. Yu. Kuznietsova, Y. E. Shmorova, N. N. Boyko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 8, Iss. 6. P. 705-712.
- [11] Endemic Balkan parsnip *Pastinaca hirsuta*: the chemical profile of essential oils, headspace volatiles and extracts / S. Č. Jovanović, O. P. Jovanović, G. M. Petrović, G. S. Stojanović. *Natural product communications*. 2015. Vol. 10, Iss. 4, P. 661-664.
- [12] Tecucianu A. C., Oancea S. Ultrasound-assisted and enzyme-assisted extraction of fructans and phenolics from parsnip (*Pastinaca Sativa* L.). *Current Trends in Natural Sciences*. 2019. Vol. 8, Iss. 15. P. 29-34.
- [13] Бероксан. URL: <https://www.webapteka.ru/drugbase/name944.html> (дата звернення : 20.12.2021).
- [14] Пастинацин. URL: <https://www.webapteka.ru/drugbase/name9885.html> (дата звернення : 20.12.2021).
- [15] Пат. на корисну модель № 139957 Україна. Протизапальний засіб на основі пастернаку посівного / Ю. Є. Шморова, В. С. Кисличенко. № u201910054 ; заявл. 27.09.2019 ; опубл. 27.01.2020. Бюл. № 2/2020.
- [16] Cardioprotective properties of tablets with a thick extract of the herb Pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy / N. A. Symonenko, O. Ya. Mishchenko, O. S. Shpychak et al. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 376-382.
- [17] СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» / М. Лянунов та ін. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
- [10] Kuznietsova, V. Yu., Shmorova, Y. E., Boyko, N. N., Pisarev, D. I., Zhilyakova, E. T., & Novikov, O. O. (2017). HPLC analysis of hydro-ethanolic extracts from *Pastinaca sativa* L. fruits. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(6), 705-712.
- [11] Jovanović, S. Č., Jovanović, O. P., Petrović, G. M., & Stojanović, G. S. (2015). Endemic Balkan parsnip *Pastinaca hirsuta*: the chemical profile of essential oils, headspace volatiles and extracts. *Natural product communications*, 10(4), 661-664.
- [12] Tecucianu, A. C., & Oancea, S. (2019). Ultrasound-assisted and enzyme-assisted extraction of fructans and phenolics from parsnip (*Pastinaca Sativa* L.). *Current Trends in Natural Sciences*, 8(15), 29-34.
- [13] Beroxan. [in Russian]. <https://www.webapteka.ru/drugbase/name944.html>
- [14] Pastinacin. [in Russian]. <https://www.webapteka.ru/drugbase/name9885.html>
- [15] Shmorova, Yu. Ye., & Kyslychenko, V. S. (2020). *Protizapalnyy zasib na osnovi pasternaku posivnoho* [Anti-inflammatory agent based on parsnip]. Ukraine Patent UA 139957. [in Ukrainian].
- [16] Symonenko, N. A., Mishchenko, O. Ya., Shpychak, O. S., Grashchenkova, S. A., Bereznikov, A. V., & Khalieieva, O. L. (2021). Cardioprotective properties of tablets with a thick extract of the herb Pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy. *Pharmacologyonline*, 3, 376-382.
- [17] Ministry of Health of Ukraine. (2020). Guidelines ST-N MOH 42 4.0: 2020 "Medicines. Good manufacturing practice". [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4\\_0\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4_0_2020.pdf)

## References

- [1] Symonenko, N., & Shpychak, O. (2021). Zahalna kontsepsiia ta metodolohiia stvorennia tverdykh likarskykh zasobiv z roslynnymy ekstraktamy dlia likuvannia sertsevo-sudyunnykh zakhvoriuvan [General concept and methodology of developing solid medicines plant extracts for the treatment of cardiovascular vessels]. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*, 1(2), 1-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.53933/ssppm.v1i2.33>
- [2] Korniiivskiy, Yu. I., Kraidashenko, O. B., Krasko, M. P., Bohuslavskaya, N. Yu., Korniiivska, V. H., & Opryshko, B. I. (2017). *Fitoterapiia v kardiologii* [Phytotherapy in cardiology]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [3] Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., & Lightfoot, D. A. (2017). Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants*, 6(4), 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
- [4] Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Heorhiants, V. A., Kotov, A. H., Prokopenko, T. S., Vasyliieva, O. A., Hlushchenko, A. V., Drozdova, O. O., Kolesnikov, O. V., Prokopenko, Yu. S., Savchenko, L. P., Mishchenko, V. A., & Bondarieva, L. V. (2016). *Suchasna fitoterapiia* [Modern phytotherapy]. Kharkiv: Drukarnia Madryd. [in Ukrainian].
- [5] Popova, N. V., & Litvenenko, V. I. (2016). *Lekarstvennye rasteniya mirovoi flory* [Medicinal plants of the world flora]. Kharkov: Disaplyus. [in Russian].
- [6] Symonenko, N. A., & Shpychak, O. S. (2018, February 22-23). Pasternak posivnyi – perspektyvna syrovyna dlia zastosuvannia v medytsyni, farmatsii ta kosmetolohii [Pasternak sowing is a promising raw material for use in medicine, pharmacy and cosmetology]. *Kosmetolohiia ta aromolohiia: etapy stanovlennia i maibutnie*. Proceedings of the International scientific-practical conference (pp. 127-130). Kharkiv: National University of Pharmacy. [in Ukrainian].
- [7] Symonenko, N. A., & Shpychak, O. S. (2018). Vydy, khimichniy sklad ta farmakolohichna diia rosllyn *Pastinaca*, shcho zastosovuiutsia v medytsyni i farmatsii [Species, chemical composition and pharmacological action of the genus *Pastinaca* used in medicine and pharmacy]. *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnolohii i biotekhnolohii*, (4), 230-235. Kharkiv: National University of Pharmacy. [in Ukrainian].
- [8] Horiacha, L., Symonenko, N., Galuzinska, L., Shpychak, O., & Kyslychenko, V. (2020). Doslidzhennia kardioprotektoinoi dii pasternaku posivnoho travy ekstraktu hustoho [The study of the cardioprotective action of the thick extract of parsnip herb]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, (4), 46-50. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.294>
- [9] Shmorova, J. E., Kyslychenko, V. S., & Kuznietsova, V. Yu. (2017). Vyvchennia zhymnokyslotnoho skladu koreneplodiv *Pastinaca sativa* L. [Studying of fatty acids of *Pastinaca sativa*]. *Fitoterapiia. Chasopys*, (1), 46-49. [in Ukrainian].



## Динаміка вмісту TNF- $\alpha$ та INF- $\gamma$ в сироватці крові у взаємозв'язку з маркерним профілем хворих на гострий гепатит В при різному ступені тяжкості перебігу хвороби

А. Б. Хелемендик \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – проаналізувати динаміку вмісту TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  в сироватці крові у взаємозв'язку з маркерним профілем хворих на гострий гепатит В (ГГВ) при різному ступені тяжкості перебігу хвороби.

**Матеріали та методи.** Обстежили 32 хворих на ГГВ у динаміці хвороби з визначенням HBsAg, HBeAg, anti-HBs та anti-HBe, вмісту TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  методом ІФА. Статистичне опрацювання результатів виконали у програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результати.** Серед хворих на ГГВ переважали пацієнти з тяжким (40,6 %) та середньотяжким (37,5 %) перебігом. Тяжкий перебіг ГГВ, на відміну від середньотяжкого, характеризувався вищим рівнем гіпербілірубемії ( $p < 0,05$ ), цитолітичного синдрому ( $p < 0,05$ ), гіпопротеїнемією ( $p < 0,05$ ) та появою ознак гіпокоагуляції ( $p < 0,05$ ). На час виписування при середньотяжкому перебігові порівняно з легким і тяжким перебігом ГГВ частіше зберігався HBsAg ( $p < 0,05$ ), різницю за частотою сероконверсії за HBeAg не виявили. Сероконверсія HBsAg/anti-HBs через 6 місяців була найнижчою після легкого перебігу (66,7 %) порівняно з середньотяжким (91,7 %) і тяжким (100,0 %) перебігом хвороби ( $p > 0,05$ ). Незалежно від тяжкості ГГВ концентрація TNF- $\alpha$  вища ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб, найвища – при тяжкому перебігу ( $p < 0,05$ ). Вміст INF- $\gamma$  вищий, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) незалежно від тяжкості перебігу хвороби. TNF- $\alpha$  корелював із тяжкістю перебігу ГГВ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), рівнем загального білірубину ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), МНВ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) та ПТІ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ) під час госпіталізації.

**Висновки.** Серед госпіталізованих хворих на ГГВ переважають пацієнти із тяжким (40,6 %) і середньотяжким (37,5 %) перебігом. При госпіталізації вміст TNF- $\alpha$  найвищий при тяжкому перебігу ( $p < 0,05$ ). Вміст INF- $\gamma$  вище, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) незалежно від ступеня тяжкості перебігу. На час госпіталізації всі пацієнти були позитивні за HBsAg та IgM anti-HBcAg, переважна більшість – за HBeAg. На час виписування при середньотяжкому перебігу частіше ( $p < 0,05$ ) зберігався позитивний HBsAg. HBeAg – у 28,6 % пацієнтів із легким перебігом. Хронізацію HBV-інфекції виявили у 3,6 % пацієнтів із легким перебігом.

**Ключові слова:** гострий гепатит В, цитокіни.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2022. Т. 15, № 1(38). С. 59–66

### Dynamics of TNF- $\alpha$ and INF- $\gamma$ content in blood serum in connection with the marker profile of patients with acute hepatitis B at different degrees of severity of the disease

A. B. Khelemendyk

**The aim** – is to analyze the dynamics of the content of TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  in the serum in connection with the marker profile of patients with acute hepatitis B at different degrees of severity of the disease.

**Materials and methods.** 32 patients with AHB were examined in the dynamics of the disease with the determination of HBsAg, HBeAg, anti-HBs and anti-HBe, the content of TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  by ELISA. Statistical processing was performed in Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J).

**Results.** Patients with severe (40.6 %) and moderate (37.5 %) courses of the disease predominate among patients with AHB. Severe course of AHB, compared with the moderate course, was characterized by higher levels of hyperbilirubinemia ( $P < 0.05$ ), cytolytic syndrome ( $P < 0.05$ ), hypoproteinemia ( $P < 0.05$ ), and signs of hypocoagulation ( $P < 0.05$ ). HBsAg ( $P < 0.05$ ) was more often observed in patients with moderate and severe AHB ( $P < 0.05$ ) in the absence of a difference in the frequency of seroconversion for HBeAg. Seroconversion of HBsAg/anti-HBs at 6 months was lowest after mild (66.7 %), compared with moderate (91.7 %) and severe (100.0 %) ( $P > 0.05$ ) course of the disease. Regardless of the severity of AHB, the content of TNF- $\alpha$  was higher ( $P < 0.05$ ) than in healthy individuals and highest in the severe course of the disease ( $P < 0.05$ ). The content of INF- $\gamma$  was higher than in healthy individuals ( $P < 0.05$ ), regardless of the severity of the disease. TNF- $\alpha$  correlated with the severity of AHB ( $r = 0.57$ ,  $P < 0.05$ ), the level of total bilirubin ( $r = 0.65$ ,  $P < 0.05$ ), INR ( $r = 0.42$ ,  $P < 0.05$ ) and PI ( $r = -0.48$ ,  $P < 0.05$ ) at hospitalization.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251211>

UDC 616.36-092-036:616.15-074-076  
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251211)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 59–66

**Key words:** hepatitis B, cytokines.

\*E-mail: [amarkova17@gmail.com](mailto:amarkova17@gmail.com)

Received: 13.12.2021 // Revised: 27.12.2021 // Accepted: 10.01.2022

**Conclusions.** Patients with severe (40.6 %) and moderate (37.5 %) courses of the disease predominate among the hospitalized patients with AHB. At hospitalization, the content of TNF- $\alpha$  is highest in the severe course of the disease ( $P < 0.05$ ). The content of INF- $\gamma$  is higher than in healthy individuals ( $P < 0.05$ ), regardless of the severity of the course of AHB. At hospitalization, all patients were positive for HBsAg and IgM anti-HBcorAg, the vast majority of patients for HBeAg. Positive HBsAg was more often ( $P < 0.05$ ) in patients with a moderate course of AHB during discharge from the hospital. HBeAg was preserved in 28.6 % of patients with the mild course. Chronic HBV infection was observed in 3.6 % of patients with the mild course.

**Key words:** hepatitis B, cytokines.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 59–66**

### Динамика содержания TNF- $\alpha$ и INF- $\gamma$ в сыворотке крови во взаимосвязи с маркерным профилем больных острым гепатитом В при разной тяжести течения болезни

А. Б. Хелемендик

**Цель работы** – проанализировать динамику содержания TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  в сыворотке крови во взаимосвязи с маркерным профилем больных острым гепатитом В (ОГВ) при разной тяжести течения болезни.

**Материалы и методы.** Обследовали 32 больных ОГВ в динамике заболевания с определением HBsAg, HBeAg, anti-HBs и anti-HBe, содержания TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  методом ИФА. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результаты.** Среди больных ОГВ преобладали пациенты с тяжёлым (40,6 %) и среднетяжёлым (37,5 %) течением. Тяжёлое течение ОГВ, в отличие от среднетяжёлого, характеризовалось самым высоким уровнем гипербилирубинемии ( $p < 0,05$ ), цитолитического синдрома ( $p < 0,05$ ), гипопротейнемии ( $p < 0,05$ ) и появлением признаков гипокоагуляции ( $p < 0,05$ ). При выписке при среднетяжёлом течении по сравнению с лёгким и тяжёлым течением ОГВ чаще сохранялся HBsAg ( $p < 0,05$ ) при отсутствии разницы в частоте сероконверсии по HBeAg. Сероконверсия HBsAg/anti-HBs через 6 месяцев оказалась самой низкой после лёгкого течения (66,7 %) по сравнению со среднетяжёлым (91,7 %) и тяжёлым (100,0 %) течением болезни ( $p > 0,05$ ). Независимо от тяжести ОГВ содержание TNF- $\alpha$  выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц, самое высокое – при тяжёлом течении ( $p < 0,05$ ). Содержание INF- $\gamma$  выше, чем у здоровых ( $p < 0,05$ ) независимо от тяжести течения болезни. TNF- $\alpha$  коррелировал с тяжестью течения ОГВ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем общего билирубина ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), МНО ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и ПТИ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ) при госпитализации.

**Выводы.** Среди госпитализированных больных с ОГВ преобладают пациенты с тяжёлым (40,6 %) и среднетяжёлым (37,5 %) течением. При госпитализации содержание TNF- $\alpha$  самое высокое при тяжёлом течении ( $p < 0,05$ ). Содержание INF- $\gamma$  выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) независимо от степени тяжести течения. При госпитализации все пациенты были положительны по HBsAg и IgM anti-HBcorAg, подавляющее большинство – по HBeAg. При выписке при среднетяжёлом течении чаще ( $p < 0,05$ ) сохранялся положительный HBsAg. HBeAg сохранялся у 28,6 % пациентов с лёгким течением. Хронизация HBV-инфекции отмечена у 3,6 % пациентов с лёгким течением.

**Ключевые слова:** острый гепатит В, цитокины.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). 59–66**

Гострий гепатит В (ГГВ) не втрачає актуальності, незважаючи на введення обов'язкової вакцинації, рівень охоплення якою у світі станом на 2020 рік становить 83 % [1]. Первинна HBV-інфекція самоелімінується в понад 95 % імунокомпетентних дорослих хворих, на протигагу цьому, у хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) імовірність спонтанної ерадикації HBV – менше ніж 1 % на рік, а втрата HBsAg навіть при противірусному лікуванні не перевищує 9 % після 5-річного спостереження [2,3]. HBV-інфекція посідає 10 місце у світі серед причин летальності [4,5], що становить майже 1 млн осіб щороку [4,6].

Вірус гепатиту В (HBV) не є цитопатичним. Від доволі складної взаємодії між реплікацією HBV та імунною відповіддю господаря залежить ураження печінки, контроль над реплікацією збудника й, відповідно, наслідки захворювання [2]. Дослідження імунопатогенезу ГГВ становить суттєві труднощі завдяки тривалому інкубаційному періоду, складності у визначенні терміну інфікування та початку клінічних проявів [7]. Також є проблеми у створенні моделі ГГВ на дрібних лабораторних тваринах у зв'язку з неможливістю зараження їх HBV. Отже, незва-

жаючи на чималу кількість досліджень, імунопатогенез HBV-інфекції залишається не до кінця з'ясованим, його продовжують вивчати [8].

Основним джерелом цитокінів із цитотоксичною та антивірусною здатністю на початкових стадіях HBV-інфекції є NK- і NKT-клітини, що становлять 30–40 % внутрішньопечінкових клітин [9,10]. Важливу роль в імунопатогенезі гострої та хронічної HBV-інфекції відіграють цитокини, зокрема інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) і тумор некротичний фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [11]. Початковий вірусний контроль відбувається завдяки синтезу IFN- $\gamma$  NK-клітинами ще до піка віремії з максимальною цитотоксичністю NK-клітин і продукцією IFN- $\gamma$  на піку віремії [12].

Експериментально показано: цитотоксичні лімфоцити в гостру фазу інфекції здатні вивільняти фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ) та IFN- $\gamma$ , які без порушення цілісності інфікованих гепатоцитів [13] інгібують реплікацію HBV і знижують ссДНК завдяки активації ядерного аполіпопротеїну В – ферменту редагування та каталітичної поліпептидоподібної 3G дезамінази (APOBEC3) [14,15]. Зниження рівня вірусної ДНК завдяки IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  відбувається ще до інфільтрації печінки Т-клітинами [16].



IFN- $\gamma$  сприяє диференціюванню наївних CD4<sup>+</sup> (Th0) у Th1 з пригніченням диференціювання у Th2. Завдяки цьому відбувається підсилення секреції IFN- $\gamma$ , оскільки Th1 продукують цей цитокін, формується позитивний зворотний зв'язок щодо підвищення диференціювання Th1 [17]. Активовані клітини Купфера продукують цитокіни, включаючи TNF- $\alpha$ ; це призводить до модулювання гепатоцелюлярної функції, посилення запалення та загибелі клітин. Передача сигналів TNF- $\alpha$  може ініціювати або проліферацію, або апоптоз гепатоцитів; відповідний баланс між цими двома станами є критичним для збереження гомеостазу в печінці та протидії інфекціям [17,18]. TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  мають адитивну дію на дезамінування ссДНК та її стабільність [17]. HBV-специфічні Т-клітини завдяки секреції цих цитокінів інгібують реплікацію вірусу без прямого контакту [14].

Про динаміку елімінації HBV при ГГВ можна стверджувати на підставі специфічних маркерів. Гостра HBV-інфекція характеризується поступовою появою поверхневого антигена HBV (HBsAg), що секретується вірусним протеїном HBeAg; після цього в сироватці поступово з'являються антитіла проти внутрішнього антигена HBV (HBcAg), а потім відбувається сероконверсія з появою антитіл до HBeAg і HBsAg, що свідчить про елімінацію HBV [19]. Тому на особливу увагу заслуговує з'ясування взаємозв'язків динаміки змін маркерного профілю та вмісту ключових цитокінів при імуніопосередкованому ураженні печінки у хворих на ГГВ.

## Мета роботи

Проаналізувати динаміку вмісту TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  в сироватці крові у взаємозв'язку із маркерним профілем хворих на гострий гепатит В при різному ступені тяжкості перебігу хвороби.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 32 хворих на гострий гепатит В віком від 20 до 61 року, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР. Медіана віку – 37,0 [27,5; 49,0] року. У дослідженні взяли участь 18 жінок і 14 чоловіків. Діагноз ГГВ встановили на підставі клініко-лабораторних даних, підтвердили виділенням маркерів вірусного гепатиту В (HBsAg, HBeAg, IgM до HBcAg); маркери вірусних гепатитів А (IgM anti-HAV) і С (IgM та IgG anti-HCV), а також ВІЛ-інфекції (anti-HIV) негативні. Усіх пацієнтів залучили в дослідження за випадковою ознакою. Вони надали письмову інформовану згоду на участь.

Залежно від тяжкості перебігу ГГВ пацієнтів поділили на 3 групи: I – 7 хворих із легким перебігом; II – 12 осіб із середньою тяжкістю; III – 13 пацієнтів із тяжким перебігом ГГВ. Хворих обстежили під час госпіталізації в інфекційний стаціонар, на час виписування та через 6 місяців.

У хворих у динаміці хвороби, а саме при надходженні до стаціонара, під час виписування та через 6 місяців

визначено в сироватці крові HBsAg, HBeAg, anti-HBs та anti-HBe, кількісний вміст туморнекротизуючого фактора альфа (TNF- $\alpha$ ) (Elabscience, США) та інтерферону  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Invitrogen, Австрія) методом імуноферментного аналізу. Всі спеціальні дослідження здійснили на базі навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – професор А. В. Абрамов). Для оцінювання змін концентрації TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  в сироватці крові сформували контрольну групу з 30 здорових осіб. Статистичне опрацювання даних виконали в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Для оцінювання достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах застосовували критерій Манна-Вітні, в залежних групах – критерій Вілкоксона; між якісними ознаками – метод  $\chi^2$ . Кореляційний аналіз здійснили за допомогою кореляції Спірмена та гамма.

## Результати

У результаті дослідження встановили, що на час надходження до інфекційного стаціонара на 11,0 [7,0; 19,5] день хвороби, у період розпаду ГГВ, у всіх хворих виявляли синдром жовтяниці з найбільшим рівнем гіпербілірубінемії в осіб із тяжким перебігом хвороби. Рівень загального білірубіну вірогідно вищий у пацієнтів із тяжким перебігом порівняно із середньотяжким (у 1,9 раза,  $p < 0,05$ ), і з легким (у 3,4 раза,  $p < 0,05$ ) перебігом ГГВ. У всіх пацієнтів фіксували виразний цитолітичний синдром із найвищою активністю АЛТ; у хворих із тяжким перебігом рівень цього ферменту в 1,4 раза вище за такий у пацієнтів із легким перебігом ГГВ ( $p < 0,05$ ). Показник мезенхімально-запальної реакції та параметри внутрішньопечінкового холестазу помірно підвищені у хворих усіх груп дослідження, але без статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Зміни показників гемокоагуляції та білково-синтетичної функції печінки у хворих із тяжким перебігом хвороби мали статистично значущі відмінності від таких у пацієнтів із легким перебігом ГГВ. Так, встановили нижчий показник протромбінового індексу (ПТИ), вищий показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і нижчий рівень загального білка ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В одного пацієнта віком 41 рік у період розпаду ГГВ на 5 день від появи жовтяниці з'явилися ознаки гострої печінкової енцефалопатії. Діагностували фульмінантну форму, захворювання спричинило летальний наслідок.

Під час госпіталізації всі пацієнти були позитивні за HBsAg незалежно від тяжкості перебігу, що підтверджує діагноз вірусного гепатиту В. Позитивний HBeAg виявили в 5 (71,4 %) хворих із легким, у 9 (75,0 %) осіб із середньотяжким, у 10 (76,9 %) пацієнтів із тяжким перебігом хвороби; частота виявлення цього антигена в період розпаду хвороби не залежала від тяжкості перебігу ( $p > 0,05$ ).

Пацієнтів виписали зі стаціонара на 35,0 [27,5; 41,0] день хвороби, без статистично значущої різниці за цим



Таблиця 1. Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих із різним ступенем тяжкості перебігу ГГВ у період розпалу, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГГВ		
	Легкий перебіг (n = 7)	Середньої тяжкості (n = 12)	Тяжкий перебіг (n = 13)
Загальний білірубін, мкмоль/л	80,0 [33,1; 95,5]	144,8 [124,3; 196,5] *	272,4 [270,4; 328,5] **
Активність АЛТ, МО/л	1500,0 [1200,0; 1974,2]	2008,2 [1799,5; 2250,0]	2134,7 [1715,0; 3375,0]*
Активність АСТ, МО/л	638,7 [177,0; 914,0]	455,0 [341,0; 1321,5]	681,0 [372,0; 2139,0]
Тимолова проба, од. SH	9,0 [8,4; 15,8]	12,9 [7,0; 15,7]	13,0 [9,0; 15,8]
Активність лужної фосфатази, МО/л	255,0 [191,0; 321,3]	185,3 [161,8; 237,9]	233,1 [168,0; 251,0]
Активність ГГТ, МО/л	212,0 [157,0; 321,5]	239,9 [212,7; 327,9]	205,0 [145,2; 288,4]
Загальний білок, г/л	68,2 [63,2; 73,4]	69,4 [65,6; 72,0]	63,7 [60,0; 69,0] **
ПТІ, %	92,0 [88,5; 97,4]	78,9 [64,0; 90,2]	66,7 [60,2; 74,7] *
МНВ	1,0 [1,0; 1,1]	1,2 [1,1; 1,4] *	1,4 [1,3; 1,5] *

\*: різниця вірогідна порівняно з хворими з легким перебігом ( $p < 0,05$ ); \*\*: порівняно з хворими з середньотяжким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Вміст TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  залежно від тяжкості перебігу ГГВ, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показник, одиниці вимірювання	Здорові (n = 30)	Хворі на ГГВ	
		На час госпіталізації	На час виписування
<b>TNF-<math>\alpha</math>, пг/мл</b>			
Легкий перебіг, (n = 7)	2,60 [0,04; 3,02]	2,74 [1,30; 3,61]**	4,91 [3,18; 6,50]***
Середньої тяжкості, (n = 12)		3,39 [2,96; 4,26]**	4,26 [2,96; 6,14]*
Тяжкий перебіг, (n = 13)		4,48 [4,04; 5,89]*	4,91 [4,46; 6,37]*
<b>INF-<math>\gamma</math>, пг/мл</b>			
Легкий перебіг, (n = 7)	0,08 [0,06; 0,20]	0,78 [0,48; 2,34]*	1,06 [0,60; 1,70]*
Середньої тяжкості (n = 12)		1,17 [0,27; 2,93]*	1,05 [0,30; 2,06]*
Тяжкий перебіг (n = 13)		0,44 [0,06; 1,20]*	0,72 [0,48; 2,30]*

\*: різниця вірогідна порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ); \*\*: порівняно з хворими з тяжким перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ); \*\*\*: порівняно з показниками під час госпіталізації ( $p < 0,05$ ).

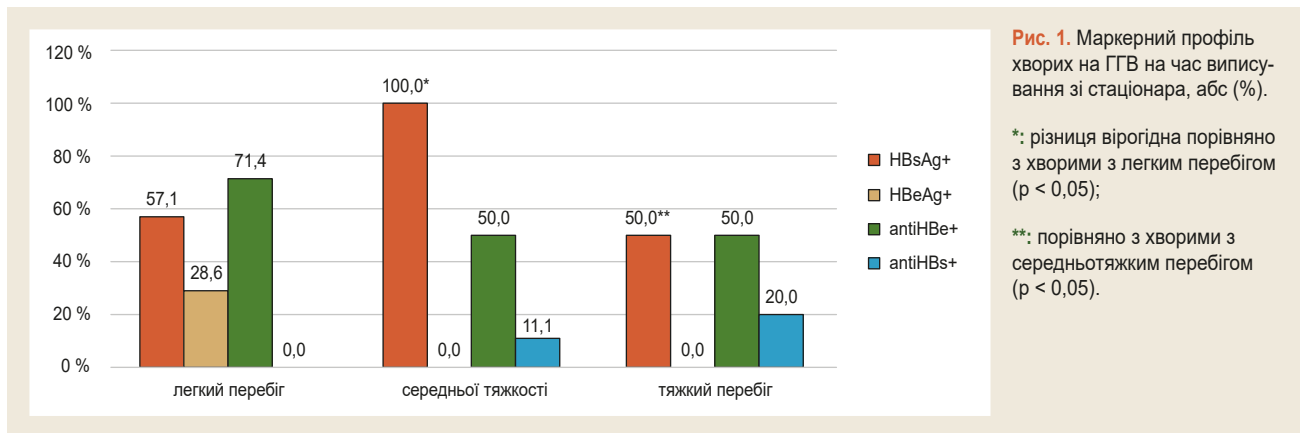
показником між групами з різним ступенем тяжкості перебігу гострого гепатиту В. Аналіз динаміки біохімічних показників у хворих на ГГВ показав: на час виписування зі стаціонара помірно підвищення рівня загального білірубину в межах 23,7–54,9 мкмоль/л зберігалось тільки у 8 із 12 (66,7 %) хворих із тяжким перебігом. Незалежно від тяжкості перебігу ГГВ, на час виписування зі стаціонара в усіх пацієнтів зберігався помірно виражений цитолітичний синдром із підвищенням медіани активності АЛТ, що становила 100,0 [58,2; 150,0] МО/л у хворих із легким перебігом, 109,0 [64,5; 232,4] МО/л у пацієнтів із середньотяжким, 124,2 [63,4; 197,7] МО/л у хворих із тяжким перебігом; ступінь виразності підвищеної активності цього ферменту не залежав від тяжкості перебігу ГГВ ( $p > 0,05$ ).

Аналіз маркерного профілю хворих на ГГВ на час виписування зі стаціонара показав збереження позитивного HBeAg у всіх хворих із середньотяжким перебігом хвороби, що виявилось статистично значущо частіше, ніж у хворих із легким і тяжким перебігом хвороби ( $p < 0,05$ ). Відзначимо, що позитивний HBeAg зберігався тільки у 2 із 7 (28,6 %) хворих із легким перебігом хвороби. У 71,4 % пацієнтів із легким перебігом та 50,0 % хворих із

середньотяжким і тяжким перебігом відбулася сероконверсія за HBeAg без статистичної різниці між групами. На етапі виписування зі стаціонара в 11,1 % хворих із середньотяжким перебігом і у 20,0 % осіб із тяжким перебігом відбулася сероконверсія за HBeAg (рис. 1).

Аналіз концентрації досліджуваних цитокінів на час госпіталізації показав, що незалежно від тяжкості захворювання вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб. Але порівняння рівня підвищення вмісту цього цитокіну дало змогу встановити певну залежність від ступеня тяжкості захворювання. Так, у хворих на ГГВ із тяжким перебігом хвороби вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові в 1,6 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих із легким перебігом хвороби; в 1,3 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів із середньотяжким перебігом ГГВ. Аналіз концентрації INF- $\gamma$  в сироватці крові хворих на ГГВ показав вірогідно вищий уміст цього цитокіну, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) незалежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби (табл. 2).

Аналіз концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові в динаміці хвороби показав: у пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом хвороби спостерігали тенденцію ( $p > 0,05$ ) до



підвищення вмісту цього цитокіну, а в пацієнтів із легким перебігом хвороби вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові вірогідно збільшився ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником на час надходження пацієнтів до інфекційного стаціонара. На час виписування не зафіксували залежності вмісту цього цитокіну від ступеня тяжкості ГГВ. На час виписування з інфекційного стаціонара хворих на ГГВ (незалежно від тяжкості захворювання) вміст цього цитокіну залишався вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб контрольної групи. У динаміці спостереження рівень INF- $\gamma$  в сироватці крові на час виписування зі стаціонара залишався стабільно підвищеним ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими особами незалежно від тяжкості перебігу хвороби (табл. 2). Цю закономірність підтвердило виявлення прямої кореляції гамма між концентрацією TNF- $\alpha$  в сироватці крові та тяжкістю перебігу ГГВ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), а також прямої кореляції за Спірменом між вмістом TNF- $\alpha$  в сироватці крові та рівнем загального білірубину ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), МНВ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), зворотну кореляцію з рівнем ППІ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ) на час госпіталізації.

Після виписки зі стаціонара для з'ясування наслідків ГГВ протягом наступних 6 місяців здійснили клініко-лабораторне спостереження за 28 пацієнтами. За цей час тільки в одного хворого (вік – 30 років) виявили коливання активності АЛТ у сироватці крові в межах від нормального рівня до перевищення верхньої межі норми майже у 8 разів. Саме в нього не відбулась елімінація вірусу, тривала його реплікативна активність, що підтверджено позитивним результатом виявлення HBsAg, HBeAg та DNA-HBV у крові, тобто сформувався хронічний гепатит В. Отже, показник хронізації становив 3,6 % (1 із 28). У всіх інших пацієнтів через 6 місяців спостереження відбулася негативація антигенних маркерів. Сероконверсія HBeAg/anti-HBe встановлена в переважній більшості реконвалесцентів, а частота виявлення anti-HBe не залежала від тяжкості перебігу ГГВ ( $p > 0,05$ ). Сероконверсія HBsAg/anti-HBs через 6 місяців спостереження була найнижчою після легкого перебігу ГГВ – у 4 з 6 (66,7 %) хворих, у пацієнтів із середньотяжким – у 11 з 12 (91,7 %), з тяжким перебігом хвороби – у 10 із 10 (100,0 %) обстежених без статистично вірогідної різниці між групами ( $p > 0,05$ ).

## Обговорення

Згідно з даними сучасної фахової літератури [20], імовірність хронізації ГГВ становить 1–3 % в імункомпетентних дорослих із вищим відсотком в імуноскомпроментованих осіб. За нашими даними, хронізація ГГВ відбулась у 3,6 % (1 із 28) обстежених.

Продовжуючи вивчати імунопатогенез ГГВ, отримали суперечливі результати. *In vitro* показали інгібуючий вплив HBV на ранніх фазах інфекційного процесу на вроджену імунну відповідь [21]. Під час дослідження хворих на ГГВ виявляли зниження активності NK-клітин та їхньої здатності до продукції IFN- $\gamma$  на піку віремії [7]. В інших дослідженнях показана швидка вроджена імунна відповідь на вірусне інфікування (HIV, HCV, HBV), хоча при гострій HBV-інфекції динаміка прозапальних цитокінів істотно повільніша, а пікові концентрації нижчі, досягаються протягом тривалого часу, на відміну від гострого інфікування HIV і HCV-інфекціями [22]. Не виявлена індукція IFN I типу, але майже в усіх хворих виявили незначне підсилення продукції TNF- $\alpha$  до піка віремії [22]. Експериментально показано [8], що під час класичної ГГВ-інфекції спостерігають ранню та суттєву індукцію інтерферону альфа-2 (IFN- $\alpha 2$ ), IFN- $\gamma$ , інтерлейкіну-12 p70 (IL-12 p70) і IL-17A. Але якщо перебіг ГГВ тяжкий, зумовлений прекор-мутантом HBV, встановили істотне підвищення інших цитокінів: IL-10, TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ . Значущу індукцію TNF- $\alpha$  фіксували протягом 4–6 тижнів із максимальними значеннями на піку АЛТ і збереженням високого рівня протягом усього захворювання.

Дослідження дало змогу підтвердити взаємозв'язок рівня підвищення цього цитокіну на час госпіталізації з тяжкістю перебігу ГГВ. Так, встановили найвищий рівень TNF- $\alpha$  в сироватці крові у хворих із тяжким перебігом ГГВ (в 1,6 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих із легким перебігом хвороби; в 1,3 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів із середньотяжким перебігом ГГВ) і пряму кореляцію за Спірменом між концентрацією TNF- $\alpha$  в сироватці крові та тяжкістю перебігу ГГВ ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), а також між вмістом TNF- $\alpha$  в сироватці крові та рівнем загального білірубину ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ) на час госпіталізації.

За відомостями фахової літератури, нецитопатичні механізми за участю IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  впливають на реплікацію HBV: на ссДНК у печінці, стабільність нуклеїнових кислот і капсиду [23,24]. Дослідження [14] показали адитивний вплив Т-клітинних IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  на дезамінування та розпад ссДНК, що призводить до зниження рівня ссДНК у гепатоцитах. Виявили підвищення рівня цих цитокінів у пацієнтів із ГГВ порівняно з хворими на ХГВ і здоровими у популяції. Крім того, ці цитокіни активують ядерні дезамінази АРОВЕС3 у хворих на ГГВ, завдяки чому відбувається знищення ссДНК. Активація макрофагів ініціює каскад реакцій із продукції IL-12 і TNF- $\alpha$ , що активує внутрішньопечінкові НК-, НКТ-клітини та Т-клітини, які продукують IFN- $\gamma$ , котрий надалі індукує IFN- $\alpha/\beta$ . Усі ці процеси призводять до інгібування вірусної реплікації в гепатоцитах і залучення додаткових запальних клітин до ураженої печінки [9].

У результаті дослідження виявили, що рівні IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  вищі в хворих на ГГВ порівняно зі здоровими особами з контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Виявили залежність функцій TNF- $\alpha$  від його концентрації: низькі концентрації цього цитокіну знижують рівні АЛТ та АСТ у плазмі та спричиняють проліферацію гепатоцитів, а в разі збільшення концентрації TNF- $\alpha$  підвищуються рівні трансаміназ. Однак високий рівень TNF- $\alpha$  запускає фосфорилювання та інактивацію Yap1, зумовлюючи загибель клітин [25]. TNF- $\alpha$  відіграє головну роль у кліренсі HBV завдяки інгібуванню реплікації та стимуляції специфічної Т-клітинної відповіді [26–28]. На піку віремії фіксували зниження активації НК-клітин та їхню здатність до продукції IFN- $\gamma$  [7]. Ці відомості фахової літератури показали складність імунопатогенезу HBV-інфекції та необхідність продовження досліджень.

## Висновки

1. 3-поміж госпіталізованих хворих на ГГВ переважали пацієнти з тяжким (40,6 %) та середньотяжким (37,5 %) перебігом хвороби. Летальність – 3,1 % (1 із 32) унаслідок формування фульмінантної форми ГГВ.

2. У хворих на ГГВ на час госпіталізації незалежно від тяжкості захворювання вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові був найвищим у пацієнтів із тяжким перебігом, перевищуючи показник і здорових осіб ( $p < 0,05$ ), і пацієнтів із легким (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ) і середньотяжким (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ) перебігом. Встановили пряму кореляцію гамма між концентрацією TNF- $\alpha$  та тяжкістю перебігу ГГВ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), а також прямі кореляції за Спірменом між вмістом TNF- $\alpha$  та рівнем загального білірубину ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), МНВ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), зворотну кореляцію з рівнем ПТТ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ) на час госпіталізації. Вміст IFN- $\gamma$  в сироватці крові хворих на ГГВ був вищим, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) незалежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби.

3. На час госпіталізації всі пацієнти були позитивні за HBsAg та IgM anti-HBcAg, переважна більшість

– позитивні за HBeAg незалежно від тяжкості перебігу хвороби. На час виписування зі стаціонара в пацієнтів із середньотяжким перебігом частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих із легким і тяжким перебігом хвороби виявляли збереження позитивного HBsAg; HBeAg залишався позитивним тільки у 28,6 % пацієнтів із легким перебігом хвороби. Сероконверсію HBsAg/anti-HBsAg на час виписування зафіксували тільки у хворих із середньотяжким (11,1 %) і тяжким (20,0 %) перебігом хвороби. Хронізацію HBV-інфекції виявили в 1 із 28 (3,6 %) пацієнтів, який мав легкий перебіг ГГВ.

## Подяка

Автор дякує науковому керівникові О. В. Рябоконе, д-р мед. наук, професору, завідувачці кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, за досвід і допомогу в усіх аспектах дослідження та сприяння в написанні статті.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Хелемендик А. Б., асистентка каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0003-4724-6465](https://orcid.org/0000-0003-4724-6465)

## Information about author:

Khelemendyk A. B., Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Хелемендик А. Б., ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections / World Health Organization, 2021. URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077externalicon>
- [2] Trépo C., Chan H. L., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014. Vol. 384, Iss. 9959. P. 2053-2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
- [3] Zoulim F., Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. Vol. 5, Iss. 4. P. a021501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021501>
- [4] Hepatitis B. World Health Organization, 2020. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [5] Advances in treatment and prevention of hepatitis B / N. J. Shah, M. M. Aloysius, N. R. Sharma, K. Pallav. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2021. Vol. 12, Iss. 4. P. 56-78. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i4.56>
- [6] Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study / Polaris Observatory Collaborators. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2018. Vol. 3, Iss. 6. P. 383-403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
- [7] Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection / C. Dunn, D. Peppas, P. Khanna et al. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137, Iss. 4. P. 1289-300. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.054>
- [8] Distinct Cytokine Profiles Correlate with Disease Severity and Outcome in Longitudinal Studies of Acute Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Infection in Chimpanzees / R. E. Engle, D. DeBattista, E. J. Danoff et al. *mBio*. 2020. Vol. 11, Iss. 6. P. e02580-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02580-20>
- [9] Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice / K. Kimura, K. Kakimi, S. Wieland et al. *Journal of immunology*. 2002. Vol. 169, Iss. 9. P. 5188-5195. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.9.5188>



- [10] Lower number and decreased function of natural killer cells in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure / F. Liu, X. Duan, Z. Wan et al. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2016. Vol. 40, Iss. 5. P. 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.01.004>
- [11] Relationships between HBeAg status of patients with chronic hepatitis B and changes in serum TNF- $\alpha$ , viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests / A. B. Khelemendyk, O. V. Riabokon, Yu. Yu. Riabokon, K. V. Kalashnyk. *Патологія*. 2021. Vol. 18, N 1. P. 80-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228933>
- [12] Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection / P. Fisicaro, C. Valdatta, C. Boni et al. *Gut*. 2009. Vol. 58, Iss. 7. P. 974-982. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163600>
- [13] Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes / L. G. Guidotti, T. Ishikawa, M. V. Hobbs et al. *Immunity*. 1996. Vol. 4, Iss. 1. P. 25-36. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80295-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80295-2)
- [14] Interferon- $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis / Y. Xia, D. Stadler, J. Lucifora et al. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, Iss. 1. P. 194-205. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.026>
- [15] Molecular Mechanisms during Hepatitis B Infection and the Effects of the Virus Variability / M. Campos-Valdez, H. C. Monroy-Ramírez, J. Armendáriz-Borunda, L. V. Sánchez-Orozco. *Viruses*. 2021. Vol. 13, Iss. 6. P. 1167. <https://doi.org/10.3390/v13061167>
- [16] Tseng T. C., Huang L. R. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 216. P. 765-770. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix356>
- [17] Roth R. A., Maiuri A. R., Ganey P. E. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin? *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017. Vol. 360, Iss. 2. P. 461-470. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237578>
- [18] Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond / A. Wullaert, G. van Loo, K. Heyninck, R. Beyaert. *Endocrine reviews*. 2007. Vol. 28, Iss. 4. P. 365-86. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0031>
- [19] Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies / P. Sandhu, M. Haque, T. Humphries-Bickley et al. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. P. 436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00436>
- [20] Гепатит В: Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (Версия 2.0). World Gastroenterology Organisation, 2015. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-russian-2015.pdf>
- [21] Early inhibition of hepatocyte innate responses by hepatitis B virus / S. Luangsay, M. Gruffaz, N. Isorce et al. *Journal of hepatology*. 2015. Vol. 63, Iss. 6. P. 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.014>
- [22] Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections / A. R. Stacey, P. J. Norris, L. Qin et al. *Journal of virology*. 2009. Vol. 83, Iss. 8. P. 3719-3733. <https://doi.org/10.1128/JVI.01844-08>
- [23] Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients / S. Yoshio, Y. Mano, H. Doi et al. *JCI insight*. 2018. Vol. 3, Iss. 20. P. e122268. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122268>
- [24] Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA / J. Lucifora, Y. Xia, F. Reisinger et al. *Science*. 2014. Vol. 343, Iss. 6176. P. 1221-1228. <https://doi.org/10.1126/science.1243462>
- [25] The concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity / S. Zhao, J. Jiang, Y. Jing et al. *Cell death & disease*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 70. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2264-z>
- [26] Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  on the Liver / L. R. Lopetuso, G. Mocci, M. Marzo et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 8. P. 2199. <https://doi.org/10.3390/ijms19082199>
- [27] Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual review of immunology*. 2001. Vol. 19. P. 65-91. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.65>
- [28] Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced by hepatitis B virus core mediating the immune response for hepatitis B viral clearance in mice model / H. T. Tzeng, H. F. Tsai, I. T. Chyuan et al. *PLoS one*. 2014. Vol. 9, Iss. 7. P. e103008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103008>

## References

- [1] World Health Organization. (2021). *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections*. <https://www.who.int/publications/item/9789240027077externalicon>
- [2] Trépo, C., Chan, H. L., & Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 384(9959), 2053-2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
- [3] Zoulim, F., & Durantel, D. (2015). Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(4), a021501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021501>
- [4] World Health Organization. (2020, December 21). Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [5] Shah, N. J., Aloysius, M. M., Sharma, N. R., & Pallav, K. (2021). Advances in treatment and prevention of hepatitis B. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 12(4), 56-78. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i4.56>
- [6] Polaris Observatory Collaborators (2018). Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 3(6), 383-403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
- [7] Dunn, C., Peppas, D., Khanna, P., Nebbia, G., Jones, M., Brendish, N., Lascar, R. M., Brown, D., Gilson, R. J., Tedder, R. J., Dusheiko, G. M., Jacobs, M., Klenerman, P., & Maini, M. K. (2009). Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 137(4), 1289-1300. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.054>
- [8] Engle, R. E., De Battista, D., Danoff, E. J., Nguyen, H., Chen, Z., Lusso, P., Purcell, R. H., & Farci, P. (2020). Distinct Cytokine Profiles Correlate with Disease Severity and Outcome in Longitudinal Studies of Acute Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Infection in Chimpanzees. *mBio*, 11(6), e02580-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02580-20>
- [9] Kimura, K., Kakimi, K., Wieland, S., Guidotti, L. G., & Chisari, F. V. (2002). Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *Journal of immunology*, 169(9), 5188-5195. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.9.5188>
- [10] Liu, F., Duan, X., Wan, Z., Zang, H., You, S., Yang, R., Liu, H., Li, D., Li, J., Zhang, Y., & Xin, S. (2016). Lower number and decreased function of natural killer cells in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 40(5), 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.01.004>
- [11] Khelemendyk, A. B., Riabokon, O. V., Riabokon, Yu. Yu., & Kalashnyk, K. V. (2021). Relationships between HBeAg status of patients with chronic hepatitis B and changes in serum TNF- $\alpha$ , viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests. *Pathologia*, 18(1), 80-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228933>
- [12] Fisicaro, P., Valdatta, C., Boni, C., Massari, M., Mori, C., Zerbini, A., Orlandini, A., Sacchelli, L., Missale, G., & Ferrari, C. (2009). Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut*, 58(7), 974-982. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163600>
- [13] Guidotti, L. G., Ishikawa, T., Hobbs, M. V., Matzke, B., Schreiber, R., & Chisari, F. V. (1996). Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*, 4(1), 25-36. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80295-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80295-2)
- [14] Xia, Y., Stadler, D., Lucifora, J., Reisinger, F., Webb, D., Hösel, M., Michler, T., Wisskirchen, K., Cheng, X., Zhang, K., Chou, W. M., Wettenfel, J. M., Malo, A., Bohne, F., Hoffmann, D., Eyer, F., Thimme, R., Falk, C. S., Thasler, W. E., Heikenwalder, M., ... Protzer, U. (2016). Interferon- $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology*, 150(1), 194-205. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.026>
- [15] Campos-Valdez, M., Monroy-Ramírez, H. C., Armendáriz-Borunda, J., & Sánchez-Orozco, L. V. (2021). Molecular Mechanisms during Hepatitis B Infection and the Effects of the Virus Variability. *Viruses*, 13(6), 1167. <https://doi.org/10.3390/v13061167>
- [16] Tseng, T. C., & Huang, L. R. (2017). Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 216, 765-770. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix356>

- [17] Roth, R. A., Maiuri, A. R., & Ganey, P. E. (2017). Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin?. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 360(2), 461-470. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237578>
- [18] Wullaert, A., van Loo, G., Heynink, K., & Beyaert, R. (2007). Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocrine reviews*, 28(4), 365-386. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0031>
- [19] Sandhu, P., Haque, M., Humphries-Bickley, T., Ravi, S., & Song, J. (2017). Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies. *Frontiers in immunology*, 8, 436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00436>
- [20] World Gastroenterology Organisation. (2015). *Global Guideline Hepatitis B*. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-russian-2015.pdf>
- [21] Luangsay, S., Gruffaz, M., Isorce, N., Testoni, B., Michelet, M., Faure-Dupuy, S., Maadadi, S., Ait-Goughoulte, M., Parent, R., Rivoire, M., Javanbakht, H., Lucifora, J., Durantel, D., & Zoulim, F. (2015). Early inhibition of hepatocyte innate responses by hepatitis B virus. *Journal of hepatology*, 63(6), 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.014>
- [22] Stacey, A. R., Norris, P. J., Qin, L., Haygreen, E. A., Taylor, E., Heitman, J., Lebedeva, M., DeCamp, A., Li, D., Grove, D., Self, S. G., & Borrow, P. (2009). Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *Journal of virology*, 83(8), 3719-3733. <https://doi.org/10.1128/JVI.01844-08>
- [23] Yoshio, S., Mano, Y., Doi, H., Shoji, H., Shimagaki, T., Sakamoto, Y., Kawai, H., Matsuda, M., Mori, T., Osawa, Y., Korenaga, M., Sugiyama, M., Mizokami, M., Mita, E., Katayama, K., Tanaka, J., & Kanto, T. (2018). Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients. *JCI insight*, 3(20), e122268. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122268>
- [24] Lucifora, J., Xia, Y., Reisinger, F., Zhang, K., Stadler, D., Cheng, X., Sprinzl, M. F., Koppensteiner, H., Makowska, Z., Volz, T., Remouchamps, C., Chou, W. M., Thasler, W. E., Hüser, N., Durantel, D., Liang, T. J., Münk, C., Heim, M. H., Browning, J. L., Dejardin, E., ... Protzer, U. (2014). Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science*, 343(6176), 1221-1228. <https://doi.org/10.1126/science.1243462>
- [25] Zhao, S., Jiang, J., Jing, Y., Liu, W., Yang, X., Hou, X., Gao, L., & Wei, L. (2020). The concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity. *Cell death & disease*, 11(1), 70. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2264-z>
- [26] Lopetuso, L. R., Mocci, G., Marzo, M., D'Aversa, F., Rapaccini, G. L., Guidi, L., Armuzzi, A., Gasbarrini, A., & Papa, A. (2018). Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  on the Liver. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2199. <https://doi.org/10.3390/ijms19082199>
- [27] Guidotti, L. G., & Chisari, F. V. (2001). Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual review of immunology*, 19, 65-91. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.65>
- [28] Tzeng, H. T., Tsai, H. F., Chyuan, I. T., Liao, H. J., Chen, C. J., Chen, P. J., & Hsu, P. N. (2014). Tumor necrosis factor-alpha induced by hepatitis B virus core mediating the immune response for hepatitis B viral clearance in mice model. *PLoS one*, 9(7), e103008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103008>





## Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом

С. І. Білай\*<sup>1b</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – одне з найпоширеніших урологічних захворювань, але специфічного інструменту для вивчення впливу уратного нефролітіазу (УН) на якість життя хворих донедавна не було. Застосування опитувальника якості життя в пацієнтів із СКХ WISQOL дало змогу кількісно оцінити суб'єктивне поняття та розширило уявлення про стан хворого на УН загалом для визначення широкого спектра функцій сприйняття здоров'я.

**Мета роботи** – дослідити показники якості життя у хворих на УН, коморбідний із метаболічним синдромом (МС).

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 65 хворих на УН та УН, коморбідний із МС. У контрольній групі – 21 пацієнт з УН, які отримували традиційну терапію. У групі порівняння – 21 хворий на УН, коморбідний із МС, котрим призначили традиційну терапію та лікарські засоби, що корегують метаболічні порушення. В основній групі – 23 пацієнти з УН і коморбідним МС, які отримували квертин на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, що корегують метаболічні порушення. Для оцінювання якості життя застосували анкету WISQOL, яка включала 4 домени: соціальний вплив (СВ), емоційний вплив (ЕВ), вплив на здоров'я (ВЗ) і вплив на життєву діяльність (ВЖ). Стан пацієнтів оцінювали до лікування та через 1,5–6,0 місяця.

**Результати.** У хворих основної групи після лікування спостерігали підвищення показника ЕВ, у хворих групи порівняння – показників ЕВ, ВЖ і ВЗ. Ефективність квертину підтверджена підвищенням ВЖ, СВ, ВЗ.

**Висновки.** Рівень показників СВ і ВЗ знижувався до лікування у хворих на УН, коморбідний із МС, із групи порівняння та основної групи. Застосування квертину на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, що корегують метаболічні процеси, суттєво підвищувало рівень показників ЕВ і ВЖ.

**Ключові слова:** уратний нефролітіаз, метаболічний синдром, якість життя.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2022. Т. 15, № 1(38). С. 67–71

### Assessment of the quality of life indicators in patients with urate nephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome

S. I. Bilai

Kidney stone disease (KSD) is one of the most common urological diseases; however, until recently, there was no specific tools for the study of the influence of urate nephrolithiasis (UN) on the patients' quality of life. The use of WISQOL quality of life questionnaire enabled quantitative evaluation of the subjective notion and enhanced the insight on the condition of a patient with UN in general, for measuring the broad scope of functions of health perception.

**The aim of the research** is to study quality of life indicators in patients with UN comorbid with metabolic syndrome.

**Materials and methods.** The study included 65 patients with UN and UN comorbid with MS. In the control group, there were 21 patients with UN who received traditional therapy. The comparison group comprised 21 patients with UN comorbid with MS, who received both traditional therapy and drugs that correct metabolic disorders. The main group consisted of 23 patients with UN comorbid with MS, who took quertin against the background of the traditional therapy and drugs that correct metabolic disorders. To assess the quality of life, the WISQOL questionnaire was used, which included 4 domains: social impact (SI), emotional impact (EI), health impact (HI) and impact on life activity (ILA). The patients' condition was assessed before treatment and after 1.5–6.0 months.

**Results.** After the treatment, main group patients demonstrated an increase of EI indicator; comparison group patients demonstrated an increase in EI, ILA, and HI indicators. The efficacy of quertin was confirmed by an increase in ILA, SI, and HI indicators.

**Conclusions.** The levels of SI and HI were decreasing before treatment in patients with UN comorbid with MS from the comparison and the main groups. The use of quertin against the background of the traditional therapy and drugs that correct metabolic processes, significantly increased EI and ILA levels.

**Key words:** urate nephrolithiasis, metabolic syndrome, quality of life.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice** 2022; 15 (1), 67–71

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/244446>

UDC 616.61-003.7-06:616-008.9]-036.8

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.244446](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.244446)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice** 2022; 15 (1), 67–71

**Key words:** urate nephrolithiasis, metabolic syndrome, quality of life.

\*E-mail: [belay250455@gmail.com](mailto:belay250455@gmail.com)

Received: 15.11.2021 // Revised: 07.12.2021 // Accepted: 24.12.2021

## Оценка показателей качества жизни у больных уратным нефролитиазом, коморбидным с метаболическим синдромом

С. И. Белай

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространённых урологических заболеваний, однако специфического инструмента для изучения влияния уратного нефролитиаза (УН) на качество жизни больных до недавнего времени не было. Применение опросника качества жизни у пациентов с МКБ WISQOL дало возможность количественно оценить субъективное понятие и расширило представление о состоянии больного УН в целом для измерения широкого спектра функций восприятия здоровья.

**Цель работы** – исследовать показатели качества жизни у больных УН, коморбидным с метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** В исследование включили 65 больных УН и УН, коморбидным с МС. В контрольной группе – 21 пациент с УН, которые принимали традиционную терапию. В группе сравнения – 21 больной УН, коморбидным с МС, которым назначена традиционная терапия и лекарственные средства, корригирующие метаболические нарушения. В основной группе – 23 пациента с УН, коморбидным с МС, которые принимали квертин на фоне традиционной терапии и лекарственных средств, корригирующих метаболические нарушения. Для оценки качества жизни применили анкету WISQOL, которая включала 4 домена: социальное влияние (СВ), эмоциональное влияние (ЭВ), влияние на здоровье (ВЗ) и влияние на жизненную активность (ВЖ). Состояние пациентов оценивали до лечения и через 1,5–6,0 месяца.

**Результаты.** У больных основной группы после лечения отмечено повышение показателей ЭВ, у больных группы сравнения – показателей ЭВ, ВЖ и ВЗ. Эффективность квертина подтверждена повышением показателей ВЖ, СВ, ВЗ.

**Выводы.** Уровень показателей СВ и ВЗ снижался до лечения у больных УН, коморбидным с МС, из группы сравнения и основной группы. Применение квертина на фоне традиционной терапии и лекарственных средств, корригирующих метаболические процессы, существенно повышало уровень показателей ЭВ и ВЖ.

**Ключевые слова:** уратный нефролитиаз, метаболический синдром, качество жизни.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 67–71**

Якість життя – комплексна характеристика фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування хворого, що базується на суб'єктивному відчутті та завжди пов'язана зі здоров'ям. Інструменти оцінювання якості життя – загальні та специфічні опитувальники, розроблені експертами провідних світових клінічних центрів відповідно до принципів доказової медицини та вимог Good Clinical Practice (GCP). Вони дали змогу кількісно оцінити це суб'єктивне поняття та розширили уявлення про стан хворого загалом для визначення широкого спектра функцій сприйняття здоров'я у хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) [1,2].

СКХ – одне із найпоширеніших урологічних захворювань, але специфічного інструменту для вивчення впливу уратного нефролітіазу (УН) на якість життя хворих донедавна не було [3]. Оцінювання симптоматичного та функціонального впливу СКХ здійснювали за допомогою універсальних опитувальників, як-от SF-36 [4]. Однак помітили, що хворі на уролітіаз оцінюють якість життя в анкеті SF-36 нижче, ніж здорові особи. Тому у 2013 році під керівництвом К. Penniston розроблено Вісконсинську анкету (Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire, WISQOL), специфічний інструмент для оцінювання якості життя у хворих на СКХ [5,6]. У 2016 році цей опитувальник пройшов мультицентрове дослідження у клініках США та Канади, успішно валідований [6].

Відомо, що метаболічний синдром (МС) у хворих на УН погіршує перебіг, спричиняє збільшення екскреції каменеутворювальних сполук, які є факторами прогнозування та рецидиву каменів сечових шляхів. Тому дослідження показників якості життя у хворих на УН, коморбидний із МС, залишається актуальним в урології. Застосування лікарського препарату квертину, який характеризується нефропротекторною, антиатеросклеро-

тичною, гіпоглікемічною, спазмолітичною, антиоксидантною, гепатопротекторною, кардіопротекторною, капіляростабілізуючою діями, – важливий аспект метафілактики УН, коморбидного з МС [7,8].

### Мета роботи

Дослідити показники якості життя у хворих на УН, коморбидний із метаболічним синдромом.

### Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – клініко-лабораторні дані 65 хворих на УН та УН, коморбидний із МС. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в урологічних відділеннях КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМП та КНП «Запорізька центральна районна лікарня» ЗРП ЗО. Хворих поділили на основну, контрольну групу та групу порівняння залежно від наявності коморбідної патології з УН та характеру медикаментозного лікування. Вік хворих – від 18 до 80 років (середній вік –  $54,93 \pm 1,07$  року).

У першу (контрольну) групу включили 21 пацієнта з УН віком від 22 до 72 років (середній вік –  $45,27 \pm 1,93$  року); тривалість СКХ становила  $6,37 \pm 0,58$  року. Хворі отримували традиційну терапію протягом 1,5–6,0 місяця: антихолінергічний засіб Ріабал (прифінію бромід) 30 мг по 1 таблетці тричі на добу або міотропний спазмолітик дротаверин 40 мг по 1 таблетці тричі на добу, нестероїдний протизапальний засіб Дексалгін (декскетопрофену трометамол) 50 мг 2 мл при болях внутрішньом'язово, Ураліт-У в гранулах по 1 чайній ложці (2,5 г) 2–3 рази на добу залежно від рН свіжої сечі (6,2–6,8), водний удар.

У другій групі (порівняння) – 21 хворий на УН, коморбидний із МС; середній вік –  $59,14 \pm 1,67$  року, три-

валість СКХ становила  $9,44 \pm 0,65$  року. Хворим на УН, коморбідний із МС, призначали традиційну терапію та лікарські засоби, що корегують метаболічні порушення, протягом 1,5–6,0 місяця: аторвастатин 20 мг 1 таблетка на добу ввечері, метформін 1000 мг по 1 таблетці 1–2 рази на добу, алопуринол 100 мг по 1 таблетці тричі на добу, ліпріазид 20 мг по  $\frac{1}{2}$ –1 таблетці на добу вранці.

В основній групі – 23 пацієнти з УН, коморбідним із МС, котрі отримували традиційну терапію та лікарські засоби, що корегують метаболічні порушення, на тлі квертину 0,04 г по 1 таблетці тричі на добу за 30 хвилин до їди протягом 1,5–6,0 місяця. Середній вік хворих –  $59,89 \pm 1,34$  року, тривалість СКХ –  $8,54 \pm 0,63$  року.

Згідно з протоколом, учасникам виконали низку лабораторних та інструментальних досліджень: зробили загальні аналізи крові та сечі, визначили рН сечі; виміряли обвід живота, визначили масу тіла, індекс маси тіла; здійснили УЗД нирок, доплерографію, рентгенологічне дослідження нирок (оглядову й екскреторну урографію), радіоізотопну ренографію, електрокардіографію; встановили рівень артеріального тиску; визначили симптом Пастернацького; здійснили огляд, пальпацію, аускультацию. Як біохімічні матеріали використовували показники, що характеризували функціональний стан нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного та електролітного обмінів, процесів кристалізації та екскреції каменеутворювальних сполук, стан пошкодження нирок, процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, окисної модифікації білків у хворих.

Діагностику МС здійснили за рекомендаціями Міжнародної федерації діабету (K. J. Alberti et al., 2006) на підставі виявлення у хворих на УН центрального типу ожиріння (обвід талії понад 94 см у чоловіків і понад 80 см у жінок, ІМТ  $\geq 25$ ) та двох додаткових критеріїв, що свідчать про наявність МС.

Критерії залучення в дослідження – діагностований УН та УН, коморбідний із МС; вік 18–80 років; наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні та фармакотерапію.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження – супутні онкологічні, психоневрологічні, легеневі та інші соматичні захворювання (подагра); відмова від запропонованого лікування та повторного обстеження; приймання препаратів, що не передбачені стандартами лікування УН і МС; вагітність і лактація; алкоголізм і наркоманія.

У межах анамнестичного методу оцінювали показники якості життя за опитувальником WISQOL, болі в попереку, ниркову колику, лейкоцитурію, загострення пієлонефриту, локалізацію, зовнішній вигляд і розміри каменів, пієлоектазію, анамнез хвороби та життя, спадковий, алергічний, медикаментозний анамнези.

Для оцінювання якості життя застосували оригінальний англійський Вісконсинський опитувальник, що включав 28 запитань, поділених на 4 домени: соціальний вплив (СВ), емоційний вплив (ЕВ), вплив на здоров'я (ВЗ) і вплив на життєву діяльність (ВЖ). СВ визначається 8 запитаннями (3 і 6 блоки), ЕВ – 9 (4 і 7 блоки), ВЗ – 8 (2 і

5 блоки), ВЖ – 3 запитаннями (1 блок). Кожне запитання оцінюють за шкалою Лікерта від 1 до 5: 1 – безумовно правильно/завжди, 2 – в основному правильно/часто, 3 – не знаю/іноді, 4 – в основному неправильно/рідко, 5 – зовсім неправильно/ніколи. За допомогою опитувальника оцінювали стан пацієнта, пов'язаний тільки з наявністю СКХ, протягом останніх 4 тижнів до початку лікування та через 1,5–6,0 місяця спостереження.

Заключна частина опитувальника включала 7 загальних запитань, які представляли важливу інформацію щодо захворювання (наявність каменів на час анкетування, наявність симптомів або інших подій, що турбують пацієнта у його житті, звернення за невідкладною допомогою або факт госпіталізації у зв'язку з іншим захворюванням, а також відомості про стать, вік) [4,9].

Дані з анкети WISQOL оцінили, використавши пакет прикладних програм Microsoft Excel на основі алгоритму, що розроблений університетом Wisconsin–Madison [3,10].

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері у програмі Statistica 13.0. (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Обчислювали медіану (Me), нижній і верхній квартилі ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Результати вважали статистично вірогідними при значенні  $p < 0,05$ .

## Результати

Дослідження показників опитувальника WISQOL показало неоднозначні за силою та напрямом зміни у хворих на УН та УН, коморбідний із МС (табл. 1).

Показник СВ у хворих групи порівняння до лікування знижувався незначно, на відміну від хворих контрольної групи: від  $48,07 \pm 2,84$  бала до  $40,92 \pm 2,0$  бала,  $p < 0,05$  (на 14,87%), а в пацієнтів основної групи – до  $39,67 \pm 1,87$  бала,  $p < 0,05$  (на 17,47%). Це вказувало на посилення метаболічних порушень, зменшення можливостей для спілкування, подорожей, занять спортом. У процесі лікування через 1,5–6,0 місяця у хворих групи порівняння спостерігали несуттєве підвищення показника СВ (від  $40,92 \pm 2,0$  бала до  $46,13 \pm 2,28$  бала,  $p < 0,05$ ; на 12,73%); істотне – у хворих основної групи (від  $39,67 \pm 1,87$  бала до  $59,92 \pm 1,41$  бала,  $p < 0,05$ ; на 51,03%). Це свідчило про підвищення ступеня СВ, особливо у хворих, які отримували квертин. Рівень показника СВ у хворих основної групи збільшувався помірно на відміну від пацієнтів контрольної групи (від  $48,81 \pm 2,82$  бала до  $59,92 \pm 1,41$  бала,  $p < 0,05$ ; на 22,76%) та хворих групи порівняння (від  $46,13 \pm 2,28$  бала до  $59,92 \pm 1,41$  бала,  $p < 0,05$ ; на 29,89%). Це підтверджує ефективність лікування квертином на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, що корегують метаболічні порушення, підвищення можливостей СВ на подорожі, заняття спортом, спілкування, на інтерес до сексу.

Показник ЕВ не змінювався до лікування в усіх групах хворих. У процесі лікування через 1,5–6,0 місяця спостерігали позитивні зміни, пов'язані з емоційним станом. Так, у пацієнтів контрольної групи, які отримували традиційну терапію, визначили підвищення показників ЕВ від  $33,67 \pm 2,24$  бала до  $44,39 \pm 3,15$  бала,

**Таблиця 1.** Характеристика показників опитувальника WISQOL у хворих на УН (контрольна група), УН + МС (група порівняння), УН + МС + квертин (основна група) до лікування та через 1,5–6,0 місяця

Група хворих	Соціальний вплив	Емоційний вплив	Вплив на здоров'я	Вплив на життя
УН, до лікування	48,07 ± 2,84	33,67 ± 2,24	45,39 ± 2,72	35,32 ± 2,14
УН, через 1,5–6,0 місяця	48,81 ± 2,82	44,39 ± 3,15	51,34 ± 3,09	48,41 ± 2,85
Δ%	+1,55; p > 0,05	+31,82; p < 0,05	+13,11; p > 0,05	+37,08; p < 0,05
УН + МС, до лікування	40,92 ± 2,00 <sup>§</sup>	31,46 ± 2,35	38,24 ± 1,92 <sup>§</sup>	32,54 ± 2,07
УН + МС, через 1,5–6,0 місяця	46,13 ± 2,28	42,52 ± 2,23	47,32 ± 2,37	44,05 ± 2,45
Δ%	+12,73; p < 0,05	+35,14; p < 0,05	+23,74; p < 0,05	+35,37; p < 0,05
УН + МС + квертин, до лікування	39,67 ± 1,87 <sup>§</sup>	30,90 ± 1,79	38,32 ± 1,75 <sup>§</sup>	34,78 ± 2,01
УН + МС + квертин, через 1,5–6,0 місяця	59,92 ± 1,41 <sup>§*</sup>	63,04 ± 1,60 <sup>§*</sup>	60,05 ± 2,29 <sup>§*</sup>	62,68 ± 2,15 <sup>§*</sup>
Δ%	+51,03; p < 0,05	+104,02; p < 0,05	+56,74; p < 0,05	+80,21; p < 0,05

p < 0,05: вірогідність між групами хворих до лікування та через 1,5–6,0 місяця лікування; §: вірогідність щодо контрольної групи (УН); \*: вірогідність між групою порівняння (УН + МС) та основною групою (УН + МС + квертин).

p < 0,05 (на 31,82 %). Цей показник майже не змінювався у хворих групи порівняння (збільшення від 31,46 ± 2,35 бала до 42,52 ± 2,23 бала, p < 0,05; на 35,14 %). У хворих основної групи показник ЕВ збільшувався найістотніше – від 30,90 ± 1,79 бала до 63,04 ± 1,60 бала, p < 0,05 (на 104,02 %). Це вказувало на зменшення проблем при УН і МС, пов'язаних із виконанням рекомендацій щодо дієти, приймання ліків, стурбованістю загальним станом здоров'я, підвищенням здатності до розв'язання повсякденних проблем, виконанням обов'язків, посиленням оптимістичного настрою, зменшенням роздратованості та стурбованості ситуацією. Рівень ЕВ підвищувався суттєво у хворих основної групи порівняно з пацієнтами контрольної групи через 1,5–6,0 місяця лікування (від 44,39 ± 3,15 бала до 63,04 ± 1,60 бала, p < 0,05; на 42,01 %) та хворими групи порівняння (від 42,52 ± 2,23 бала до 63,04 ± 1,60 бала, p < 0,05; 48,25 %).

Показник ВЗ до лікування зменшувався несуттєво у хворих групи порівняння та основної, майже однаково: від 45,39 ± 2,72 бала до 38,24 ± 1,92 бала, p < 0,05 (на 15,75 %) та до 38,32 ± 1,75 бала, p < 0,05 (на 15,57 %) відповідно. Це вказувало на посилення метаболічних порушень. У процесі лікування через 1,5–6,0 місяця рівень показників ВЗ помірно збільшувався у хворих групи порівняння (від 38,24 ± 1,92 бала до 47,32 ± 2,37 бала, p < 0,05; на 23,74 %); у пацієнтів основної групи – суттєво (від 38,32 ± 1,75 бала до 60,05 ± 2,29 бала, p < 0,05; на 56,74 %). Це свідчило про ефективніше лікування квертином на тлі базисної терапії, а також зменшення проблем, що пов'язані з засинанням, поліпшенням сну, полегшенням фізичного болю, нудоти, розладу шлунка або кольок, частого сечовипускання, імперативного позиву до сечовипускання, пов'язаних з УН, коморбідним із МС. Показник ВЗ збільшувався незначно через 1,5–6,0 місяця лікування у хворих основної групи (від 51,34 ± 3,09 бала до 60,05 ± 2,29 бала, p < 0,05; на 16,96 %) на відміну від пацієнтів контрольної групи та групи порівняння (помірно – від 47,32 ± 2,37 бала до 60,05 ± 2,29 бала, p < 0,05; на 26,90 %).

Показник ВЖ до лікування не змінювався у хворих усіх груп; це вказувало на індивідуальність впливу метаболічних порушень на перебіг УН. У процесі лікування через 1,5–6,0 місяця спостерігали суттєве збільшення у хворих контрольної групи (від 35,32 ± 2,14 бала до 48,41 ± 2,85 бала, p < 0,05; на 37,08 %) та пацієнтів групи порівняння (від 32,54 ± 2,07 бала до 44,05 ± 2,45 бала, p < 0,05; на 35,37 %). У хворих основної групи показник ВЖ збільшувався істотно від 34,78 ± 2,01 бала до 62,68 ± 2,15 бала, p < 0,05 (на 80,21 %), що вказувало на підвищення рівня життєвої енергії та активності, зменшення втоми під впливом квертину та базисної терапії. Рівень показника ВЖ збільшувався помірно у хворих основної групи на відміну від пацієнтів контрольної групи (від 48,41 ± 2,85 бала до 62,68 ± 2,15 бала, p < 0,05; на 29,47 %); суттєво – у хворих групи порівняння (від 44,05 ± 2,45 бала до 62,68 ± 2,15 бала, p < 0,05; на 80,21 %).

## Обговорення

Оцінюючи показники специфічного опитувальника WISQOL у хворих контрольної групи, групи порівняння та основної групи, можна констатувати: до лікування у хворих групи порівняння та основної групи показники СВ і ВЗ зменшувалися однаково несуттєво внаслідок метаболічних порушень. Після лікування традиційними засобами у хворих контрольної групи спостерігали найістотніше підвищення показників ЕВ і ВЖ. Через 1,5–6,0 місяця лікування традиційною терапією та лікарськими засобами, що корегують метаболічні порушення, у хворих групи порівняння виявили найсуттєвіше підвищення рівнів показників ЕВ, ВЖ і ВЗ. У хворих основної групи після лікування квертином на тлі базисної терапії спостерігали істотне збільшення показників ЕВ, ВЖ, ВЗ і СВ. У хворих основної групи визначили найвиразніше підвищення показника ЕВ на відміну від хворих контрольної групи та групи порівняння. Ефективність квертину на тлі базисної терапії підтверджена також збільшенням показників



ВЖ, СВ, ВЗ на відміну від хворих групи порівняння, де пацієнти отримували тільки традиційну терапію та лікарські засоби, що корегують порушення метаболічних процесів.

Отже, застосування опитувальника WISQOL показало: у хворих на УН, коморбідний із МС, показники якості життя СВ, ЕВ, ВЗ і ВЖ поліпшувалися через 1,5–6,0 місяця лікування традиційною терапією та лікарськими засобами, що корегують метаболічні процеси, а також квертином. Найсуттєвіші позитивні зміни цих показників спостерігали в пацієнтів, які отримували квертин.

## Висновки

1. Рівень показників СВ і ВЗ знижувався до лікування у хворих на УН, коморбідний із МС, групи порівняння та основної групи. Це вказувало на посилення метаболічних порушень.

2. Застосування квертину на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, що корегують метаболічні процеси, суттєво підвищувало рівень показників ЕВ і ВЖ.

3. Вивчення показників якості життя за анкетною WISQOL розширює можливості комплексного оцінювання стану здоров'я, тяжкості перебігу УН, коморбідного з МС, дає змогу розробити додаткові критерії оцінювання ефективності та безпечності диференційованої фармако-терапії та метафілактики.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Білай С. І., PhD-аспірант каф. урології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5210-7377](https://orcid.org/0000-0001-5210-7377)

## Information about author:

Bilay S. I., PhD student of the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Белай С. И., PhD-аспирант каф. урологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИ-РАЖ») / В. И. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов и др. Научно-практическая ревматология. 2008. Т. 46, № 1. С. 36-48. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>
- [2] Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва : ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. 320 с.
- [3] Health and quality of life in urology: issues in general urology and urological oncology / F. L. Heldwein, R. E. Sánchez-Salas, R. Sánchez-Salas et al. *Archivos espanoles de urologia*. 2009. Vol. 62, Iss. 7. P. 519-530.
- [4] Качество жизни урологических больных / В. В. Протошак, М. В. Паронников, П. А. Бабкин, А. О. Киселев. *Урология*. 2018. № 5. С. 160-168. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.5.160-168>
- [5] Penniston K. L., Nakada S. Y. Development of an instrument to assess the health related quality of life of kidney stone formers. *The Journal of urology*. 2013. Vol. 189, Iss. 3. P. 921-930. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.247>

- [6] Validation and Reliability of the Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire / K. L. Penniston, J. A. Antonelli, D. P. Viprakasit et al. *The Journal of urology*. 2017. Vol. 197, Iss. 5. P. 1280-1288. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.11.097>
- [7] Шаламай А. С. Кверцетин и Квертин: биофлавоноиды на страже здоровья. Киев : Ферзь, 2012. 90 с.
- [8] Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин, корвитин, квертин / Н. П. Максютин, А. А. Мойбенко, Н. А. Мохорт и др. Киев : Наукова думка, 2012. 274 с.
- [9] Penniston K. L., Nakada S. Y. Health related quality of life differs between male and female stone formers. *The Journal of urology*. 2007. Vol. 178, Iss. 6. P. 2435-2440. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.009>
- [10] Русскоязычная версия Висконсинского опросника для оценки качества жизни у пациентов с мочекаменной болезнью (Wisconsin stone QO WISQOL): результаты пилотного исследования / А. Ю. Шестаев, М. В. Паронников, В. В. Протошак и др. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018. Т. 35, № 2. С. 50-56.

## References

- [1] Amirdjanova, V. N., Goryachev, D. V., Korshunov, N. I., Rebrov, A. P., & Sorotskaya, V. N. (2008). Populyarnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni "Mirazh") [SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 46(1), 36-48. [in Russian]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>
- [2] Novik, A. A., & Ionova, T. I. (2002). *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for Research on Quality of Life in Medicine]. OLMA-PRESS Zvezdnyi mir. [in Russian].
- [3] Heldwein, F. L., Sánchez-Salas, R. E., Sánchez-Salas, R., Teloken, P. E., Teloken, C., Castillo, O., & Vallancien, G. (2009). Health and quality of life in urology: issues in general urology and urological oncology. *Archivos espanoles de urologia*, 62(7), 519-530.
- [4] Protoshchak, V. V., Paronnikov, M. V., Babkin, P. A., & Kiselev, A. O. (2018). Kachestvo zhizni urologicheskikh bol'nykh [Quality of life of urological patients]. *Urologiya*, (5), 160-168. [in Russian]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.160-168>
- [5] Penniston, K. L., & Nakada, S. Y. (2013). Development of an instrument to assess the health related quality of life of kidney stone formers. *The Journal of urology*, 189(3), 921-930. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.247>
- [6] Penniston, K. L., Antonelli, J. A., Viprakasit, D. P., Averch, T. D., Sivalingam, S., Sur, R. L., Pais, V. M., Jr, Chew, B. H., Bird, V. G., & Nakada, S. Y. (2017). Validation and Reliability of the Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire. *The Journal of urology*, 197(5), 1280-1288. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.11.097>
- [7] Shalamai, A. S. (2012). Kvertsetin i Kvertin: bioflavonoidy na strazhe zdorov'ya [Quercetin and Quertin: Bioflavonoids on the Guardian of Health]. Kiev : Ferz'. [in Russian].
- [8] Maksyutina, N. P., Moibenko, A. A., Mokhort, N. A., Parkhomenko, A. N., Shalamai, A. S., Frantsuzova, S. B., Pilipchuk, L. B., Dosenko, V. E., Pashevin, D. A., Portnichenko, A. G., Nagibin, V. S., Pavlyuchenko, V. B., Kuz'menko, M. A., Kozhukhov, S. N., & Koval', E. A. (2012). *Bioflavonoidy kak organoprotektory: kvertsetin, korvitin, kvertin* [Bioflavonoids as organoprotectors: Quercetin, Corvitin, Quertin]. Naukova dumka. [in Russian].
- [9] Penniston, K. L., & Nakada, S. Y. (2007). Health related quality of life differs between male and female stone formers. *The Journal of urology*, 178(6), 2435-2440. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.009>
- [10] Shestaev, A. Y., Paronnikov, M. V., Protoshchak, V. V., Sinelnikov, L. M., Karpushchenko, E. G., & Kiselev, A. O. (2018). Russkoyazychnaya versiya Viskonsinskogo oprosnika dlya otsenki kachestva zhizni u patients s mochekamennoi boleznyu (Wisconsin stone QO WISQOL): rezul'taty pilotnogo issledovaniya [Russian-language version of the Wisconsin questionnaire for assessing the quality of life in patients with urolithiasis (Wisconsin stone-QOL (WISQOL)): results of the pilot study]. *Ekspериментальная i klinicheskaya urologiya*, 35(2), 50-56. [in Russian].





# Marketing research of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology

T. P. Zarichna <sup>1</sup>A,D,C, T. S. Brytanova <sup>1</sup>\*B,D,E,F, T. S. Raikova <sup>1</sup>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 aim of work** is marketing research of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology.

**Materials and methods.** To achieve this goal, electronic official sources of information and pharmacy websites were used. System-analytical, mathematical-statistical, and comparative methods of analysis were employed.

**Results.** Analysis of the assortment structure of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology allowed us to establish that in this segment there are original drugs (30.4 %) and generics (69.6 %), monopreparations (84.1 %) and combined (15.9 %) ones. Drugs of the studied group are represented by various dosage forms, among which soft dosage forms dominate (85.4 %). When studying the corporate structure of this market segment, it was found that 56.6 % of drugs come from abroad from 12 countries of the world and 21 pharmaceutical companies, the leader of which is the United Kingdom ( $dij = 0.0758$ ). The study of the level of competition showed that the greatest competition is observed among the manufacturers of acyclovir and mupirocin generics ( $Kvi = 0.89$ ). Calculation of the liquidity ratio, which exceeds 0.5, confirms incomplete availability of these medicines for the population of Ukraine.

**Conclusions.** A marketing study of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology was conducted. The assortment and corporate structures of this market segment are defined. The level of competitiveness of the pharmaceutical companies is analyzed, and the most successful ones are identified. The liquidity and solvency ratio was calculated, which allowed us to draw conclusions about the availability of these medicines for the population of Ukraine. In the future, in the healthcare system of Ukraine, an important direction should be outlined to improve the system of providing medical care to patients with dermatological diseases.

**Key words:** marketing research, drug market, Dermatology, antibiotics, chemotherapeutic drugs.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 72–79**

## Маркетингові дослідження вітчизняного ринку антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів для застосування в дерматології

Т. П. Зарічна, Т. С. Британова, Т. С. Райкова

**Мета роботи** – маркетингове дослідження вітчизняного ринку антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів для застосування в дерматології.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої цілі використали електронні офіційні джерела інформації та інтернет-сайти аптек. Застосували системно-аналітичний, математико-статистичний, порівняльний методи аналізу.

**Результати.** Аналіз асортиментної структури вітчизняного ринку антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів для застосування в дерматології дав змогу встановити, що в цьому сегменті є оригінальні препарати (30,4 %) та генерики (69,6 %), монопрепарати (84,1 %) та комбіновані (15,9 %). Препарати групи, що досліджували, представлені різними лікарськими формами, серед них перевагу мають м'які лікарські форми (85,4 %). Досліджуючи фірмову структуру цього сегмента ринку, виявили, що 56,6 % препаратів імпортують із 12 країн світу (21 фармацевтична компанія), лідером є Велика Британія ( $dij = 0,0758$ ). Вивчення рівня конкуренції дало змогу зробити висновок: найбільша конкуренція спостерігається серед фірм, які випускають аналоги ацикловіру та мупіроцину ( $Kvi = 0,89$ ).

**Висновки.** Проведено маркетингове дослідження вітчизняного ринку антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів для застосування в дерматології. Визначена асортиментна та фірмова структури цього сегмента ринку. Проаналізували рівень конкурентоспроможності фармацевтичних компаній, виявлені найбільш успішні з них. Розрахували коефіцієнт ліквідності та платоспроможності, що дало змогу зробити висновки щодо доступності зазначених ліків для населення України. В перспективі в системі охорони здоров'я

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251540>

UDC 339.13.021:[615.28+615.281]:615.26

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251540](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251540)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 72–79**

**Key words:** marketing research, drug market, dermatology, antibiotics, chemotherapeutic drugs.

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

Received: 28.12.2021 // Revised: 10.01.2022 // Accepted: 14.01.2022

Україні важливим напрямом повинно бути вдосконалення системи надання лікарської допомоги пацієнтам із дерматологічними захворюваннями.

**Ключові слова:** маркетингові дослідження, ринок лікарських засобів, дерматологія, антибіотики, хіміотерапевтичні препарати.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 72–79**

## Маркетинговые исследования отечественного рынка антибиотиков и химиотерапевтических препаратов для применения в дерматологии

Т. П. Заричная, Т. С. Британова, Т. С. Райкова

**Цель работы** – маркетинговое исследование отечественного рынка антибиотиков и химиотерапевтических препаратов для применения в дерматологии.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленных целей использованы электронные официальные источники информации, а также интернет-сайты аптек. Применяли системно-аналитический, математико-статистический и сравнительный методы анализа.

**Результаты.** Анализ ассортиментной структуры отечественного рынка антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, которые применяют в дерматологии, позволил установить, что в данном сегменте есть оригинальные препараты (30,4 %) и дженерики (69,6 %), монопрепараты (84,1 %) и комбинированные (15,9 %). Препараты исследуемой группы представлены разными лекарственными формами, среди которых преимущество имеют мягкие лекарственные формы (85,4 %).

При исследовании фирменной структуры указанного сегмента рынка выявлено, что 56,6 % препаратов поступает из-за рубежа – из 12 стран мира и 21 фармацевтической компании, лидером среди которых является Великобритания ( $dij = 0,0758$ ). Изучение уровня конкуренции показало, что самая большая конкуренция наблюдается среди фирм, выпускающих аналоги ацикловира и мупироцина ( $Kvi = 0,89$ ).

**Выводы.** Проведено маркетинговое исследование отечественного рынка антибиотиков и химиотерапевтических препаратов для применения в дерматологии. Определена ассортиментная и фирменная структура данного сегмента рынка. Проанализирован уровень конкурентоспособности фармацевтических компаний, выявлены наиболее успешные из них. Рассчитан коэффициент ликвидности и платежеспособности, что позволило сделать выводы о доступности указанных лекарств для населения Украины. В перспективе в системе здравоохранения Украины важным направлением должно быть усовершенствование системы предоставления врачебной помощи больным дерматологическими болезнями.

**Ключевые слова:** маркетинговые исследования, рынок лекарственных средств, дерматология, антибиотики, химиотерапевтические препараты.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). 72–79**

The incidence of dermatoses today is an urgent medical and social problem not only in Ukraine, but also around the world [1]. Moreover, over the past 10 years, there has been an increase in the share of dermatological and venereal diseases in the overall structure of morbidity in our country.

Treatment of patients with skin diseases is a rather complex task, requiring, in addition to special knowledge of the essence of certain dermatoses and their causes, as well as thorough familiarity with the effect of the drugs used [2].

Skin infections are among the most common disorders found in community and hospital environments. These can present in a variety of forms, ranging from limited superficial infections that are controlled by treatment with topical antibiotics to severe infections of deep tissues that can lead to death if the patient is not appropriately treated [3].

Although the vast majority of skin infections must be treated with systemic antibiotics, topical antibiotics are used overwhelmingly in the world, often as self-prescribed medications without taking into account the sensitivity of the presumed bacteria. Dermatologists are aware that different types of topical antibiotics kill different species of bacteria and tend to be more specific in their prescriptions. At present, local antibiotics are advised to treat minor superficial uncomplicated skin infections (e.g. impetigo) and to prevent bacterial infections caused into minor cuts, scrapes, and burns [4,5].

## Aim

The purpose of work is marketing research of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology.

## Materials and methods

To achieve this goal, electronic official sources of information [6,8] and pharmacy websites were used [9]. Desk reaserch and selective analytical method were used.

## Results

The study of the assortment structure was carried out in accordance with the “State Register of Medicines of Ukraine” (PBX code D06), which registered 69 names of medicines for topical use of these pharmacological subgroups (D06A, D06B, D06C) [6,8].

It was found that this market segment includes 21 (30.4 %) original drugs and 48 (69.6 %) generics.

Of the studied group, 84.1 % were monopreparations and 15.9 % were combined medicines.

The range of medical products of the studied group includes various dosage forms. Soft dosage forms have an advantage (85.4 %): ointments (33.3 %), creams (39.1 %), gels (5.8 %), liniments (7.2 %).

Other dosage forms were distributed as follows: powders – 8.7 %; liquid dosage forms – 5.9 %, of which solutions – 2.9 %; sprays – 3.0 % (Fig. 1).

The results of the analysis of the corporate structure of the market segment under study are presented in Table 1.

### Discussion

Table 1 shows that only 46.38 % of the drugs in the study group are produced on the territory of Ukraine.

Among 15 domestic manufacturers of such medicines, the leaders are LLC “Pharmaceutical Company “Zdorovie”, Ukraine (7.25 %), PJSC “Lubnypharm”, Ukraine (7.25 %).

53.62 % of drugs in this group come from abroad, from 12 countries from 21 pharmaceutical companies.

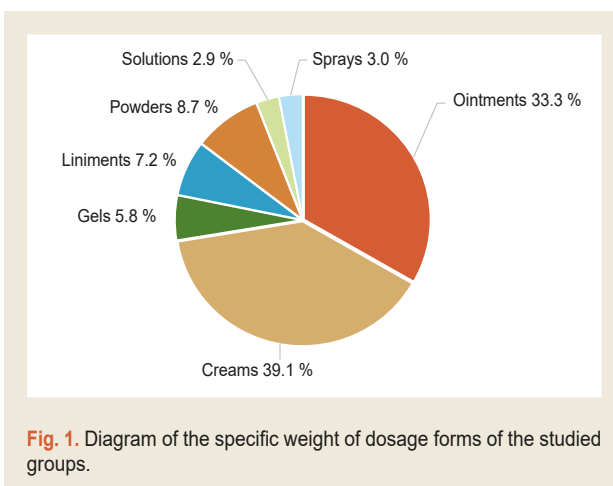


Fig. 1. Diagram of the specific weight of dosage forms of the studied groups.

Table 1. Data on pharmaceutical companies that provide local antibiotics and chemotherapeutic drugs to the pharmaceutical market of Ukraine

#	Manufacturing enterprise, country	The number of dosage forms	The ratio of total, %	The market share (dij)
1	Zdorovie, Pharm. Company, LLC, Ukraine	5	46.38	0.0725
2	PJSC “Khimpharmzavod “Chervona zirka”, Ukraine	4		0.0580
3	PJSC “Lubnypharm”, Ukraine	5		0.0725
4	PJSC “Fitopharm”, Ukraine	2		0.0290
5	PJSC Pharm. Factory “Viola”, Ukraine	3		0.0435
6	Eurasia LLC, Ukraine	1		0.0145
7	LLC “DKP Pharm. Factory”, Ukraine	3		0.0435
8	LLC “Ternopharm”, Ukraine	1		0.0145
9	East-Plus LLC, Ukraine	1		0.0145
10	Ukrainian-Spanish joint venture “Sperco Ukraine”	1		0.0145
11	PJSC “Farma”, Ukraine	1		0.0145
12	PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine	2		0.0290
13	PJSC “Pharm. Firm “Darnitsa”, Ukraine	1		0.0145
14	JSC Borschagovsky Chemical Pharm. Plant, Ukraine	1		0.0145
15	PJSC “Pharm. Firm “FarCoS”, Ukraine	1		0.0145
16	Tarkhominsky Pharm. Plant Polfa JSC, Poland	1	4.35	0.0145
17	Elfa Pharm Polska, Poland	2	0.0290	
18	JSC “Nizhpharm”, RF	1	1.45	0.0145
19	Sandoz GmbH-TechOps, Merck KGaA & Co Verk Spittal, Austria	2	2.90	0.0290
20	mibe GmbH Arzneimittel, Germany	2	10.14	0.0290
21	Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Germany	2		0.0290
22	Salutas Pharma GmbH, Germany	2		0.0290
23	STADA Arzneimittel AG, Germany	1		0.0145
24	Glaxo Operations UK Ltd, UK	5	11.60	0.0580
25	3M Health Care Ltd, UK	2		0.0290
26	Dendron Brands Ltd, UK	1		0.0145
27	Bosnalek d.d., Bosnia and Herzegovina	1	1.45	0.0145
28	Pharma International Company, Jordan	3	4.35	0.0435
29	Belupo, medicines and cosmetics, etc., Croatia	2	4.35	0.0290
30	Jadran-Galensky Laboratory dd, Croatia	1		0.0145

Cont. of Table 1.

#	Manufacturing enterprise, country	The number of dosage forms	The ratio of total, %	The market share (dij)
31	Medgenix Benelux NV, Belgium	2	2.90	0.0345
32	Kusum Healthcare Pvt Ltd, India	1	7.25	0.0145
33	Glenmark Pharmaceuticals Co., Ltd., India	3		0.0435
34	"Unique Pharmaceutical Laboratories", India	1		0.0145
35	JSC Grindeks, Latvia	1	1	0.0145
36	B.Braun Medical S. A., Spain	1	1.45	0.0145
<b>36</b>		<b>69</b>	<b>100</b>	

Table 2. Distribution of medicines by active ingredients

For monodrugs	
– Tetracycline group	– Silver sulfatiazole group
– Fusidic acid group	– Sulfonamide group
– Sodium fusidate group	– Denotivir group
– Chloralphenicol group	– Glycyrrhizic acid group
– Neomycin group	– Acyclovir group
– Gentamicin group	– Penciclovir group
– Thyrotrecin group	– Imiquidomu group
– Mupiracin group	– Docosanol group
– Silver sulfadiazine group	– Metronidazole group
For combined drugs	
– Zinc bacitracin group	– Metronidazole group
– Acyclovir group	– Gentamicin group
– Amikacin group	– Chloramphenicol group
	– Ofloxacin group

Table 3. Indicators of the tension coefficient between manufacturers of topical antibacterial and chemotherapeutic agents

The name of the active ingredients of drugs	Coefficient of tension (K <sub>v1</sub> )	The name of the active ingredients of drugs	Coefficient of tension (K <sub>v1</sub> )
Monodrugs			
Tetracycline	–	Sulfonamide	0.83
Fusidic acid	0.75	Denotivir	–
Sodium fusidate	–	Glycyrrhizic acid	–
Neomicin	–	Acyclovir	0.89
Gentamicin	-0.5	Penciclovir	0.85
Tyrothricin	0	Imiquimod	0.67
Mupirocin	0.89	Docosanol	–
Sulfadiazine silver	0.67	Metronidazole	0.5
Sulfatiazole silver	–	Chloramphenicol	0.83
Combined drugs			
Bacitracin	0.75	Gentamicin	0.5
Acyclovir	–	Chloramphenicol	0.5
Amikacin	–	Ofloxacin	–
Metronidazole	–		

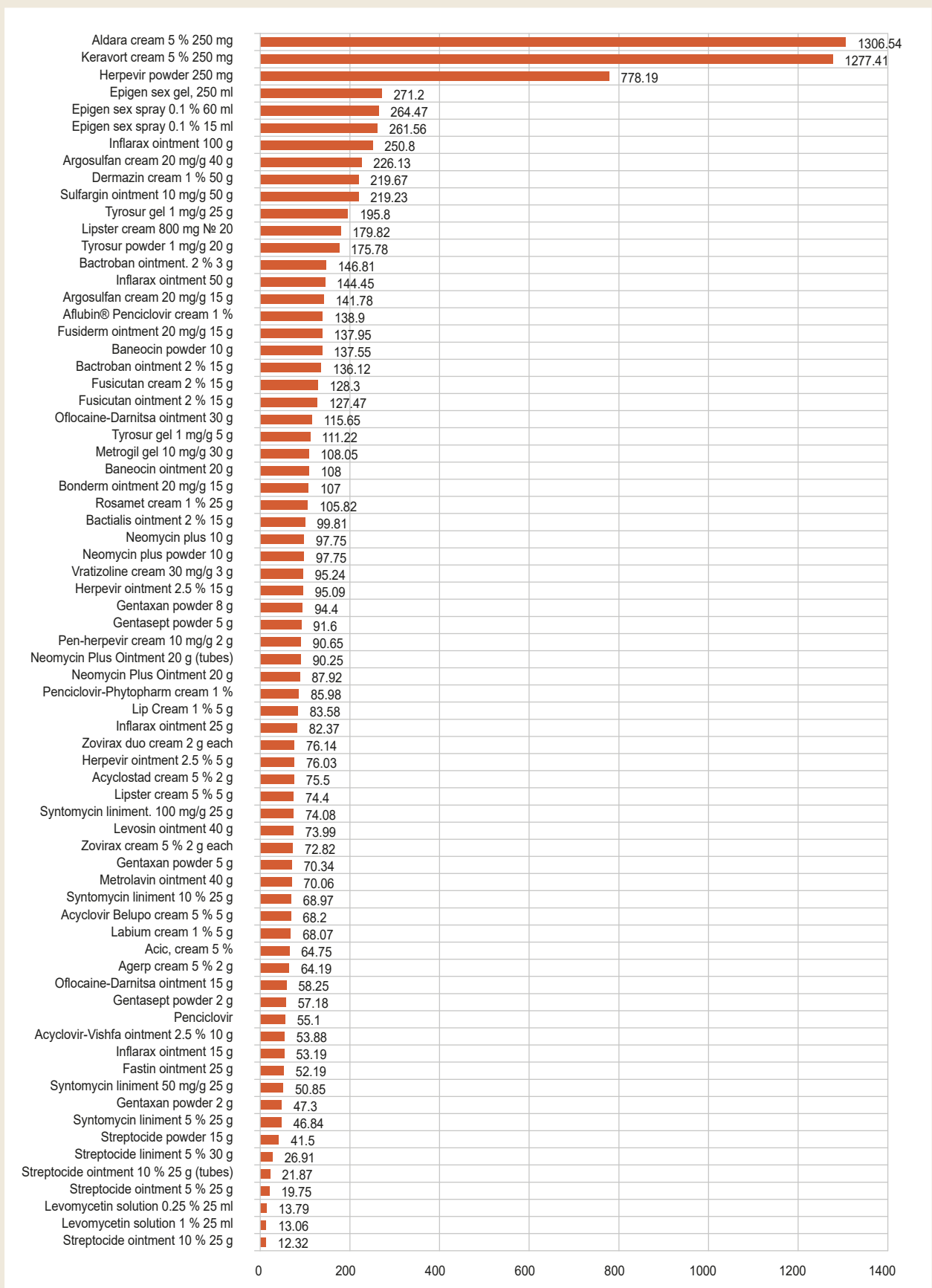


Fig 2. Average retail price local antibiotics and chemotherapeutic drugs to the pharmaceutical market of Ukraine, UAH.



**Table 4.** Monopolization coefficient of topical antibacterial and chemotherapeutic agents

#	Name of the manufacturer's company	Patenting	K $\mu$
1	PJSC "Pharm. Firm «FarCoS», Ukraine	1	0.0145
2	PJSC "Kyivmedpreparat", Ukraine	2	0.0290
3	PJSC "Pharm. Firm «Darnitsa», Ukraine	1	0.0145
4	Elfa Pharm Polska, Poland	1	0.0145
5	STADA Arzneimittel AG, Germany	1	0.0145
6	Salutas Pharma GmbH, Germany	1	0.0145
7	Glaxo Operations UK Ltd, UK	1	0.0145
8	Pharma International Company, Jordan	3	0.0435
9	Jadran-Galensky Laboratory dd, Croatia	1	0.0145
10	Medgenix Benelux NV, Belgium	2	0.0290
11	"Unique Pharmaceutical Laboratories", India	1	0.0145
12	JSC Grindeks, Latvia	1	0.0152
13	mibe GmbH Arzneimittel, Germany	2	0.0290
14	Bosnalek d.d., Bosnia and Herzegovina	1	0.0145

**Table 5.** Results of analysis of indicators of socio-economic availability of antibacterial and chemotherapeutic agents for topical use of a retail pharmacy chain

Name of the medicinal product	K $lq$	Ca.s.	Name of the medicinal product	K $lq$	Ca.s.
Zovirax cream 5 % 2 g each	0.46	0.52	Vratizoline cream 30 mg/g 3 g	0.44	0.68
Zovirax duo cream 2 g each	0.17	0.54	Epigen sex spray 0.1 % 60 ml	0.25	1.88
Acic, cream 5 %	0.38	0.46	Epigen sex spray 0.1 % 15 ml	0.11	1.86
Aflubin® Penciclovir cream 1 %	0.29	0.99	Epigen sex gel, 250 ml	0.86	1.93
Penciclovir-Phytopharm cream 1 %	0.56	0.61	Oflocaïne-Darnitsa ointment 15 g	0.48	0.41
Penciclovir-Health cream 10 mg/5g	0.21	0.39	Oflocaïne-Darnitsa ointment 30 g	0.40	0.82
Pen-herpevir cream 10 mg/g 2 g	1.16	0.65	Metrogil gel 10 mg/g 30 g	0.47	0.77
Labium cream 1 % 5 g	0.47	0.48	Rosamet cream 1 % 25 g	0.24	0.75
Lip Cream 1 % 5 g	0.64	0.60	Inflarax ointment 25 g	0.36	0.59
Aldara cream 5 % 250 mg	0.33	9.32	Inflarax ointment 50 g	0.39	1.03
Keravort cream 5 % 250 mg	0.17	9.09	Inflarax ointment 100 g	0.26	1.79
Acyclovir-Vishfa ointment 2.5 % 10 g	0.74	0.38	Inflarax ointment 15 g	0.38	0.38
Acyclovir Belupo cream 5 % 5 g	0.88	0.49	Metrolavin ointment 40 g	0.19	0.50
Herpevir ointment 2.5 % 5 g	0.46	0.54	Gentasept powder 5 g	0.51	0.65
Herpevir ointment 2.5 % 15 g	0.38	0.68	Gentasept powder 2 g	0.54	0.41
Herpevir powder 250 mg	0.08	5.54	Gentaxan powder 5 g	0.35	0.50
Agerp cream 5 % 2 g	0.65	0.46	Gentaxan powder 2 g	0.24	0.34
Lipster cream 5 % 5 g	0.98	0.53	Gentaxan powder 8 g	0.29	0.67
Lipster cream 800 mg N0 20	0.39	1.28	Fastin ointment 25 g	0.96	0.37
Acyclostad cream 5 % 2 g	0.57	0.54	Levosin ointment 40 g	0.44	0.53
Neomycin Plus Ointment 20 g	0.17	0.63	Fusicutan ointment 2 % 15 g	0.22	0.91
Neomycin plus powder 10 g	0.10	0.69	Fusicutan cream 2 % 15 g	0.16	0.91
Baneocin powder 10 g	0.44	0.98	Fusiderm ointment 20 mg/g 15 g	0.33	0.98
Baneocin ointment 20 g	0	0.77	Syntomycin liniment. 100 mg/g 25 g	0.48	0.53

Cont. of Table 5.

Name of the medicinal product	Kliq	Ca.s.	Name of the medicinal product	Kliq	Ca.s.
Bactialis ointment 2 % 15 g	0.66	0.71	Syntomycin liniment 5 % 25 g	0.87	0.33
Bactroban ointment. 2 % 3 g	0.31	1.05	Syntomycin liniment 50 mg/g 25 g	0.89	0.36
Bactroban ointment 2 % 15 g	0.13	0.96	Syntomycin liniment 10 % 25 g	0.11	0.49
Sulfargin ointment 10 mg/g 50 g	0.47	1.56	Levomycesin solution 0.25 % 25 ml	0.58	0.10
Dermazin cream 1 % 50 g	1.41	1.56	Levomycesin solution 1 % 25 ml	1.23	0.09
Argosulfan cream 20 mg/g 40 g	0.29	1.61	Neomycin Plus Ointment 20 g	0.11	0.64
Argosulfan cream 20 mg/g 15 g	0.31	1.09	Neomycin plus 10 g	0.10	0.69
Streptocide ointment 10 % 25 g	1.06	0.16	Tyrosur gel 1 mg/g 5 g	0.46	0.79
Streptocide ointment 10 % 25 g	0.32	0.09	Tyrosur gel 1 mg/g 25 g	0.16	1.39
Streptocide ointment 5 % 25 g	1.24	0.14	Tyrosur powder 1 mg/g 20 g	1.06	1.25
Streptocide ointment 5 % 25 g	0.62	0.11	Bonderm ointment 20 mg/g 15 g	0.16	0.76
Streptocide liniment 5 % 30 g	0.74	0.19	Baktopik ointment 2 % 15 g	0.27	0.93
Streptocide powder 15 g	0.60	0.29			

The leader among foreign manufacturers is the United Kingdom, whose 3 pharmaceutical companies provide 11.6 % of antibacterial and chemotherapeutic agents for the treatment of dermatological diseases to the Ukrainian market.

The share of the national pharmaceutical market segment occupied by each of the manufacturers of medicines for the treatment of dermatological diseases was calculated using the formula:

$$d_{ij} = n_{ij} / \Sigma n_{ij}, \quad (1)$$

where  $n_{ij}$  – is the number of drugs of the  $j$ -th company in the  $i$ -segment;  $\Sigma n_{ij}$  – total number of segment of  $i$ -drugs registered in Ukraine.

The calculation data are shown in *Table 2*.

The results showed that the largest share in the study segment belongs to the pharmaceutical company Glaxo Operations UK, Limited, Great Britain ( $d_{ij} = 0.0758$ ).

At the next stage, the competitiveness of firms providing medicines of the study group to the national pharmaceutical market was analyzed [7].

To determine the level of competition between manufacturers of analogue drugs, the intensity coefficient  $K_{vi}$  was calculated using the formula:

$$K_{vi} = (n - 1) / n, \quad (2)$$

where  $n$  – is the number of all competitive analogues produced by different manufacturers.

At the same time, the studied drugs were grouped by active substances into 18 groups for monodrugs and 7 groups for combined drugs according to the ATC classification:

After analyzing the data obtained, we can conclude that the greatest competition is observed among companies that produce analogues of Acyclovir and Mupirocin ( $K_{vi} = 0.89$ ), (*Table 3*). Among the pharmaceutical companies-enterprises that produce these drugs, there are domestic ones: LLC

DKP pharmaceutical factory, Ukraine; Ukrainian–Spanish joint venture “Sperco Ukraine”, Ukraine; PJSC “Farmak”, Ukraine; PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine.

A number of drugs from the groups of Tetracycline, Sodium Fusidate, Neomycin, Gentamicin, Silver Sulfathiazole, Denotivir, Glycerizic Acid, Doconazole among monopreparations and Acyclovir, Amikacin, Metronidazole, Ofloxacin have no analogues in the pharmaceutical market of Ukraine, so in this case there is no competition ( $K_{vi} = 0$ ).

Among the studied drugs, there are original proprietary drugs. Their specific weight in a particular pharmacotherapeutic group shows how attractive this group is for research in terms of updating with new drugs. These are the so-called “Brandname”.

The specific weight of branded drugs by group allows us to determine the level of monopolization of the corresponding market segments. For a comparative assessment of these indicators, the conditional coefficient of monopolization of market segments- $K_{\mu}$  – is used.

$$K_{\mu} = B_n / \Sigma N_j, \quad (3)$$

where  $B_n$  – number of branded drugs;  $\Sigma N_j$  – the total number of registered drugs in the  $j$ th pharmacotherapeutic group.

We calculated the monopolization coefficient (*Table 4*). This table shows that among pharmaceutical companies supplying antibacterial and chemotherapeutic agents for the treatment of dermatological diseases, Pharma International Company, Jordan has the highest monopolization coefficient ( $K_{\mu} = 0.0455$ ).

To study the indicators of socio-economic accessibility, the liquidity ratio and the solvency adequacy ratio were determined.

The liquidity ratio was calculated using the formula:

$$K_{liq} = (P_{max} - P_{min}) / P_{min}, \quad (4)$$

where  $K_{liq}$  – price liquidity ratio;  $P_{max}$  – maximum price for medicines;  $P_{min}$  – minimum price for the drug.

Site data was used for analysis Tabletki.ua as of November 2021 [9].

One of the relative indicators of socio-economic availability of medicines is the coefficient of adequacy of solvency, which is determined by the formula:

$$Ca.s. = P / Wa.w. \times 100 \%, \quad (5)$$

where *Ca.s.* – solvency adequacy ratio; *P* – average price of the drug for a certain period of time (November 2021); *Wa.w.* – average salary for a certain period (according to the state statistics service of Ukraine). In November 2021, the average salary was UAH 14.282 [10].

The results obtained indicate a fairly high level of local antibacterial and chemotherapeutic agents on the market, and these drugs are all the more accessible to consumers (Fig. 1, Table 5).

## Conclusions

1. A marketing study of the domestic market of antibiotics and chemotherapeutic drugs for use in dermatology has been conducted.

2. The assortment and corporate structures of this market segment are determined.

3. The level of competitiveness of the above-mentioned pharmaceutical companies is analyzed, and the most successful ones are identified.

4. The liquidity and solvency ratio was calculated, which allowed us to draw conclusions about the availability of these medicines for the population of Ukraine.

5. In the future, in the healthcare system of Ukraine, an important direction should be introduced to improve the system of providing medical care to patients with dermatological diseases.

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

## Information about authors:

Zarichna T. P., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3711-4453](https://orcid.org/0000-0002-3711-4453)

Brytanova T. S., PhD, Teaching Assistant of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1805-4552](https://orcid.org/0000-0003-1805-4552)

Raikova T. S., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7541-4003](https://orcid.org/0000-0001-7541-4003)

## Відомості про авторів:

Зарічна Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармацевції, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармацевції, фармакоterapiї, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Заричная Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармацевции, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармацевции, фармакоterapiи, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Ministry of Health of Ukraine. (2009, May 8). *Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy khvorym na dermatovenerolohichni zakhvoriuvannia* [About the statement of clinical protocols of rendering of medical care to patients with dermatovenerological diseases (No. 312)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0312282-09#Text>
- [2] Med-servis (n.d.). *Antibiotiki i khimioterapevtycheskie preparaty dlya ispol'zovaniya v dermatologii* [Antibiotics and chemotherapy drugs for use in dermatology]. [in Russian]. <https://online-apteka.com.ua/articles/lekarstvennye-sredstva/antibiotiki-i-khimioterapevtycheskie-preparaty-dlya-ispolzovaniya-v-dermatologii/>
- [3] Lim, J. S., Park, H. S., Cho, S., & Yoon, H. S. (2018). Antibiotic Susceptibility and Treatment Response in Bacterial Skin Infection. *Annals of dermatology*, 30(2), 186-191. <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.186>
- [4] Gelmetti, C. (2008). Local antibiotics in dermatology. *Dermatologic therapy*, 21(3), 187-195. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.00190.x>
- [5] Zvenihorodska, T., Hotsulia, A., Kravchenko, S., Fedotov, S., & Kyrychko, B. (2021). Synthesis and antimicrobial action of 1,2,4-triazole derivatives containing theophylline and 1,3,4-thiadiazole fragments in their structure. *African Journal of Biomedical Research*, 24(1), 159-163.
- [6] Ministry of Health of Ukraine. (n.d.). *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State register of medicines of Ukraine]. <http://www.driz.kiev.ua>
- [7] Hromovyk, B. P. (2004). Kharakterystyka osnovnykh metodyk vyznachennia konkurentospromozhnosti likarskykh zasobiv [Characteristics of the main methods of determining the competitiveness of drugs]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 109-111. [in Ukrainian].
- [8] Compendium – lekarstvennye preparaty [Compendium – Drugs]. <http://compendium.com.ua/>
- [9] Tabletki.ua [website]. <https://tabletki.ua/uk/>
- [10] MinfinMedia. (2022, January 31). *Serednia misiachna zarplata po rehionakh Ukrainy v 2021 r. (hrn.)* [Average monthly salary by regions of Ukraine in 2021]. <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/>



# Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних лікарських засобів в Україні

А. О. Савич \*A,C,D,F, Б. В. Павлюк B,C,E

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

Цукровий діабет – важлива проблема сфери охорони здоров'я національного значення, адже статистичні дані свідчать про щорічне стрімке зростання кількості хворих, а це призводить до збільшення фінансового навантаження на економіку держави. Отже, систематичний маркетинговий моніторинг фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються для лікування цукрового діабету, – доцільний і не втрачає актуальності.

**Мета роботи** – здійснити маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних лікарських засобів в Україні станом на I квартал 2022 року.

**Матеріали та методи.** Вивчили номенклатурний асортимент лікарських засобів згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією. Об'єкти досліджень: інформація про зареєстровані в країні синтетичні гіпоглікемічні препарати, а також лікарські засоби на основі рослинної сировини, що належать до категорії A10 «Антидіабетичні препарати». Застосували методи маркетингового аналізу, аналітичний, порівняльний та узагальнення інформації.

**Результати.** Структура фармацевтичного ринку лікарських засобів із категорії A10 «Антидіабетичні препарати» сформована з монопрепаратів, їхня частка – 84,2 %, комбінованих препаратів – 12,9 % та 2,9 % – лікарська рослинна сировина та збори. Серед монопрепаратів найчисленнішим торговим найменуванням є група похідних сульфонілсечовини та бігуанідів, відсоткові частки яких становлять по 33,9 %. Фармацевтичний ринок антидіабетичних лікарських засобів в Україні – імпортозалежний, оскільки частка препаратів іноземного виробництва з 24 країн-імпортерів становить 59,3 %. Вітчизняними виробниками лікарських засобів, що використовуються для лікування цукрового діабету 2 типу, є 10 фармацевтичних підприємств, серед них за обсягом виробництва лідує АТ «Фармак» – 31,9 %. Препарати на основі лікарської рослинної сировини виготовляють ПрАТ «Ліктрави» і ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» у формі зборів і лікарської сировини.

**Висновки.** Проаналізували номенклатурний асортимент лікарських засобів, що згідно з АТС класифікації належать до категорії A10 «Антидіабетичні препарати», та описали структуру сегмента. Вивчили асортимент рослинних антидіабетичних засобів, визначили їхню частку у структурі фармацевтичного ринку країни. Встановили превалювання лікарських препаратів іноземного виробництва над вітчизняними.

**Ключові слова:** цукровий діабет, лікарські засоби, фармацевтичний ринок, маркетинговий аналіз, асортимент.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 80–85**

## Marketing analysis of the pharmaceutical market of antidiabetic drugs in Ukraine

A.O. Savych, B. V. Pavliuk

Diabetes mellitus is an important public health issue. Statistics show a rapid growth in the number of patients each year, which increases the financial burden on the state's economy. Therefore, systematic marketing monitoring of the pharmaceutical market of drugs for diabetes is appropriate and permanently relevant.

**The aim of the research** was to study the pharmaceutical market of antidiabetic drugs in Ukraine as of the first quarter of 2022.

**Materials and methods.** The nomenclature range of drugs was analyzed in accordance with the State Register and the Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification. The objects of research were information on synthetic hypoglycemic drugs registered in Ukraine, as well as herbal medicines belonging to the category A10 "Antidiabetic drugs". Analytical and comparative methods, as well as marketing analysis and generalization of information were applied.

**Results.** The structure of the pharmaceutical market of medicines from category A10 "Antidiabetic drugs" is formed by mono-drugs, their share is 84.2 %, while combined drugs make 12.9 %, and only 2.9 % belongs to medicinal plant raw materials and their mixtures. Among

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252509>

UDC 615.25:616.379-008.64:339.13

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252509](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252509)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 80–85

**Key words:** diabetes mellitus, medicines, pharmaceutical market, marketing analysis, assortment.

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

Received: 17.01.2022 // Revised: 28.01.2022 // Accepted: 01.02.2022



mono-drugs, the most numerous by the number of trade names is the group of sulfonylureas and biguanides, the percentage of which is 33.9 %. The pharmaceutical market of antidiabetic drugs in Ukraine is import-dependent, as the share of foreign medicines from 24 importing countries is 59.3 %. Domestic manufacturers of drugs for type 2 diabetes are 10 pharmaceutical companies, among which production output is dominated by JSC "Farmak" – 31.9 %. Preparations based on medicinal plant raw materials are manufactured by PJSC "Liktravy" and PJSC Pharmaceutical Factory "Viola" in the form of mixtures and medicinal raw materials.

**Conclusions.** The nomenclature ranges of drugs, which according to the ATC classification belong to the category A10 "Antidiabetic drugs", are analyzed and the structure of the segment is described. The range of herbal antidiabetic drugs has been studied and their share in the structure of the pharmaceutical market of Ukraine has been determined. The prevalence of foreign-made drugs over domestic ones has been established.

**Key words:** diabetes mellitus, medicines, pharmaceutical market, marketing analysis, assortment.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 80–85**

## Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетических лікарських засобів в Україні

А. О. Савич, Б. В. Павлюк

Сахарний діабет являється значительной проблемой в сфере здравоохранения национального значения, ведь статистические данные свидетельствуют о ежегодном стремительном росте количества больных, что приводит к увеличению финансовой нагрузки на экономику государства. Поэтому систематический маркетинговый мониторинг фармацевтического рынка лекарственных средств, используемых для лечения сахарного диабета, целесообразен и не теряет своей актуальности.

**Цель работы** – проведение маркетингового анализа фармацевтического рынка антидиабетических лекарственных средств в Украине по состоянию на I квартал 2022 года.

**Материалы и методы.** Изучение номенклатурного ассортимента лекарственных средств проводилось согласно Государственному реестру лекарственных средств Украины и Анатомо-терапевтически-химической классификации. Объекты исследования: информация о зарегистрированных в Украине синтетических гипогликемических препаратах, а также лекарственных средствах на основе растительного сырья, которые относятся к категории А10 «Антидиабетические препараты». Применены методы маркетингового анализа, аналитический, сравнительный и обобщения информации.

**Результаты.** Структура фармацевтического рынка лекарственных средств из категории А10 «Антидиабетические препараты» сформирована за счёт монопрепаратов, их доля составляет 84,2 %, тогда как комбинированных препаратов – 12,9 % и только 2,9 % – лекарственное растительное сырьё, сборы. Среди монопрепаратов наиболее многочисленной по количеству торговых наименований является группа производных сульфонилмочевины и бигуанидов, процентные доли которых составляют по 33,9 %. Фармацевтический рынок антидиабетических лекарственных средств в Украине – импортозависимый, поскольку доля препаратов иностранного производства составляет 59,3 % из 24 стран-импортеров. Отечественными производителями лекарственных средств, используемых для лечения сахарного диабета 2 типа, являются 10 фармацевтических предприятий, среди которых по объёму производства доминирует АО «Фармак» – 31,9 %. Препараты на основе лекарственного растительного сырья изготавливают ЧАО «Ликтравы» и ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола» в форме сборов и лекарственного сырья.

**Выводы.** Проведён анализ номенклатурного ассортимента лекарственных средств, которые согласно АТС классификации относятся к категории А10 «Антидиабетические препараты», описана структура сегмента. Изучили ассортимент растительных антидиабетических средств, определили их долю в структуре фармацевтического рынка Украины. Установлено превалирование лекарственных средств иностранного производства над отечественными.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, лекарственные средства, фармацевтический рынок, маркетинговый анализ, ассортимент.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 80–85**

Цукровий діабет (ЦД) визнано неінфекційною епідемією ХХІ століття, який посідає третє місце у світі за поширенням після онкологічних і серцево-судинних захворювань [1]. Кількість хворих і поширеність ЦД у світі стрімко зростає щороку. Згідно з даними Міжнародної федерації діабету (IDF, 2021), прогнозують, що кількість таких пацієнтів становитиме 700 мільйонів до 2045 року, з них майже 90 % – хворі на ЦД 2 типу [2].

За даними Центру медичної статистики МОЗ України та Української федерації діабету, офіційно зареєстровано 2 млн 325 тис. осіб із ЦД (станом на 2021 рік, без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей), з них понад 200 тис. – інсулінозалежні [3,4]. Згідно з інформацією Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України, серед пацієнтів – 9500 дітей. Насправді

кількість таких хворих в Україні у 2–3 рази більша, ніж представлена офіційною статистикою, у зв'язку з великою кількістю не діагностованих випадків. Фахівці довели (на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу), що поширеність ускладнень, які призводять до зниження якості життя, ранньої інвалідизації та передчасної смерті у країні, є доволі високою: в 50 % пацієнтів уже виявили захворювання периферичних і коронарних артерій, у 20 % – ретинопатію. Основна причина смерті в 52 % пацієнтів із ЦД в Україні – серцево-судинні захворювання. Крім цього, ЦД є провідною причиною втрати зору, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій. За даними електронного реєстру пацієнтів із ЦД, у 2018 році зафіксували такі ускладнення: 3248 ампутацій кінцівок, 859 інсультів, 440 гострих інфарктів міокарда [4]. Поширеність ЦД і негативні статистичні

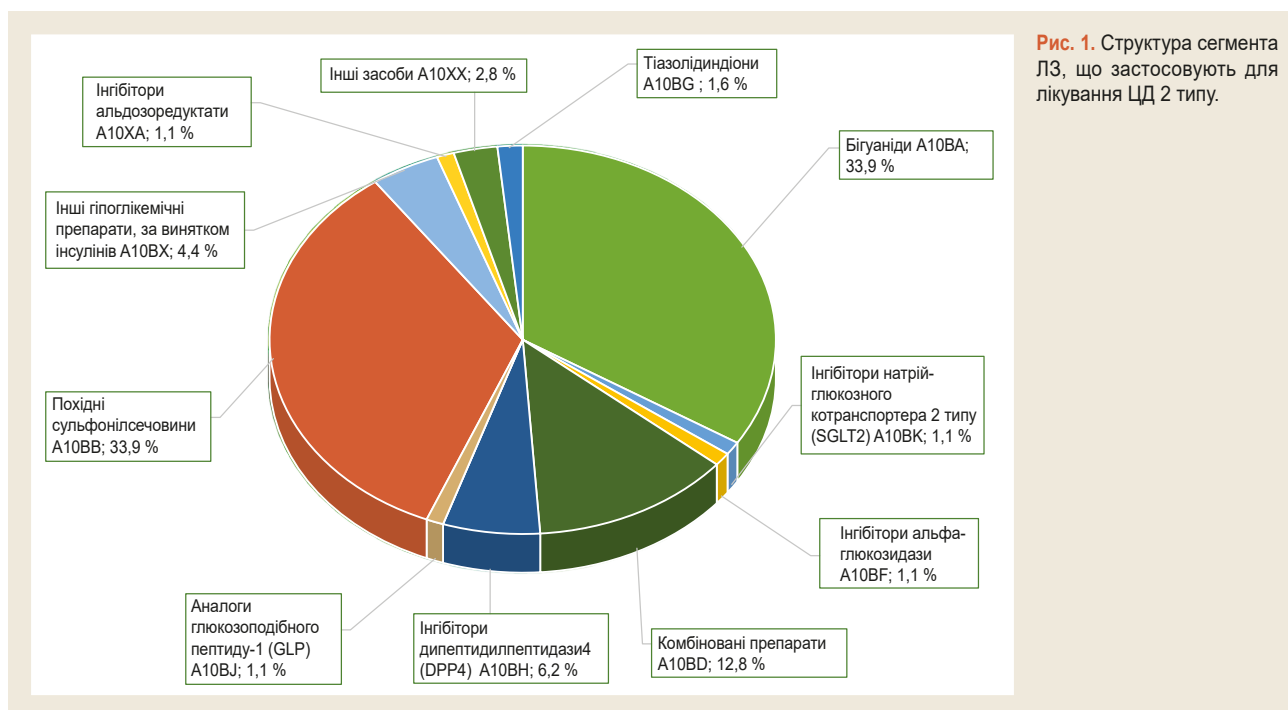


Рис. 1. Структура сегмента ЛЗ, що застосовують для лікування ЦД 2 типу.

дані з розвитку важких діабетичних ангіопатій роблять це захворювання національною проблемою у сфері охорони здоров'я, адже лікування ЦД і його ускладнень – важке фінансове навантаження на економіку держави, оскільки витрати з державного бюджету становлять майже 104 млрд грн (2,5 % ВВП) щорічно [3]. Отже, маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів (ЛЗ), що використовуються для лікування ЦД 2 типу, – актуальний і потребує регулярного оновлення даних.

### Мета роботи

Виконати маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних ЛЗ в Україні станом на I квартал 2022 року.

### Матеріали і методи дослідження

Вивчення номенклатурного асортименту ЛЗ здійснили згідно з Державним реєстром ЛЗ України [5] і Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC). Об'єкти досліджень: інформація про зареєстровані в Україні синтетичні гіпоглікемічні препарати, а також ЛЗ, що виготовлені на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), які належать до категорії А10 «Антидіабетичні препарати», як-от група А10В «Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів» та А10Х «Інші препарати, що застосовуються для лікування цукрового діабету». Як інформаційні матеріали використали джерела: Державний реєстр лікарських засобів України, нормативно-директивні документи Міністерства охорони здоров'я України [6] і довідник ЛЗ «Компендіум on-line» [7]. Застосували методи маркетингового аналізу, аналітичний, порівняльний та узгальнення інформації.

### Результати

Згідно з даними Державного реєстру ЛЗ України та нормативно-директивними документами МОЗ України, станом на I квартал 2022 року зареєстровано 177 торгових найменувань (з урахуванням препаратів, що виробляються в різних дозуваннях), котрі належать до категорії А10 «Антидіабетичні препарати» до підгрупи А10В «Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів» та А10Х «Інші препарати, що застосовуються для лікування цукрового діабету», призначені для лікування ЦД 2 типу.

Відповідно до АТС класифікації більшість ЛЗ є монопрепаратами – 84,2 %, водночас частка комбінованих становить 12,9 %; 2,9 % всього асортименту посідають ЛРС і збори. Серед монопрепаратів великою за кількістю торгових найменувань є група препаратів похідних сульфонілсечовини (А10ВВ), що включають препарати другої (глібенкламід, гліквідон, гліклазид) та третьої (гліметіпід) генерації та група бігуанідів (метформін) (А10ВА). Відсоткові частки цієї групи ЛЗ становлять по 33,9 % від усіх зареєстрованих ЛЗ, що призначені для лікування ЦД 2 типу. На третьому місці – група інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4) – 6,2 %, до складу якої належать міжнародні непатентовані назви (МНН) ЛЗ: ситагліптин, вільдагліптин, саксагліптин, гемігліптин. Інші групи ЛЗ відповідно до АТС-класифікації є монопрепаратами, що включають тільки 2–3 засоби за МНН (рис. 1).

У великій кількості випадків, зокрема у хворих із прогресуючим ЦД 2 типу, монотерапія не забезпечує необхідний рівень контролю, тому доречно використовувати комбіновані гіпоглікемізуючі ЛЗ, які нині становлять 12,8 % фармацевтичного ринку України (рис. 1).

Серед групи А10ВД «Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів» найчастішим є поєднання бігуанідів (метформін), які використовують як препара-

**Таблиця 1.** Асортимент ЛЗ групи А10BD “Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів”, що представлені на фармацевтичному ринку України

Назва ЛЗ	Перелік АФІ у складі комбінованих ЛЗ		Виробник	Лікарська форма
ДИБІЗИД-М	500 мг метформіну гідрохлориду	5,0 мг гліпізиду	Мікро Лабс Лімітед, Індія	Таблетки № 60
ДІАНОРМ-М	500 мг метформіну гідрохлориду	80 мг гліклазиду	Мікро Лабс Лімітед, Індія	Таблетки № 60
ГЛЮКОВАНС	500 мг метформіну гідрохлориду	2,5 мг глібенкламіду 5,0 мг глібенкламіду	Мерк Санте, Франція	Таблетки № 30, № 60
ГЛІБОМЕТ	400 мг метформіну гідрохлориду	2,5 мг глібенкламіду	Берлін-Хемі АГ, ФРН	Таблетки № 40
ГЛІБОФОР	500 мг метформіну гідрохлориду	5,0 мг глібенкламіду	АТ Фармак, Україна	Таблетки № 60
ДУГЛИМАКС	500 мг метформіну гідрохлориду	1,0 мг глімепіриду 2,0 мг глімепіриду	ГК Кусум Фарм, Україна	Таблетки № 30, № 60
АМАРИЛ	500 мг метформіну гідрохлориду	2,0 мг глімепіриду	Хендок Інк., Республіка Корея	Таблетки № 30
ЯНУМЕТ	500 мг метформіну гідрохлориду 850 мг метформіну гідрохлориду 1000 мг метформіну гідрохлориду	50 мг ситагліптину	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія	Таблетки № 56
АЙГЛІМЕТ	850 мг метформіну гідрохлориду 1000 мг метформіну гідрохлориду	50 мг вілдагліптину	АТ Фармак, Україна	Таблетки № 28
КОМБОГЛІЗА XR	500 мг метформіну гідрохлориду 1000 мг метформіну гідрохлориду	2,5 мг саксагліптину 5,0 мг саксагліптину	АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США	Таблетки № 28
КСІГДУО ПРОЛОНГ	500 мг метформіну гідрохлориду 1000 мг метформіну гідрохлориду	10 мг дапагліфлозину 5,0 мг дапагліфлозину	АстраЗенека АБ, Брістол-Майерс Сквібб Менюфекчуринг Компані, США/Швеція	Таблетки № 28
СІНДЖАРДІ	1000 мг метформіну гідрохлориду	12,5 мг емпагліфлозину 5,0 мг емпагліфлозину	Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмБХ, ФРН	Таблетки № 60
КУТЕРН	5,0 мг саксагліптину	10 мг дапагліфлозину	АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, АстраЗенека АБ (США/ФРН)	Таблетки № 28

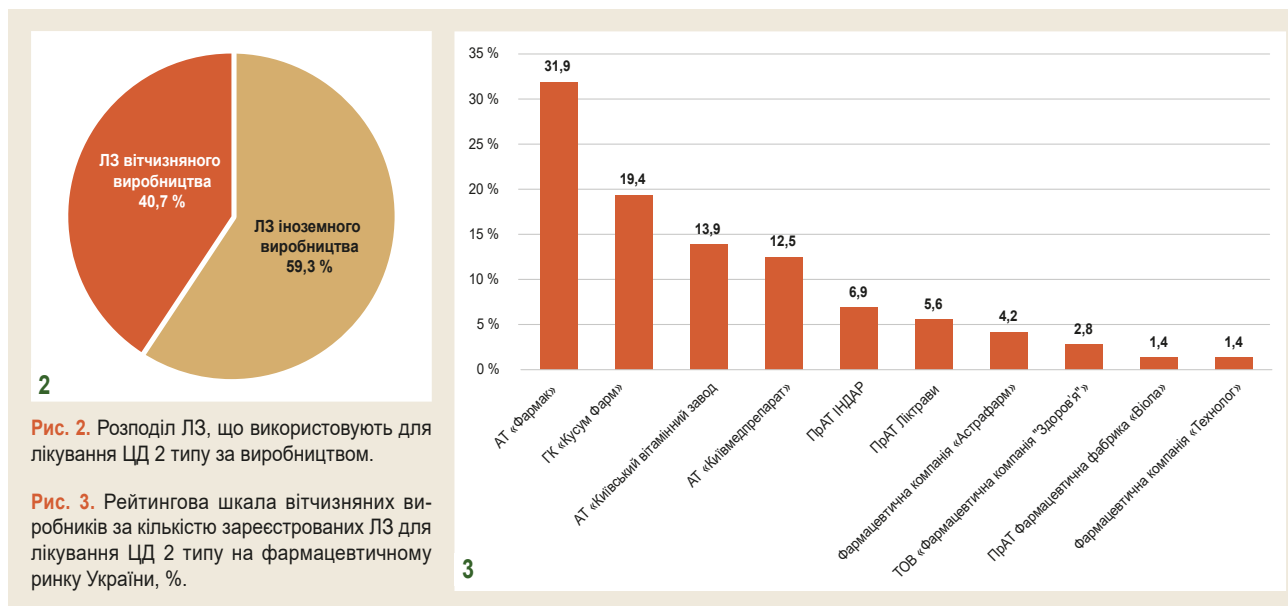
**Таблиця 2.** Асортимент рослинних гіпоглікемічних засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України

Торгова назва	Форма випуску	Склад	Виробник	Середньозважена роздрібна вартість, грн
АРФАЗЕТИН	Збір по 75 г; 100 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20	Чорниці звичайної пагонів, kwasoli звичайної стулок плоди, елеутерокока колючого кореневища і корені, шипшини плоди, хвоща польового трава, звіробою трава, ромашки квіти	ПрАТ «Ліктрави», Україна	34,11 грн (75 г) 30,86 грн (фільтр-пакет)
	Збір по 50 г; 75 г у пачках із внутрішнім пакетом, по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20		ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна	36,74 грн (75 г) 34,78 грн (фільтр-пакет)
КВАСОЛІ СТУЛКИ ПЛОДІВ	Стулки плодів по 50 г; 60 г у пачках із внутрішнім пакетом	Квасолі стулки плодів	ПрАТ «Ліктрави», Україна	
ЧОРНИЦІ ПАГОНИ	Пагони по 75 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20	Чорниці пагонів	ПрАТ «Ліктрави», Україна	28,74 грн (75 г)
				29,20 грн (фільтр-пакет)
САДІФІТ	Збір по 75 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 3,0 г у фільтр-пакеті № 20	Топінамбура бульб; стевиї листя; чорниці пагони; kwasoli стулок плоди; чаю зеленого; м'яти перцевої листя	ПрАТ «Ліктрави», Україна	45,99 грн (75 г)
				44,28 грн (фільтр-пакет)

ти першої лінії для лікування ЦД типу 2, із похідними сульфонілсечовини (гліпізид, гліклазид, глібенкламід, глімепірид) та/або інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4) (ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин), та/або інших гіпоглікемічних препаратів, за винятком інсулінів (дапагліфлозин). Детальніший огляд комбінованих ЛЗ наведений у таблиці 1.

Відзначимо, що більшість ЛЗ для лікування ЦД 2 типу виробляють у вигляді твердих лікарських форм, як-от

таблеток – 96,1 %. ЛЗ для парентерального застосування, що належать до категорії А10BJ «Аналоги глюкозоподібного пептиду-1 (GLP)», та які мають великий потенціал, оскільки здатні стимулювати секрецію інсуліну, одночасно пригнічуючи секрецію глюкагону у відповідь на вживання їжі, становлять 1,1 % досліджуваного асортименту ЛЗ. До цієї категорії належать препарати, що містять ліраглутид 6 мг/мл – ВІКТОЗА та САКСЕНДА у формі розчину для ін'єкцій у шприц-ручці (Novo Nordisk,



Данія). Аналоги глюкозоподібного пептиду-1 – один із найсильніших стимуляторів секреції інсуліну – продукт транскрипції гена глюкагону [8]. Частка ЛРС і рослинних зборів становить 2,8 %, до того ж вони тільки вітчизняного виробництва. Асортимент ЛРС і рослинних зборів, що зареєстровано на вітчизняному фармацевтичному ринку, наведений в таблиці 2.

## Обговорення

Відповідно до даних, наведених у таблиці 2, препарати рослинного походження, що призначені для лікування ЦД 2 типу, зареєстровані на фармацевтичному ринку України в обмеженій кількості та представлені лише двома видами зборів тільки вітчизняного виробництва. Отже, це свідчить про недостатню кількість цих позицій на вітчизняному фармацевтичному ринку та актуальність розширення цього сегмента ринку.

Фармацевтичний ринок ЛЗ для лікування ЦД 2 типу в Україні є імпортозалежним, оскільки частка ЛЗ іноземного виробництва – 59,3 % всього асортименту, водночас ЛЗ вітчизняних виробників становлять тільки 40,7 % асортименту (рис. 2).

Асортимент ЛЗ, що досліджували, на українському ринку представлений препаратами 24 країн світу, з-поміж них лідерами є Індія (14,3 %), ФРН (10,5 %), Франція (7,6 %), Польща (6,6 %), Словенія (5,7 %). Інші країни представлені здебільшого 2–3 позиціями на нашому ринку.

В Україні препарати для лікування ЦД 2 типу, що належать до групи А10В та А10Х, випускають 10 фармацевтичних підприємств різної форми власності. За обсягом виробництва провідні позиції посідають АТ «Фармак» – 31,9 %, Група компаній «Кусум Фарм» – 19,4 %, АТ «Київський вітамінний завод» – 13,9 %, корпорація «Артеріум» (АТ «Київмедпрепарат») – 12,5 %. Продукція інших вітчизняних фармацевтичних виробників – це 22,3 %

ринку (рис. 3). Препарати на основі ЛРС виготовляють тільки ПрАТ «Ліктрави» та ПрАТ Фармацевтична фабрика «Біола» у формі зборів і лікарської сировини.

У квітні 2017 року Уряд розпочав програму «Доступні ліки». Отже, пацієнти, які хворіють на ЦД 2 типу, можуть отримати ліки безоплатно або з незначною доплатою. 11 серпня 2021 року набрав чинності Реєстр лікарських засобів, що підлягають реімбурсації, станом на 05 серпня 2021 року, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 серпня 2021 року № 1705. До реєстру увійшов перелік із 51 ЛЗ для лікування ЦД 2 типу, за такими МНН, як-от: метформін, гліклазид, глібенкламід. Майже половина препаратів, що з 1 жовтня 2021 року підлягають реімбурсації Національною службою охорони здоров'я, – іноземного виробництва. Це свідчить про доступність ЛЗ для пацієнтів. ЛРС і збори не включені у програму «Доступні ліки», але відповідно до середньозваженої роздрібною вартості на ці позиції препаратів у аптеках та їхніх структурних підрозділах (табл. 2) та відповідно до середньої заробітної плати та прожиткового мінімуму в Україні по соціальних і демографічних групах станом на I квартал 2022 року, є прийнятними для населення, що додатково підтверджує актуальність розширення цього сегмента на фармацевтичному ринку України.

## Висновки

1. Здійснили аналіз номенклатурного асортименту ЛЗ, які згідно з АТС класифікації належать до категорії А10 «Антидіабетичні препарати», та описали структуру сегмента. Згідно з аналізом підгруп А10В «Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів» та А10Х «Інші препарати, що застосовуються для лікування цукрового діабету», переважають монопрепарати з групи похідних сульфонілсечовини та групи бігуанідів у вигляді твердих лікарських форм іноземного виробництва.



2. Вивчили асортимент рослинних антидіабетичних засобів і встановили, що їхня частка у структурі фармацевтичного ринку України становить 2,9 %. Сегмент включає ЛЗ у формі ЛРС і зборів тільки вітчизняного виробництва.

3. Проаналізували структуру ринку ЛЗ для лікування ЦД 2 типу щодо виробників і встановили превалювання ЛЗ іноземного виробництва над вітчизняними.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується оптимізація фармацевтичного ринку ЛЗ, що використовують для лікування ЦД 2 типу, за допомогою створення та реєстрації нових ЛЗ на основі рослинної сировини вітчизняного виробництва.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

#### Відомості про авторів:

Савич А. О., канд. фарм. наук, доцент, здобувачка каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0001-6053-7625](https://orcid.org/0000-0001-6053-7625)

Павлюк Б. В., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0003-1276-0114](https://orcid.org/0000-0003-1276-0114)

#### Information about authors:

Savych A. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Pavliuk B. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Савич А. А., канд. фарм. наук, доцент, соискатель каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Павлюк Б. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

#### Список літератури

- [1] Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care*. 2021. Vol. 44, Suppl. 1. P. S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>
- [2] Diabetes atlas / International Diabetes Federation. 10th ed. Brussels : IDF, 2021. URL : <http://www.diabetesatlas.org>
- [3] Атлас : діабет в Україні / Міжнародна Діабетична Федерація. Вип. 1. Київ : Українська діабетична федерація «Діабет і життя», 2021. URL : <https://diabetesatlas.com.ua/ua/pershe-vydannya>
- [4] Статистичні дані ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» // Центр громадського здоров'я України. URL : <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/diabet>
- [5] Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.kiev.ua.11>
- [6] Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL : <https://mozdocs.kiev.ua>
- [7] Компендіум. URL : <http://compen-dium.com.ua>
- [8] Action of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in vivo / E. Bertin, P. Arner, J. Bolinder, E. Hagström-Toft. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001. Vol. 86, Iss. 3. P. 1229-1234. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7330>

#### References

- [1] Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care*, 44(Suppl 1), S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>
- [2] International Diabetes Federation. (2021). *Diabetes Atlas*. 10th edition. Brussels: IDF. <http://www.diabetesatlas.org>
- [3] International Diabetes Federation. (2021). *Atlas: Diabet v Ukraini* [Atlas: Diabetes in Ukraine] (Vol. 1). Ukrainian Diabetes Federation «Diabetes and Life». [in Ukrainian]. <https://diabetesatlas.com.ua/ua/pershe-vydannya>
- [4] Public Health Center of Ukraine. (2021). *Statystychni dani DZ «Tsentry medychnoi statystyky MOZ Ukrainy»* [Statistical data of the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine]. [in Ukrainian]. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/diabet>
- [5] Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State register of medicines of Ukraine]. [in Ukrainian]. <http://www.drz.kiev.ua.11>
- [6] Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy* [Regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine]. [in Ukrainian]. <https://mozdocs.kiev.ua>
- [7] Morion. (2022). *Kompendium* [Compendium]. [in Ukrainian]. <http://compen-dium.com.ua>
- [8] Bertin, E., Arner, P., Bolinder, J., & Hagström-Toft, E. (2001). Action of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in vivo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(3), 1229-1234. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7330>



## Вивчення вподобань споживачів процедур апаратної косметології

В. О. Демченко<sup>ID</sup>\*A,B,F, Н. О. Ткаченко<sup>ID</sup>A,C,D,F, Н. М. Червоненко<sup>ID</sup>C,E, В. О. Демченко<sup>ID</sup>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

Високий попит на апаратні методики серед пацієнтів різних вікових категорій спонукає до вивчення потреб і запитів споживачів різного віку щодо апаратних процедур.

**Мета роботи** – вивчення структури вподобань споживачів апаратних косметологічних послуг і визначення чинників їхньої переваги у групі молодих людей для використання в косметологічних закладах під час формування маркетингової стратегії.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження застосували методи інформаційного пошуку, синтезу, узагальнення, формалізації, анкетування. Як основний матеріал дослідження використовували публікації досліджень вітчизняних і закордонних науковців щодо послуг апаратної косметології, формування споживчих і споживачьких характеристик косметологічних процедур тощо та результати анкетування споживачів.

**Результати.** Опитування споживачів відбувалося за спеціально розробленою анкетною в онлайн-форматі тільки за згодою респондентів із дотриманням конфіденційності. В анкетуванні взяли участь 202 споживачі. Респонденти відповіли на 11 запитань щодо ставлення, інформованості, довіри та частоти використання різних процедур апаратної косметології. Під час ретельного розгляду результатів опитування виявили: у групі «молодь» невелика частка споживачів цих процедур – чоловіки; це спонукає до продовження досліджень щодо міркувань, уподобань тощо саме чоловічого сегмента.

**Висновки.** Результати дослідження дали змогу визначити структуру уподобань споживачів апаратних косметологічних послуг і виявити чинники їхніх переваг у досліджуваній групі. З'ясували пріоритетні інформаційні канали для сегмента «молодь», що мають найвищий ступінь довіри – соціальні мережі та спілкування з лікарем-косметологом. Визначили процедури, якими в майбутньому хотіли б скористатися молоді споживачі. Результати дослідження планується впроваджувати в роботу косметологічних закладів для поліпшення якості обслуговування пацієнтів.

**Ключові слова:** апаратна косметологія, поведінка споживача, маркетингові дослідження.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 86–92**

### A study of preferences of instrumental cosmetology consumers

V. O. Demchenko, N. O. Tkachenko, N. M. Chervonenko, V. O. Demchenko

A high demand for cosmetology among patients of various ages encourages the study of consumers' needs and queries regarding instrumental cosmetology procedures.

**Aim of the work** was to study the structure of consumers' preferences of instrumental cosmetology procedures and to determine the factors of preferences in a group of young people for further use in the work of cosmetology facilities for shaping their marketing strategy.

**Materials and methods.** Methods of information retrieval, synthesis, generalization, formalization, and questioning were used in the study. Research articles by domestic and foreign scientists regarding the instrumental procedures, the formation of consumer characteristic of cosmetology procedures, and the results of a consumer survey were used as the material for the study.

**Results.** The consumers were surveyed using a specially designed online questionnaire, with the respondents' consent and confidentiality compliance. 202 consumers of instrumental procedures took part in the survey. Respondents answered 11 questions regarding their attitude, awareness, trust and frequency of using various cosmetology procedures. A careful examination of the survey results revealed that in the "youth" group, a small part of the segment belongs to men, which encourages further research on reasoning, preferences, etc. of the male segment.

**Conclusions.** The research enabled to study the structure of the consumers' preferences in instrumental cosmetology procedures and to determine the factors of their advantages in the study group. The priority information channels are the most trustworthy for the "youth" segment – social networks and communication with a cosmetologist. The results obtained are planned to be implemented in the work of cosmetology facilities to improve the quality of care and service.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251215>

UDC 615.83/.84.032:611.77]:339.133.021

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251215](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251215)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 86–92

**Key words:** instrumental cosmetology procedures, consumer behavior, marketing research.

\*E-mail: [vict0riya@ukr.net](mailto:vict0riya@ukr.net)

Received: 28.12.2021 // Revised: 14.01.2022 // Accepted: 20.01.2022

**Key words:** instrumental cosmetology procedures, consumer behavior, marketing research.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 86–92**

### Изучение предпочтений потребителей процедур аппаратной косметологии

В. А. Демченко, Н. А. Ткаченко, Н. М. Червоненко, В. О. Демченко

Высокий спрос на аппаратные методики среди пациентов разных возрастных категорий мотивирует к изучению потребностей и запросов потребителей разных возрастов относительно аппаратных процедур.

**Цель работы** – изучение структуры предпочтений потребителей аппаратных косметологических услуг и определение факторов их предпочтения в группе молодых людей для использования в работе косметологических учреждений при формировании их маркетинговой стратегии.

**Материалы и методы.** В ходе исследования применили методы информационного поиска, синтеза, обобщения, формализации, анкетирования. В качестве основного материала исследования использовали публикации исследований отечественных и зарубежных учёных относительно услуг аппаратной косметологии, формирования потребительских характеристик косметологических процедур и результаты анкетирования потребителей.

**Результаты.** Опрос потребителей проходил по специально разработанной анкете в онлайн-формате исключительно с согласия респондентов с соблюдением конфиденциальности. В анкетировании приняли участие 202 потребителя. Респонденты ответили на 11 вопросов, касающихся их отношения, информированности, доверия и частоте использования различных процедур аппаратной косметологии. При тщательном рассмотрении результатов опроса установлено: в группе «молодежь» небольшая часть сегмента – мужчины; это побуждает к дальнейшим исследованиям касательно рассуждений, предпочтений и т. д. именно мужского сегмента.

**Выводы.** Проведённые исследования позволили изучить структуру предпочтений потребителей аппаратных косметологических услуг и определить факторы преимуществ в исследуемой группе. Установлены приоритетные информационные каналы для сегмента «молодежь», имеющие наибольшую степень доверия – социальные сети и общение с врачом-косметологом. Кроме того, определены процедуры, которыми в будущем хотели бы воспользоваться молодые потребители. Полученные результаты планируется внедрять в работу косметологических заведений для улучшения качества обслуживания пациентов.

**Ключевые слова:** аппаратная косметология, поведение потребителя, маркетинговые исследования.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 86–92**

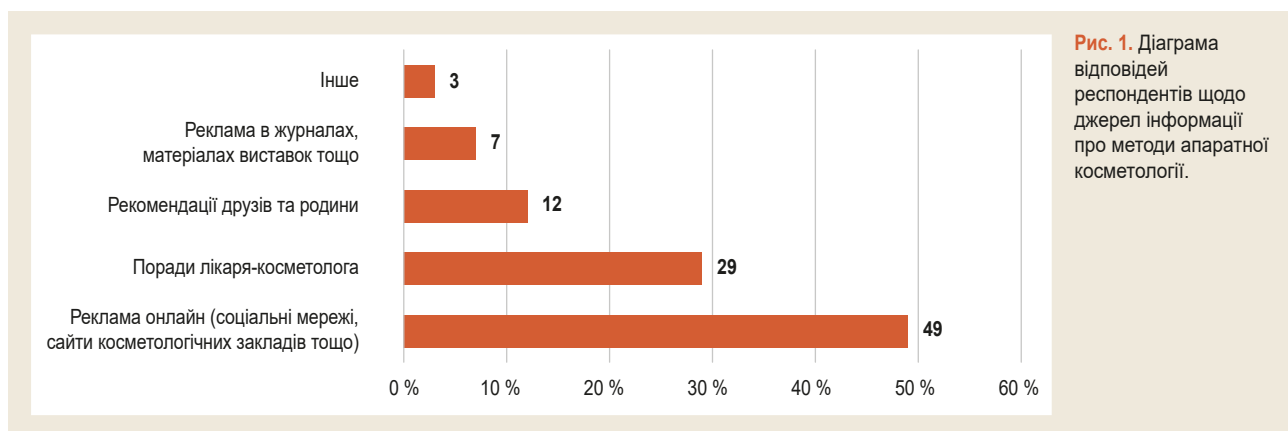
Пацієнт-орієнтована модель медицини, що будується на тривалих взаєминах між лікарем і пацієнтом, сьогодні розширює межі. Взаємини фахівця та пацієнта не обмежуються окремим епізодом захворювання: вони формуються, міцніють, розвиваються у процесі спілкування впродовж тривалого проміжку життя. Ключові принципи пацієнт-орієнтованої моделі – 8 постулатів: повага до цінностей і переконань пацієнта; координація та інтеграція догляду; інформація, комунікація, навчання; фізичний комфорт, зменшення болю; емоційна підтримка, зменшення страху; залучення сім'ї та друзів; безперервність і наступність догляду; своєчасний і безбар'єрний доступ [1]. Ця модель є базовою не тільки для сімейної медицини, але й активно впроваджується у спортивній, естетичній медицині, ерготерапії, фармації тощо [2–4].

Аналізуючи сучасний стан естетичної медицини через призму пацієнт-орієнтованої моделі та характеризуючи основні еволюційні тенденції, можна говорити про бурхливий її розвиток на основі високих технологій, що пов'язані з максимально ефективними методами омолодження з мінімальною агресією. В минуле відходять больові види масажу, тривалі й некомфортні процедури, регулярні ін'єкційні втручання. Все більшої популярності набувають апаратні процедури, ендоскопічні втручання та лазерні техніки з ефектом малого ушкодження. Важливим здобутком є використання методик генної інженерії, регенеративної медицини та наномедицини, і чинником максимального успіху може стати їхнє комплексне застосування [5]. Активно розвиваються нові технології

виробництва фізіотерапевтичного обладнання, методи та методики застосування, створюються нові високоефективні косметичні засоби [6,7]. Лікування, шліфування, омолодження, чистка, лімфодренаж, масаж – таке розмаїття процедур покриває всі теоретично і практично можливі потреби сучасної людини в галузі естетики і здоров'я. Недарма апаратну косметологію (АК) називають альтернативою хірургічній косметології [8–10]. Саме апаратній косметології віддає перевагу молоде покоління.

Високий попит на апаратні методики серед пацієнтів різних вікових категорій, який формується під впливом цілої низки ринкових факторів і залежить здебільшого від уподобань і смаків споживачів, зумовлює актуальність вивчення потреби, запитів споживачів щодо апаратних процедур. Аналіз поведінки споживача як одна зі складових маркетингових досліджень надає продавцю послуг істотні переваги під час ухвалення рішення щодо зміни в номенклатурі виробів і процедур, просуванні нового товару на ринок, вибору цільових сегментів ринку тощо.

Загалом косметологія як сучасна комплексна складова (поєднання естетики, мистецтва, права, медицини, підприємництва, фармації тощо) галузі знань, що перебуває під постійним поглядом науковців. Так, дослідженню окремих питань присвятили свої роботи науковці-фармацевти: вивченням технологічних аспектів косметичних засобів займалися І. І. Баранова, О. Г. Башура [11], В. В. Гладишев [12]; дослідженням цільових сегментів ринку лікувальної косметики – І. В. Бушуєва [13], О. В. Посилкіна [14], Н. О. Ткаченко [15]; правовими



**Рис. 1.** Діаграма відповідей респондентів щодо джерел інформації про методи апаратної косметології.

питаннями обігу косметичних засобів – Р. І. Байцар, Ю. М. Кордіяка [16].

### Мета роботи

Вивчення структури вподобань споживачів апаратних косметологічних послуг і визначення чинників їхньої переваги у групі молодих людей для використання в роботі косметологічних закладів під час формування маркетингової стратегії.

### Матеріали і методи дослідження

Як основний матеріал дослідження використали публікації фундаментальних і прикладних досліджень вітчизняних і закордонних науковців щодо послуг апаратної косметології, тенденцій розвитку апаратної косметології, формування споживчих і споживацьких характеристик косметологічних процедур, лікувальної косметики та нормативно-правові акти, що регламентують діяльність, пов'язану з наданням косметологічних послуг.

Під час дослідження застосували методи інформаційного пошуку, синтезу, узагальнення, формалізації, анкетування.

Для опитування споживачів розробили спеціальну анкету, що складалася з двох частин. Вступна частина дала змогу сформулювати «портрет» сучасного споживача послуг апаратної косметології, оскільки містила запитання щодо статі та віку респондентів. Основна частина включала 11 запитань щодо обізнаності, вподобань споживачів, вибору методів апаратної косметології тощо. Ці питання поділили на дві групи – з множинною відповіддю та з однією відповіддю. Опитування відбувалося в онлайн-форматі (електронна версія, створена за допомогою Google-форм). Інтерв'ю проводили тільки за згодою респондентів, дотримуючись конфіденційності.

### Результати

В анкетуванні взяли участь 202 споживачі процедур АК, 94 % – жінки, 6 % – чоловіки. Визначаючи учасників опитування, перевагу віддавали особам молодого віку (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно переглянула вікові норми: молодого людини вважається особа до 44 років).

Основний віковий сегмент сформували жінки віком від 18–25 років (82 %), жінки віком 25–35 років – 14 %; незначна частка споживачів – респонденти віком 35–45 років і понад 45 років – по 2 %.

Перше запитання основної частини анкети дало змогу встановити джерела інформації, з яких респонденти дізналися про методи АК для коригування естетичних показників зовнішності (рис. 1). Результати відповідей визначили пріоритетний канал інформування споживачів серед молоді – соціальні мережі. Доволі вагомий внесок мають поради лікаря-косметолога.

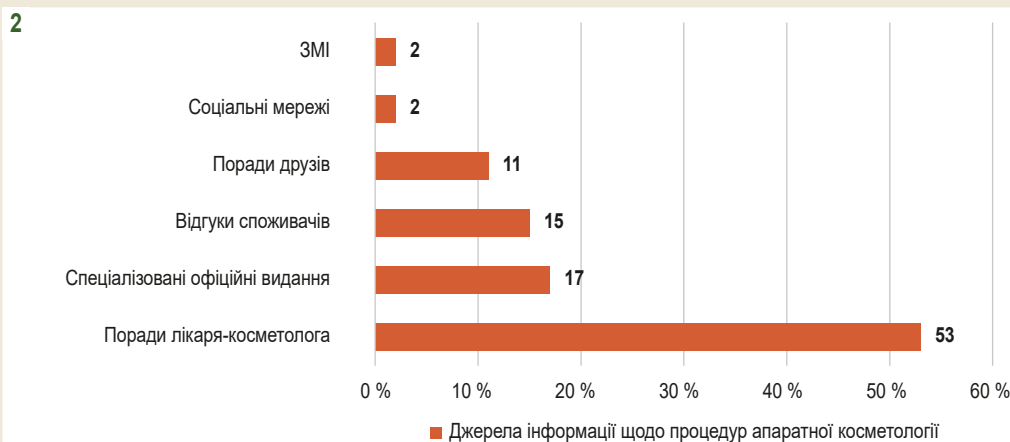
Наступне запитання стосувалося довіри до джерел інформації: яким джерелам Ви довіряєте найбільше? Позитивним фактом є те, що молоді люди під час вибору косметологічної апаратної процедури найбільше довіряють порадам лікарів-косметологів (рис. 2). Це свідчить про виваженість і відповідальний підхід молоді в цьому процесі.

У наступному запитанні респондентам запропонували самостійно зазначити: які саме процедури АК вони хотіли б спробувати для розв'язання естетичних проблем? Відповіді поділили за методами на підставі фізіотерапевтичного діючого фактора (рис. 3). Лідерами стали апаратні методики на основі використання дії лазера – 25 % опитаних віддали їм перевагу. На жаль, апаратні методики на основі використання дії світла мають найменший попит серед молоді – 1 % респондентів. Метод пілінгу, не уточнюючи методик його проведення, обрали 46 респондентів. Тому відповіді цих респондентів не враховували надалі в аналізі. Відзначимо, що з самостійним вибором процедур АК не змогли визначитися 31 % респондентів, 14 % не обрали жодної процедури АК.

На наступному етапі опитування намагалися з'ясувати: як часто респонденти користуються процедурами АК? Виявили, що тільки 38 % опитаних молодих осіб регулярно відвідують косметолога та використовують апаратні процедури. Слід звернути увагу на те, що 80 % анкетованих висловили бажання спробувати процедури АК для поліпшення естетичних показників зовнішності, коли на це буде фінансова можливість.

Серед тих, хто декілька разів скористувався цими процедурами, 7,5 % споживачів роблять це постійно, 48,0 % респондентів дуже рідко звертаються до процедур АК. Далі за періодичністю звертання ланцюг має такий ви-

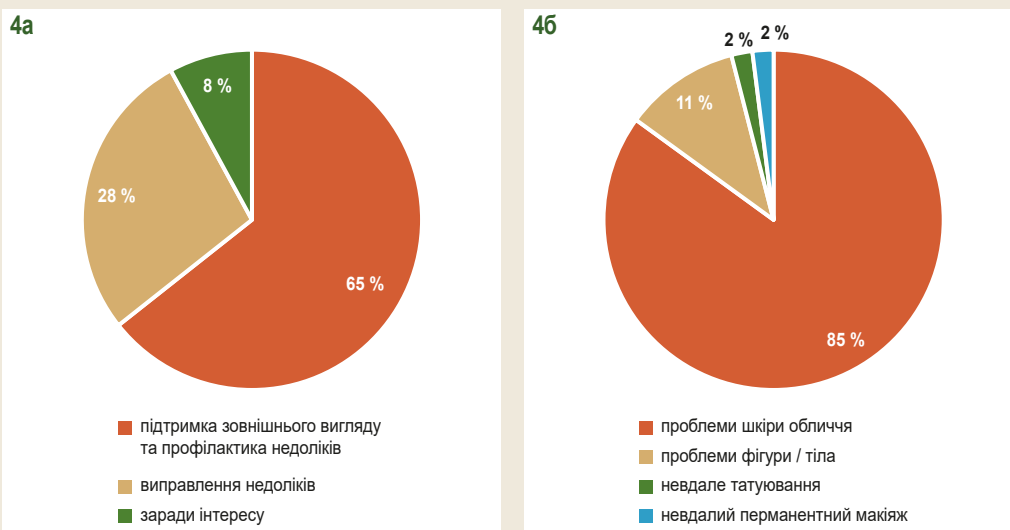




**Рис. 2.** Діаграма розподілу джерел інформації про процедури апаратної косметології, яким найбільше довіряють респонденти.



**Рис. 3.** Діаграма відповідей респондентів щодо методів АК на підставі діючого фактора.



**Рис. 4.** Діаграма відповідей респондентів щодо користування послугами АК:

**а:** мета звернення;

**б:** проблеми, з якими звертаються.

гляд: 1 раз на місяць – 13,0 %; 1 раз на 3 місяці – 7,5 %; 1 раз на 6 місяців – 6,0 %; 1 раз на рік користуються 18,0 % респондентів.

Серед респондентів, які користуються послугами АК, 65 % опитаних ставлять за мету підтримання зовнішнього вигляду та профілактики недоліків, 27 % – виправлення естетичних недоліків. Визначали також, які саме проблеми вирішували споживачі процедур АК (рис. 4).

Наступне питання: яким методам корекції або профілактики проблем шкіри обличчя Ви віддасте перевагу?

Його поставили для визначення процедур АК, що мають найбільший попит у сегменті «проблеми шкіри обличчя». За даними, що наведені на рис. 5, перше місце посіли методи пілінгу (32 %), друге – методи УЗ терапії (13 %), третє – методи вакуум-терапії (9 %).

Таке саме питання стосувалося методів корекції або профілактики проблем фігури (рис. 6). Перевагу у споживачів отримали методи лазерної епіляції та вакуумного або вакуум-роликового масажу, що посіли перше місце.

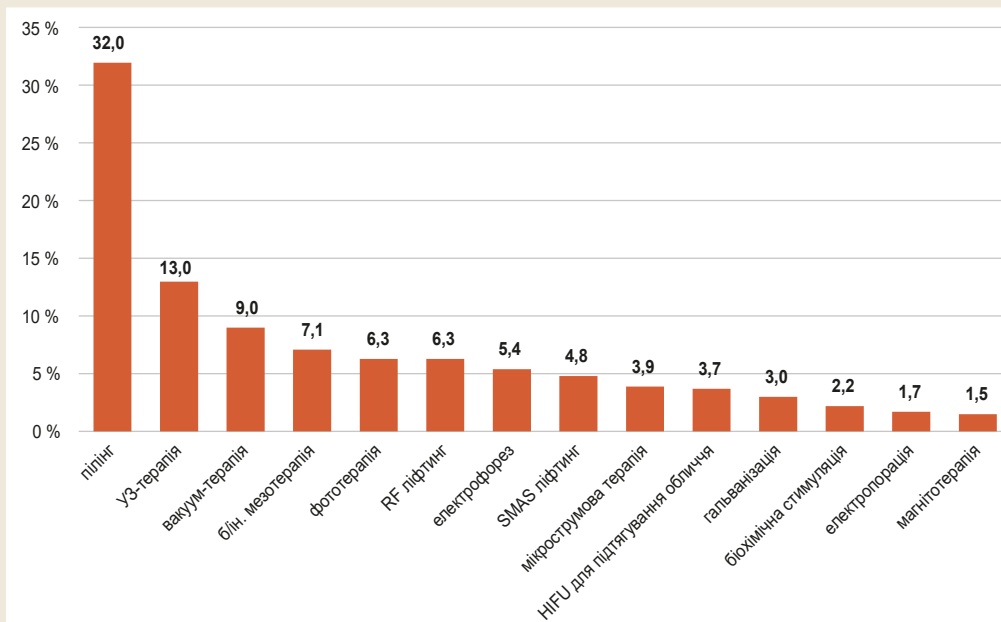


Рис. 5. Діаграма поділу методів корекції/профілактики проблем шкіри обличчя за попитом.

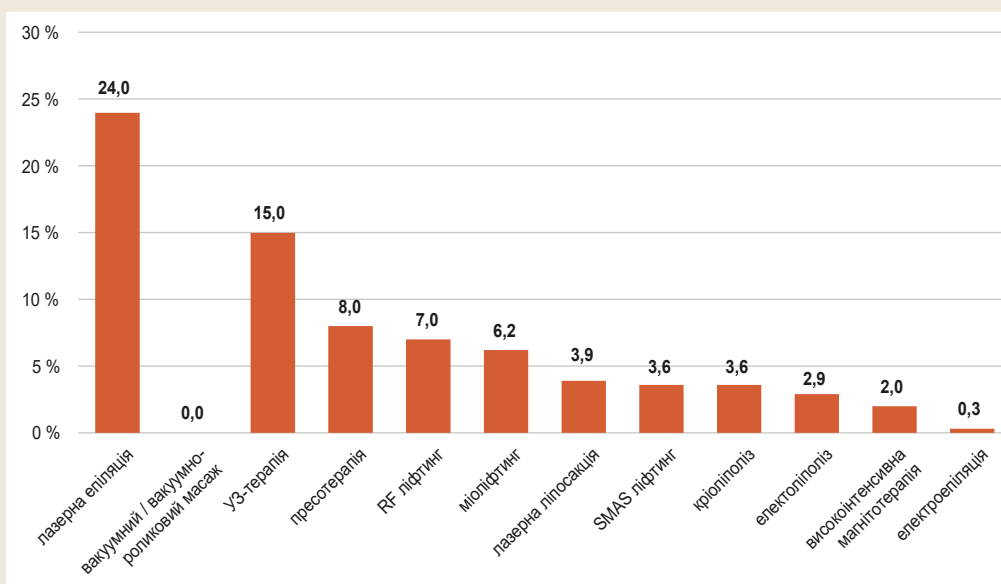


Рис. 6. Діаграма поділу методів корекції/профілактики проблем фігури за попитом.

Останнє запитання: чи виявився обраний Вами метод ефективним? Воно дало змогу споживачам визначити задоволення обраною процедурою. На це запитання 142 респонденти відповіли позитивно – 70 %. Неefективними визначили методи 41 особа (20 %). Не змогли визначитися з відповіддю 10 % респондентів.

### Обговорення

Подібне дослідження вподобань споживачів щодо апаратних косметологічних послуг в Україні здійснили вперше. Під час ретельного розгляду результатів опитування виявили: у групі «молодь» невелика частка споживачів процедур АК – чоловіки; це спонукає до наступних досліджень щодо міркувань, уподобань тощо саме чоловічого сегмента. Ба більше, продовжується вивчення вподобань

споживачів процедур АК в інших вікових категоріях, де попит саме на процедури АК вищий.

Відзначимо, що в міжнародній науковій спільноті поняття «апаратна косметологія» відсутнє. Користуються такими поняттями: «косметологічні послуги (сервіси)», «послуги (сервіси) краси», «засоби естетичної терапії», «обладнання для краси». Загалом вектор іноземних наукових пошуків спрямований передусім на вивчення фармакологічних та економічних аспектів окремих методик апаратної косметології (на основі лазера, мікроголка терапія, пілінги та ін'єкційні методи) [17,18].

Окремо потрібно наголосити на роботах, що присвячені дослідженню перспектив застосування фітозасобів у косметології, зумовленого соціокультурними й історичними особливостями розвитку країн, в яких здійснені дослідження [19].

Тільки незначна кількість наукових доробків пов'язана з встановленням уподобань споживачів у рамках естетичної медицини. Так, останні дослідження з цієї теми стосувалися вивчення вподобань військових щодо використання косметики в Кореї [20], маркетингові аспекти щодо впливу бренду косметологічних салонів на прихильність відвідувачів [21]. Усі ці дослідження пов'язані з пацієнт-орієнтованою моделлю в естетичній медицині, а досліджувані аспекти апаратних, інших косметологічних методів і засобів підтримки краси є складовими споживацької якості, разом формують цілісну картину цінностей і переконань пацієнта, що є підґрунтям до побудови тривалих взаємин «лікар-косметолог – пацієнт» (косметологічний заклад – споживач косметичних послуг).

## Висновки

1. Результати дослідження дали змогу визначити структуру вподобань споживачів апаратних косметологічних послуг і виявити чинники їхніх переваг у досліджуваній групі.

2. З'ясували пріоритетні інформаційні канали для сегмента «молодь», що мають найвищий ступінь довіри – соціальні мережі та спілкування з лікарем-косметологом. Визначили процедури, якими у майбутньому хотіли б скористатися молоді споживачі.

3. Результати дослідження потрібно впроваджувати в роботу косметологічних закладів для поліпшення якості обслуговування пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** У рамках формування маркетингової стратегії косметологічними закладами перспективними є аналогічні дослідження в інших вікових категоріях споживачів апаратних косметологічних процедур, встановлення оптимальних комунікаційних каналів для побудови з ними тривалих взаємин.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках ініціативної науково-дослідної роботи без залучення спеціального фінансування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0001-9117-0467](https://orcid.org/0000-0001-9117-0467)

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

ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Червоненко Н. М., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8126-7898](https://orcid.org/0000-0001-8126-7898)

Демченко В. О., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5142-6296](https://orcid.org/0000-0001-5142-6296)

## Information about authors:

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

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

Chervonenko N. M., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

## Сведения об авторах:

Демченко В. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Н. А., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Червоненко Н. М., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Демченко В. О., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Пацієнт-орієнтована модель // *НСЗУ Національна служба закупок України* : [Facebook]. URL : <https://www.facebook.com/nszu.ukr/photos/a.398047274007029/722411721570581/> (дата звернення : 12.01.2022).
- [2] Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я : Закон України від 03.12.2020 р. №1053-IX. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
- [3] Ошивалова О. О. Пацієнт орієнтований підхід у лікуванні пухлин шкіри. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4(1). С. 232-239.
- [4] Королюк О. Пацієнт-орієнтований підхід у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба. Оновлений алгоритм ESCEO 2019. *Здоров'я України* : мед. газета. 2019. № 18. С. 22-23.
- [5] Естетична медицина в аспекті застосування високих технологій (огляд літератури та власних досліджень) / В. О. Маланчук, І. С. Чекаман, В. І. Степаненко, А. В. Рибачук. *Український медичний часопис*. 2010. № 6. С. 115-123.
- [6] Климишина С., Дедишина Л. Косметология та медицина: завжди поруч. *Фармацевт-практик*. 2019. № 1. С. 16-17.
- [7] Климишина С. О., Циснецька А. В., Рачкевич Л. В. *Фармацевтична косметологія*. Тернопіль : Воля, 2009. 367 с.
- [8] Косметологические услуги: сравнительно-правовой анализ / И. В. Чеховская, Е. А. Мичурин, И. Л. Самсин и др. *Georgian Medical News*. 2019. № 11. С. 165-170.
- [9] Beisel Z. Development of hardware cosmetology in Kazakhstan. *Fundamental and applied researches in practice of leading scientific schools*. 2019. Vol. 31, Iss. 1. P. 23-24.
- [10] Апаратна косметологія – 2020: популярні процедури // *Beauty Service*. <https://kosmetologia.com.ua/ua/novosti/aparatna-kosmetologija-2020-populjarni-protseduri> (дата звернення: 12.01.2022).
- [11] Кран О. С., Башура О. Г., Баранова І. І. Створення комбінованого гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4. С. 33-41.
- [12] Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себореюного дерматиту / В. А. Солодовник, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2. С. 249-253. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207184>
- [13] 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. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123725>
- [14] Посилкіна О. В., Котлярова В. Г., Чечотка О. В. Дослідження характеристик споживачів лікувальної косметики в Україні.

- ScienceRise. Pharmaceutical Science*. 2016. № 4. С. 53-60. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.88012>
- [15] Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В. А. Солодовник, Н. А. Ткаченко, С. А. Гладышева, Фади Ал Зедан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, 1. С. 112-118. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123730>
- [16] Байцар Р. І., Кордіяка Ю. М. Актуальні проблеми та перспективи розвитку косметичної галузі. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Автоматика, вимірювання та керування*. 2015. № 821. С. 44-49.
- [17] Analysis of the effectiveness of chemical peelings in the treatment of acne vulgaris assessed using high-frequency ultrasound-A comparative study / J. Zdrada, W. Odrzywolek, A. Deda et al. *Journal of cosmetic dermatology*. 2021. Vol. 20, Iss. 9. P. 2810-2815. <https://doi.org/10.1111/jocd.13934>
- [18] A Comparison of Efficacy and Safety of Fractional Carbon Dioxide Laser and Fractional Er:YAG Laser for the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum: A Two-Center Randomized Split-Face Controlled Trial / H. Tuan, Y. Chen, S. Yang et al. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2021. Vol. 39, Iss. 2. P. 131-136. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4874>
- [19] A Systematic Review of Antiaging Effects of 23 Traditional Chinese Medicines / L. Wang, X. Zuo, Z. Ouyang et al. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021. Vol. 2021. P. 5591573. <https://doi.org/10.1155/2021/5591573>
- [20] Lee J., Kwon K. H. Skin problems of Korean military personnel changes in the use of cosmetics and differences in preference according to different characteristics: Focused on comparison pre- and post-enlistment. *Health science reports*. 2021. Vol. 14, Iss. 3. P. e368. <https://doi.org/10.1002/hsr2.368>
- [21] Farzana D. G. R. J., Priya R. B. A Study on Consumers' Preference towards Beauty Services in Tiruchirappalli. *International Journal of Management (IJM)*. 2016. Vol. 7, Iss. 2. P. 76-85.
- [12] Solodovnyk, V. A., Hladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Pukhalska, I. O. (2020). Deryvatohrafichne vyvchennia mazi z pirokton olaminom dlia terapii ta profilaktyky seboreinoho dermatytu [Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 249-253. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207184>
- [13] Kileeva, O. P., & Bushueva, 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]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123725>
- [14] Posylkina, O. V., Kotliarova, V. H., & Chechotka, O. V. (2016). Doslidzhennia kharakterystyk spozhyvachiv likuvalnoi kosmetyky v Ukraini [Research of characteristics of consumers of medical cosmetics in Ukraine]. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*, (4), 53-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.88012>
- [15] Solodovnik, V. A., Tkachenko, N. O., Gladysheva, S. A., & Al Zedan, Fadi. (2018). Doslidzhennia rynku zasobiv dlia likuvannia seboreinoho dermatytu volosystoi chastyny holovy [Study of medicines' market for the treatment of seborrheic dermatitis of the pilar part of head]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 112-118. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123730>
- [16] Baitsar, R. I., & Kordiyak, Y. M. (2015). Aktualni problemy ta perspektivy rozvytku kosmetychnoi haluzi [Current problems and prospects for the development of the cosmetics industry]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika". Avtomatyka, vymiriuvannia ta keruvannia*, (821), 44-49. [in Ukrainian].
- [17] Zdrada, J., Odrzywolek, W., Deda, A., Wilczyński, S., & Błońska-Fajrowska, B. (2021). Analysis of the effectiveness of chemical peelings in the treatment of acne vulgaris assessed using high-frequency ultrasound-A comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*, 20(9), 2810-2815. <https://doi.org/10.1111/jocd.13934>
- [18] Tuan, H., Chen, Y., Yang, S., Liu, D., Chen, D., & Zhao, Y. (2021). A Comparison of Efficacy and Safety of Fractional Carbon Dioxide Laser and Fractional Er:YAG Laser for the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum: A Two-Center Randomized Split-Face Controlled Trial. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 39(2), 131-136. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4874>
- [19] Wang, L., Zuo, X., Ouyang, Z., Qiao, P., & Wang, F. (2021). A Systematic Review of Antiaging Effects of 23 Traditional Chinese Medicines. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 5591573. <https://doi.org/10.1155/2021/5591573>
- [20] Lee, J., & Kwon, K. H. (2021). Skin problems of Korean military personnel changes in the use of cosmetics and differences in preference according to different characteristics: Focused on comparison pre- and post-enlistment. *Health science reports*, 4(3), e368. <https://doi.org/10.1002/hsr2.368>
- [21] Farzana, D. G. R. J., & Priya, R. B. (2016) A Study on Consumers' Preference towards Beauty Services in Tiruchirappalli. *International Journal of Management (IJM)*, 7(2), 76-85.





# Клініко-патогенетичні аспекти формування, ранньої діагностики та корекції кардіоренальних порушень при гіпертонічній хворобі на тлі порушень пуринового обміну (огляд літератури)

О. В. Дудко<sup>Ю\*</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – огляд фахових літературних джерел з аналізом сучасного погляду на механізми розвитку ураження нирок, серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ), гіперурикемії та способи їхньої медикаментозної корекції.

**Матеріали та методи.** Здійснили огляд наукової літератури за останні 10 років. З'ясували, що нині високий рівень сечової кислоти (СК) вважають не тільки наслідком погіршення функції нирок, але й одним із чинників ниркового ураження. Роль нирок у патогенезі та розвитку ГХ – предмет дискусії, значення якій додає наявність тривалого латентного періоду ниркової дисфункції. За відомостями фахової наукової літератури, у хворих на ГХ виявлено пряму кореляцію рівня СК із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ). Рання діагностика уражень серця можлива за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії, що є інноваційною технологією дослідження деформації міокарда та дає змогу здійснювати субклінічну діагностику ураження серцевого м'яза. Ця методика інформативна при ГХ, навіть якщо немає гіпертрофії та ДДЛШ.

Наведено сучасні маркери діагностики ушкодження нирок при ГХ, зокрема ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL). За даними фахової літератури, цистатин С – маркер ранньої діагностики серцево-судинних подій і маркер функції клубочків нирок, коли не виявлено збільшення рівня сироваткового креатиніну. Роль цього маркера доведена для багатьох захворювань нирок і серцево-судинної системи.

**Висновки.** Виявлення причинно-наслідкових зв'язків і механізмів розвитку ускладнень у пацієнтів із ГХ і порушенням пуринового обміну потребує продовження вивчення. Тому важливою є рання діагностика структурно-функціональних змін основних органів-мішеней (серця, нирок) і визначення біохімічних маркерів (NGAL, цистатин С) для виявлення порушень їхніх функцій на доклінічному етапі.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, гіперурикемія, NGAL, цистатин С, рання діагностика уражень нирок і серця, лікування, периндоприл, лозартан.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 93–101**

## Clinical and pathogenetic aspects of formation, early diagnosis, and medicated correction of cardiorenal disorders in men with hypertension against the background of purine metabolism disturbance

O. V. Dudko

**Aim:** to review literary sources and analyse the modern view of the mechanisms of development of kidney and heart damage in patients with combination of hypertension (HP) and hyperuricemia and methods of their medicated correction.

**Materials and methods.** A review of the scientific literature for the last 10 years was done. It demonstrates that today high levels of uric acid (UA) are considered not only as a consequence of deteriorating renal function, but also as one of the factors of renal damage. The role of the kidneys in the pathogenesis and development of hypertension is the subject of a lively debate, whose significance is determined by the presence of a long period of latent renal dysfunction. According to the literature, in patients with essential hypertension, a direct correlation was found between the uric acids level and the left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). Early diagnosis of heart lesions is possible using speckle-tracking echocardiography, which is an innovative technology for studying myocardial deformation, allowing subclinical diagnosis of heart muscle lesions. This technique is informative in hypertension even in the absence of hypertrophy and LVDD.

The article also elucidates modern methods for diagnosing kidney damage against the background of hypertension, in particular, lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL). However, the significance of this biomarker in impaired renal function under conditions of hyperuricemia has not been studied. According to the literature, cystatin C is a marker of early diagnosis of cardiovascular events and a marker of renal glomerular function in the absence of an increase in serum creatinine levels. The role of this marker has been proven for many diseases of the kidneys and the cardiovascular system; however, there are no data on their definition as markers of damage to the heart and kidneys in hypertension in conditions of hyperuricemia.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/246775>

UDC 616.12-008.46-06:616.12-008.331.1]-07-08

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.246775](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.246775)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 93–101

**Key words:** hypertension, hyperuricemia, lipocalin-2, cystatin C, early diagnosis, kidney diseases, heart diseases, treatment, perindopril, losartan.

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

Received: 10.11.2021 // Revised: 10.12.2021 // Accepted: 15.12.2021

**Conclusions.** The identification of causal relationships and mechanisms of complications in hypertensive patients with purine metabolism disturbance needs further study. Therefore, early diagnosis of structural and functional changes in the main target organs (in particular, the heart and kidneys) and the determination of biochemical markers (NGAL, cystatin C) to identify their functional disturbances at the preclinical stage are important.

**Key words:** hypertension, hyperuricemia, lipocalin-2, cystatin C, early diagnosis, kidney diseases, heart diseases, treatment, perindopril, losartan.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 93–101**

### Клинико-патогенетические аспекты формирования, ранней диагностики и коррекции кардиоренальных нарушений при гипертонической болезни на фоне нарушений пуринового обмена (обзор литературы)

Е. В. Дудко

**Цель работы** – обзор специализированных литературных источников с анализом современного взгляда на механизмы развития поражения почек, сердца при сочетанном течении гипертонической болезни (ГБ), гиперурикемии и методы их медикаментозной коррекции.

**Материалы и методы.** Проведён обзор научной литературы за последние 10 лет. Показано, что сегодня высокий уровень мочевой кислоты (МК) определяют не только как следствие ухудшения функции почек, но и как один из факторов почечного поражения. Роль почек в патогенезе и развитии ГБ остается предметом дискуссии, значение которой придает наличие длительного периода латентной почечной дисфункции. По данным научной литературы, у больных ГБ установлена прямая корреляция уровня МК с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ). Ранняя диагностика поражений сердца возможна с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, инновационной технологии исследования деформации миокарда, позволяющей проводить субклиническую диагностику поражения сердечной мышцы. Эта методика информативна при ГБ даже при отсутствии гипертрофии и ДДЛЖ.

Представлены современные маркеры диагностики повреждения почек при ГБ, в частности липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). По данным специализированной литературы, цистатин С – маркер ранней диагностики сердечно-сосудистых событий и маркер функции клубочков почек при отсутствии увеличения уровня сывороточного креатинина. Роль этого маркера доказана для многих заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы.

**Выводы.** Определение причинно-следственных связей и механизмов развития осложнений у пациентов с ГБ и нарушением пуринового обмена требует дальнейшего изучения. Поэтому важна ранняя диагностика структурно-функциональных изменений основных органов-мишеней (сердца, почек) и определение биохимических маркеров (NGAL, цистатин С) для выявления нарушений их функции на доклиническом этапе.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, гиперурикемия, NGAL, цистатин С, ранняя диагностика поражений почек и сердца, лечение, периндоприл, лозартан.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 93–101**

Серцево-судинна патологія посідає перше місце серед причин смертності, інвалідності та непрацездатності населення [1]. Хвороби органів кровообігу в Україні у 2021 році становили 276 070 випадків на 100 тисяч (62,82 %) [2].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) – найпоширеніше хронічне захворювання, що призводить до розвитку різноманітних ускладнень із боку серця та судин. У світі постійно збільшується поширеність гіпертензії. Так, у 2015 році її оцінювали в 1,13 млрд випадків, у Центральній і Східній Європі – понад 150 млн [3,4]. Протягом останніх 18 років в Україні поширеність ГХ виросла у 2,3 раза, захворюваність – в 1,9 раза. За підрахунками, кількість хворих-гіпертоніків в Україні до 2025 року збільшиться на 66,0 % [5].

Основні фактори розвитку серцево-судинних захворювань – ГХ, порушення обміну ліпідів і глюкози, тютюнокуріння, ожиріння, недостатня фізична активність, соціальні чинники. Останніми роками чимало уваги приділяють гіперурикемії як незалежному додатковому фактору кардіо-васкулярного ризику. За рекомендаціями EULAR (Європейської антиревматичної ліги), гіперурикемією вважають підвищення сечової кислоти (СК) сироватки крові понад 420 мкмоль/л у чоловіків і понад 360 мкмоль/л у жінок

[6]. Порушення пуринового обміну та подагра не тотожні. Патологічне підвищення СК – доволі поширене явище в популяції, здебільшого безсимптомне, втім у частини хворих розвивається подагра. Чоловіки віком понад 40 років хворіють на подагру частіше порівняно з жінками (7:1) [7]. Сироватковий рівень СК показує баланс між її продукцією та виведенням з організму, що відбувається здебільшого через нирки (75 %), решта виводиться кишечником. Підвищення СК часто спостерігають при хронічній хворобі нирок (ХХН), що є результатом зменшення її екскреції на тлі зниження ренального кровотоку [8].

Безсимптомна гіперурикемія – фактор ризику розвитку подагри, уратної нефропатії та ХХН. Результати дослідження RIUMA показали її роль у прогнозуванні серцево-судинних захворювань і смертності від усіх причин [9]. Дослідження Sephar III підтвердило зв'язок рівня СК із розвитком ГХ і порушенням функції нирок [10]. Метааналіз 18 досліджень за участю 55 607 хворих із середнім періодом спостереження 6 років показав: гіперурикемія збільшує імовірність виникнення ГХ на 40 % (відносний ризик 1,41; 95 % довірчий інтервал, 1,23–1,58) [11]. СК має прямий негативний вплив на гладкі м'язи (стимуляція проліферації гладком'язових клітин судин шляхом активації ростових факторів, вазо-

констрикторних і прозапальних молекул) та ендотелій судин (пригнічення синтезу оксиду азоту (NO), стимулювання оксидативного стресу) [12,13].

Нині високий рівень СК вважають не тільки наслідком погіршення функції нирок, але й одним із чинників ниркового ураження. Результати низки масштабних популяційних досліджень указують на прогностичну роль СК у розвитку та прогресуванні ХХН [8]. Високий показник СК – наслідок зниження ниркової екскреції в пацієнтів із ХХН, а отже може бути чутливим маркером дисфункції нирок [14]. За результатами сучасних досліджень, СК – один із вагомих чинників розвитку та прогресування ГХ.

Підвищений артеріальний тиск (АТ) має несприятливий вплив на різні органи, тим самим збільшуючи ризик інсульту, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, прискорює темп зниження когнітивної та ниркової функцій. Виявлення субклінічного ураження органів-мішеней створює передумови для раннього призначення лікарських засобів, уповільнює процес деструкції ниркового клубочка та запобігає прогресуванню серцево-судинних захворювань [15,16]. Посилення інтересу до порушення нирок при ГХ може бути виправданим, зважаючи на поширеність нефросклерозу як причини розвитку ниркової недостатності, а також те, що виникнення навіть незначних симптомів порушення функції нирок (підвищення вмісту креатиніну, зниження кліренсу креатиніну, поява мікро- та макроальбумінурії) призведе до істотного підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і кардіальної смерті [17].

## Мета роботи

Огляд фахових літературних джерел з аналізом сучасного погляду на механізми розвитку ураження нирок, серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби, гіперурикемії та способи їхньої медикаментозної корекції.

**Патогенетичні механізми та діагностика кардіоренальних порушень.** Маркерами пошкодження нирок вважають мікроальбумінурію, протеїнурію, креатинін сироватки крові та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). При ХХН ці маркери визначають пізню стадію ураження нирок, коли медикаментозна терапія не завжди ефективна, а процес ураження нирок може бути незворотним [18].

Відомо, що вміст креатиніну залежить від впливу різних позаренальних факторів (характер харчування, маса тіла, гендерні, вікові й етнічні відмінності). Альбумінурія належить до так званих скринінгових маркерів, основним недоліком яких є відносно низька специфічність і нездатність показувати динаміку змін.

Загальний недолік формул розрахунку ШКФ – певна неточність при нормальній або незначно зниженій нирковій функції. Саме тому поглибився інтерес до біологічних маркерів, що дають змогу оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [19]. Останніми роками все більше уваги приділяють пошуку біомаркерів гострого та хронічного ураження нирок, що дали б змогу здійснити раннє виявлення

патологічних змін у нирках та визначити їхній характер, диференціювати ураження різних відділів нефрону, вірогідно встановити стадію патологічного процесу. Серед нових маркерів, які активно досліджують, найбільше значення мають молекула пошкодження нирок-1 (КІМ-1), нейтрофільний желатиназ-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18 (ІЛ-18), цистатин С [18].

Цистатин С вважають «золотим стандартом» визначення ниркової функції, а його дослідження в сечі дає змогу оцінити ступінь тубулярних порушень [20]. Цистатин С виробляється з постійною швидкістю, вільно фільтрується, реабсорбується і катаболізується у проксимальних канальцях нефрону. На його рівень не впливають статута і м'язова маса, а тому вважають, що він є точнішим показником функції нирок порівняно з сироватковим креатиніном [21].

У кількох дослідженнях повідомляли, що цистатин С також є незалежним фактором ризику ураження органів-мішеней і серцево-судинних подій у пацієнтів із ГХ. Тому вважають, що моніторинг його рівня важливий для клінічного ведення таких пацієнтів [22].

У дослідженні, здійсненому в Арміському медичному коледжі (Пакистан), показано зв'язок між підвищенням рівня цистатину С у сироватці крові та виникненням повноцінної гіпертензії з розвитком нефропатії. Встановили лінійний зв'язок між підвищенням рівня сироваткового цистатину С, легкими порушеннями функції нирок, високим ризиком серцево-судинних захворювань і смертністю [23]. Останні дослідження показали, що цистатин С не тільки характеризує функцію нирок, але і є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності у хворих і з ХХН, і без неї. З'ясували, що він має зв'язок із маркерами ураження органів-мішеней при ГХ: гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), товщиною комплексу «інтима-медіа» сонних артерій і мікроальбумінурією [24]. Встановили також, що рівень маркера в сироватці крові має сильну кореляцію з індексом маси міокарда лівого шлуночка, доволі високу чутливість (78 %) як предиктор розвитку ГЛШ у пацієнтів із ХХН. Водночас його рівень переважно пов'язаний із концентричним типом ГЛШ [25]. Гіперурикемія спричиняє підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), гіпертрофію клубочкового апарату, розвиток тубулоінтерстиціальних ушкоджень, збільшення канальцевої ішемії та раннє формування ХХН. У пацієнтів із подагрою виявили суттєве збільшення цистатину С, більш виражене при супутній ГХ. Включення цього показника у формулу розрахунку показує тяжчі стадії ХХН порівняно з традиційними методиками розрахунку ШКФ. Отже, цистатин С можна вважати новим раннім маркером доклінічного ураження нирок у хворих на подагру [26].

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, нейтрофільний желатиназ-асоційований ліпокалін) – глікопротеїн, який належить до суперсімейства ліпокалінів, що складається з 20 невеликих секреторних білків [27]. Тривалий час NGAL вважали тільки маркером клінічного гострого пошкодження нирок, але в низці досліджень

показано: він може бути і раннім маркером початку ХХН різного генезу, зокрема при ураженні нирок у результаті ГХ. Є дослідження, що рівень NGAL вищий у хворих на ГХ порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем АТ [28]. Визначення ліпокаліну у крові можна використовувати для оцінювання ниркової функції у хворих на ГХ і, можливо, для прогнозування перебігу гіпертонічної нефропатії [29].

Нині в поняття гіпертонічного серця вже не вкладається тільки наявність ГЛШ. Активно використовують термін «ремоделювання серця», що включає комплекс змін розмірів, форми, структури, біохімічних і функціональних властивостей міокарда під впливом різних факторів, насамперед ГХ. Наявність ГЛШ автоматично дає підстави визначити пацієнта у групу високого ризику кардіоваскулярних ускладнень [30]. Метод ехокардіографії (ЕхоКГ) дає змогу визначити геометрію, сегментарну скоротливість, систолічну та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ), розмір та об'єм лівого передсердя (ЛП), що також пов'язані з підвищенням ризику ускладнень. Ехокардіографічні ознаки ГЛШ – потужний предиктор смерті й у хворих на ГХ, і в загальній популяції, а їхня регресія на тлі антигіпертензивної терапії поліпшує прогноз [31].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) – більш раннє порушення, характерне для багатьох серцево-судинних захворювань. При ГХ порушення наповнення ЛШ можуть виявлятися на ранній стадії, а також часто передують порушенню його систолічної функції [30]. Епідеміологічний зв'язок між ГХ і ДДЛШ підтверджений у низці останніх досліджень. До 50 % пацієнтів із ГХ мають дані про ДДЛШ, що пов'язано з 8–10-разовим збільшенням ризику смерті. Гіпертонія асоціюється з посиленням відкладення колагену, розвитком інтерстиціального фіброзу та порушенням гомеостазу кальцію в міокарді, що може призводити до погіршення ДДЛШ. Подібні процеси відбуваються і в судинах, що спричиняє збільшення їхньої жорсткості, погіршення функції [32].

У пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском ГЛШ – потужний і незалежний предиктор захворюваності та смертності. Втім, багато авторів вважають, що зміни в морфології та функціонуванні ЛП можуть відбуватися ще до появи структурних змін у ЛШ [33]. Високий кров'яний тиск підвищує кінцевий діастолічний тиск ЛШ та індукує ДДЛШ, що згодом підвищує тиск у ЛП і спричиняє навантаження на стінки ЛП. Перевантаження тиском у ЛП викликає патологічні зміни, що зумовлюють структурно-функціональну перебудову [34]. Порушення функції ЛП часто реєструють у пацієнтів із середньою та тяжкою формою гіпертонії. Встановлено, що об'єм ЛП є маркером ДДЛШ. Ця зміна – фактор ризику виникнення фібриляції передсердь (ФП), згідно з Фремінгемським дослідженням, яке показало: збільшення розміру ЛП на 5 мм призвело до збільшення випадків ФП на 39 % [35].

У хворих на ГХ виявили пряму кореляцію рівня СК зі станом ДДЛШ. Рівень СК вірогідно вищий у пацієнтів

із ДДЛШ порівняно з пацієнтами, в яких функція розслаблення збережена; найвищий рівень СК визначили у групі хворих із псевдонормальним типом ДДЛШ [36].

**Методи корекції кардіоренальних порушень при гіпертонічній хворобі на тлі порушень пуринового обміну.** Антигіпертензивна терапія призводить до зниження АТ і смертності від серцево-судинних захворювань, запобігає розвитку ХХН. Так, зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. і зниження діастолічного АТ (ДАТ) на 5 мм рт. ст. асоціюються зі зменшенням ризику серцево-судинної системи (на ~20 %), загальної смертності (на 10–15 %), інсультів (на ~35 %), коронарних подій (на ~20 %) і серцевої недостатності (на ~40 %) [5].

Розрізняють п'ять класів антигіпертензивних препаратів першої лінії. Говорячи про критерії вибору, необхідно зважати на субклінічне ураження органів-мішеней або супутні клінічні стани в конкретного пацієнта. Нині лікування пацієнтів із ГХ ґрунтується саме на препаратах, що блокують РААС, і блокаторах кальцієвих каналів (БКК) [37]. ГХ виявляють у 36–41 % хворих на подагру, а в пацієнтів із метаболічним синдромом її частота може становити 80 %. Немедикаментозні заходи передбачають дотримання дієти з обмеженням продуктів, що містять пурини. Терапія подагри включає препарати, що сприяють зниженню рівня уратів, оскільки досягнення ремісії захворювання і зниження рівня СК може супроводжуватися зниженням і стабілізацією АТ. Препаратами вибору для пацієнтів із поєднанням подагри й ГХ є метаболічно нейтральні БКК та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), що не впливають на рівень гіперурикемії, а також представник блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) лозартан [38].

За сучасними уявленнями, активація РААС відіграє найважливішу роль у регуляції АТ. Ангіотензин II (АТ II) як ключовий ефекторний гормон РААС через вазоконстрикцію, збільшення післянавантаження ЛШ, затримку натрію та води підвищує АТ. Довгострокові ефекти підвищення рівня АТ II, особливо у тканинах, призводять до серцевого й судинного ремоделювання, ураження нирок, що через органи порушення спричиняють зростання ризику серцево-судинних захворювань і ниркової недостатності [39]. Тому в кардіологічній практиці широко застосовують антигіпертензивні препарати – ІАПФ та БРА II 1 типу. Показано, що застосування ІАПФ як монотерапії дає змогу досягти цільового рівня АТ у 40–60 % осіб із м'якою або помірною ГХ у поєднанні з регресом гіпертрофії міокарда.

У низці досліджень отримали дані, що свідчать: ІАПФ характеризуються багатогранною активністю, а їхні кардіопротекторні властивості не обмежуються антигіпертензивною дією. У пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком без ГХ (SOLVD, HOPE, EUROPA) застосування ІАПФ супроводжувалося статистично значущим зменшенням смертності від серцево-судинних причин (інфаркту міокарда, інсульту). Дані підтверджують неповну залежність кардіопротекторного ефекту ІАПФ від їхньої антигіпертензивної дії. Ця група пре-



паратів сприяє також нормалізації перфузійного тиску в ниркових судинах, екскреції натрію та води, запобігає розвитку й прогресуванню протеїнурії. Частково дія пов'язана із запобіганням деградації брадикініну, що супроводжується збільшенням продукції оксиду азоту, простагліцину та простагландину E<sub>2</sub>. Ці ефекти визначають вазодилататорну, антитромботичну, антиатерогенну й антипроліферативну дію ІАПФ [40].

Актуальною проблемою є вибір патогенетично обґрунтованої, безпечної гіпотензивної терапії у хворих на подагру. Відомо, що деякі антигіпертензивні препарати можуть призводити до зростання рівня уратів у сироватці крові, а отже підвищувати ризик розвитку подагри. ІАПФ збільшують ниркову екскрецію СК шляхом зниження реабсорбції у проксимальних канальцях [41].

Результати більшості сучасних метааналізів показують абсолютно зіставну ефективність ІАПФ і БРА II щодо зниження частоти розвитку різних серцево-судинних ускладнень, зокрема летальних [42]. Клінічні ефекти БРА II проявляються функціональними змінами: системною вазодилатацією, зниженням загального периферичного судинного опору, діуретичного ефекту, впливом на судини (поліпшення ендотеліальної функції та системи антиоксидантного захисту, ремоделювання ЛШ і судин, зниження концентрації СК) [43]. Лозартан завдяки особливостям молекулярної будови змінює реабсорбцію уратів у проксимальних канальцях нирок, знижує рівень СК у сироватці крові, збільшуючи її екскрецію. Препарат викликає помірне підвищення екскреції СК, що не спричиняє розвиток суглобового синдрому при подагрі, збільшує рН сечі, запобігаючи випадінню СК в осад і розвитку нефролітіазу. Особливої важливості урикозуричні властивості лозартану набувають у лікуванні пацієнтів із ГХ і подагрою [44]. Лозартан знижує рівень СК у монотерапії [45], а при поєднаному призначенні з амлодипіном цей ефект посилюється [46].

Специфічне місце серед БКК належить амлодипіну, представнику III покоління, що характеризується найбільш тривалими антигіпертензивною та антиішемічною діями, успішно пройшов всебічне вивчення з позицій доказової медицини в різних клінічних дослідженнях [47].

В основі антигіпертензивної дії всіх БКК – здатність викликати виражену артеріальну вазодилатацію в результаті інактивації потенціал-залежних кальцієвих каналів судинної стінки. Амлодипін блокує надходження іонів кальцію через клітинну мембрану в серцевий і гладкі м'язи. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну пояснюється прямим розслаблювальним впливом на гладкі м'язи судин, що призводить до зниження загального периферичного судинного опору. При тривалому застосуванні амлодипіну відбувається зворотний розвиток ГЛШ, і за здатністю викликати регресію ГЛШ він не поступається діуретикам та ІАПФ. Доведено також, що амлодипін не має негативного впливу на ліпідний, пуриновий і вуглеводний обміни; це особливо важливо під час лікування хворих на ГХ, адже багато з них мають його порушення [48]. Застосування БКК призводить до

зниження ризику виникнення подагри, що пов'язано з їхнім впливом на функцію нирок, збільшенням екскреції СК, зростанням ШКФ, а отже швидкості кліренсу СК і креатиніну [49].

Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматології з лікування подагри 2020 року, препаратом першої лінії для корекції метаболічних порушень, пов'язаних із порушенням пуринового обміну, є алопуринол [50].

Коригувати рівень СК у хворих із високим ризиком розвитку серцево-судинних подій необхідно навіть при безсимптомній гіперурикемії. Алопуринол – неселективний інгібітор ксантиноксидази, що пригнічує синтез СК залежно від дози. Його вважають одним із найефективніших препаратів, що зменшують концентрацію уратів у сироватці крові, має захисний вплив на серцево-судинну систему [51,52]. У дослідженнях доведено: призначення препарату пов'язане зі зниженням загального рівня смертності [51,53] та сприяє істотному зниженню САТ у пацієнтів, які отримували гіпотензивні препарати, а також у нелікованих. Гіпотензивний ефект можна пояснити позитивним впливом препарату на жорсткість артерій, а отже зниження серцево-судинних ускладнень [51,54]. Алопуринол також має незалежний від АТ і СК вплив на судинну мережу, включаючи регрес ГЛШ і поліпшення ендотеліальної функції. Ці ефекти пов'язані зі зниженням окислювального стресу, викликаного активністю ксантиноксидази [55]. Ксантиноксидаза – джерело активних форм кисню в серцево-судинній системі та нирках. Її активація спричиняє окислювальний стрес і асоційоване з ним ушкодження судин, що важливо в патофізіології гіпертонії [56]. Лікування алопуринолом пов'язане також зі зниженням ризику інсульту, серцевих подій у пацієнтів віком понад 65 років із ГХ [57].

## Висновки

1. Останніми роками активно вивчають роль гіперурикемії в розвитку та прогресуванні змін із боку серцево-судинної системи та функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу. Однак результати таких досліджень мають суперечливий характер.

2. Необхідні додаткові дослідження для виявлення причинно-наслідкових зв'язків і механізмів розвитку супутніх захворювань під час порушення пуринового обміну.

3. Виявлення маркерів ранньої діагностики ураження міокарда та нирок, антигіпертензивна терапія метаболічно нейтральними препаратами сприятимуть профілактиці ускладнень і покращенню прогнозу у хворих на гіпертонічну хворобу під час порушення пуринового обміну.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про автора:

Дудко О. В., аспірантка каф. сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0367-6300](https://orcid.org/0000-0002-0367-6300)

## Information about author:

Dudko O. V., PhD Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Дудко Е. В., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Дод. 3. С. 5-14.
- [2] Державна служба статистики України. URL : [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua)
- [3] Загородний М. І. Клінічні основи артеріальної гіпертензії: фармакотерапевтичний аспект. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 2. С. 296-34.
- [4] Теренда Н. О. Основні тенденції загальної та первинної захворюваності на гіпертонічну хворобу в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 4. С. 39-43.
- [5] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [6] 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020. Vol. 79, Iss. 1. P. 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [7] Корж О. М., Краснокутський С. В. Подагра: клініка, діагностика та лікування. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015. № 1. С. 40-47.
- [8] Міщенко Л. А. Гіперурикемія й артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок? *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5. С. 55-60. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.5.49.2016.83865>
- [9] Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension, The PIUMA Study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi et al. *Hypertension*. 2000. Vol. 36, Iss. 6. P. 1072-1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
- [10] Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey / R. Buzas, O. F. Tautu, M. Dorobantu et al. *PloS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 7. e0199865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199865>
- [11] Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis / P. C. Grayson, S. Y. Kim, M. LaValley, H. K. Choi. *Arthritis care & research*. 2011. Vol. 63, Iss. 1. P. 102-110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
- [12] Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R. J. Johnson, D. H. Kang, D. Feig et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 41, Iss. 6. P. 1183-1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
- [13] Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans / T. S. Perlstein, O. Gumieniak, P. N. Hopkins et al. *Kidney international*. 2004. Vol. 66, Iss. 4. P. 1465-1470. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x>
- [14] Головач І. Ю., Егудина Е. Д., Ханюков А. А. Подагра, кардіоваскулярні ризики і серцево-судинні захворювання: кристалічна нерозбериха. *Артеріальна гіпертензія*. 2019. № 2. С. 5-19. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750>
- [15] Ofori S. N., Odiya, O. J. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vascular health and risk management*. 2014. Vol. 10. P. 253-261. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S61363>
- [16] Хімюм Л. В., Тимошук Л. С. Сучасні погляди на діагностику ураження нирок у хворих з артеріальною гіпертензією з метою ранньої профілактики. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. № 3. С. 12-16.
- [17] Іванкова А. В., Іванова Є. І. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. № 4. С. 64-67.
- [18] Корюк О. Гіпертрофія лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії: сучасні уявлення та діагностично-лікувальний підхід. *Здоров'я України*. 2018. № 23. С. 21-22.
- [19] Нюшко Т. Ю. Структурно-функціональні зміни лівого шлуночка та судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від типу добового профілю артеріального тиску. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т. 19, № 2. С. 379-385.
- [20] Ingle V. V. Study of diastolic dysfunction in essential hypertension patients in relation to age and duration of treatment. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017. Vol. 4, Iss. 5. P. 1447-1450. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20174301>
- [21] Sáez G. C., González H. R., López D. G. Afectación atrial izquierda en pacientes con hipertensión arterial no complicados. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2019. Vol. 25, Iss. 3. P. 273-285.
- [22] Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension / E. Tenekecioglu, F. V. Agca, O. A. Ozluk et al. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014. Vol. 102, Iss. 3. P. 253-262. <https://doi.org/10.5935/abc.20140009>
- [23] Ztati M., Bendriss L., Elkhatouri A. Left atrium function assessment in hypertensive patients. *International Journal of Advanced Research*. 2017. Vol. 5. P. 963-967. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4804>
- [24] Гребеник М. В., Коцюба О. І. Особливості корекції діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з гіперурикемією. *Ліки України*. 2016. № 3. С. 62-65. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3\(199\).203676](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3(199).203676)
- [25] Гоженко А. І., Ковалевська Л. А., Телятников О. В. У пошуках універсального біомаркера гострого ушкодження нирок при гострому коронарному синдромі (огляд літератури). *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2015. № 4. С. 33-44.
- [26] Крайдашенко О. В., Долінна М. О. Цистатин С сироватки крові як маркер гломерулярного ураження нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит зі збереженою функцією нирок. *Запорожський медичний журнал*. 2015. № 3. С. 29-33.
- [27] Шулькіна С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2017. Т. 23, № 6. С. 552-560. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560>
- [28] Fernando S., Polkinghorne K. R. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *Jornal brasileiro de nefrologia*. 2020. Vol. 42, Iss. 1. P. 6-7. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240>
- [29] Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients / J. Han, Y. Gao, Q. Guo et al. *BMJ open*. 2016. Vol. 6, Iss. 9, e011166. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011166>
- [30] Колесник М. Ю. Цистатин С як маркер ремоделювання міокарда в чоловіків з артеріальною гіпертензією без хронічної хвороби нирок. *Серце і судини*. 2015. № 3. С. 73-79.
- [31] Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy / U. Wali, M. M. Hussain, N. Wali et al. *JPMa. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019. Vol. 69, Iss. 3. P. 313-316.
- [32] Цистатин С – новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек / М. П. Васильева, Т. Е. Руденко, И. М. Кутырина, Н. И. Соломахина. *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87, № 6. С. 17-22. <https://doi.org/10.17513/spno.29538>
- [33] Кушнаренко Н. Н., Медведєва Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой. *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 1. С. 75-82. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-2-1-75-82>
- [34] Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Протасевич П. П. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (новые критерии оценки почечного повреждения). Часть 2. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016. № 3. С. 6-11.
- [35] Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых / С. А. Миронова, Ю. С. Юдина, М. В. Ионов и др. *Артериальная гипертензия*. 2018. Т. 21, № 2. С. 223-236. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236>
- [36] Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014. № 4. С. 125-130.
- [37] Міщенко Л. А. Комбінована антигіпертензивна терапія: критерії вибору препаратів. *Український медичний часопис*. 2018. № 2. С. 1-5.
- [38] Бенца Т. М. Обґрунтування вибору антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією. *Ліки України*. 2020. № 6-7. С. 19-23. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7\(242-3\).212667](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7(242-3).212667)
- [39] Мерецький В. М. Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 1. С. 98-101.
- [40] Залевська Т. Д. Плейотропні ефекти препаратів, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи, їх значення для клінічної практики. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 3. С. 73-78.

- [41] Камбачокова З. А., Арамисова Р. М. Трудности ведения пациентов с подагрой на фоне коморбидных состояний. *Трудный пациент*. 2018. Т. 16, № 6. С. 46-52.
- [42] Іванов В. П. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці. *Український медичний часопис*. 2013. № 1. С. 97-101.
- [43] Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension? *Reumatologia*. 2018. Vol. 56, Iss. 2. P. 106-110. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.75522>
- [44] Трисветова Е. Л. Лозартан в лечении артериальной гипертензии и коморбидности: достижение нескольких целей. *Медицинские новости*. 2014. № 8. С. 20-24.
- [45] Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study / S. Ueno, T. Hamada, S. Taniguchi et al. *Drug research*. 2016. Vol. 66, Iss. 12. P. 628-632. <https://doi.org/10.1055/s-0042-113183>
- [46] The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoiegggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen et al. *Kidney international*. 2004. Vol. 65, Iss. 3. P. 1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>
- [47] Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes / H. Fares, J. J. DiNicolantonio, J. H. O'Keefe, C. J. Lavie. *Open heart*. 2016. Vol. 3, Iss. 2. P. 1-7. <https://doi.org/10.1136/openhr-2016-000473>
- [48] Косарев В. В., Бабанов С. А. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция. *Кардиосоветы*. 2013. № 4. С. 16-22.
- [49] Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H. K. Choi, L. C. Soriano, Y. Zhang, L. A. Rodríguez. *BMJ*. 2012. Vol. 344. d8190. <https://doi.org/10.1136/bmj.d8190>
- [50] American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls et al. *Arthritis care & research*. 2020. Vol. 72, Iss. 6. P. 744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- [51] Ханюков О. О., Єлудіна Є. Д., Калашникова О. С. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з гіперурікемією: основи патогенезу, клінічне значення, діагностика, підходи до лікування. *Артеріальна гіпертензія*. 2018. № 3. С. 37-49. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.3.59.2018.139904>
- [52] Allopurinol for chronic gout / R. Seth, A. S. Kydd, R. Buchbinder et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014. Iss. 10. CD006077. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006077.pub3>
- [53] Allopurinol initiation and all cause mortality in the general population / M. Dubreuil, Y. Zhu, Y. Zhang et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015. Vol. 74, Iss. 7. P. 1368-1372. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269>
- [54] Allopurinol to influence blood pressure in hypertension patients: systematic review and meta-analysis / J. D. Zhao, P. S. Dong, J. J. Jia et al. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2018. Vol. 11, Iss. 3. P. 1390-1400.
- [55] Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / M. P. Kao, D. S. Ang, S. J. Gandy et al. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011. Vol. 22, Iss. 7. P. 1382-1389. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111185>
- [56] Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease / U. Landmesser, S. Spiekermann, C. Preuss et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007. Vol. 27, Iss. 4. P. 943-948. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258415.32883.bf>
- [57] Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension / R. L. Maclsaac, J. Salatzki, P. Higgins et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 67, Iss. 3. P. 535-540. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344>
- pharmacotherapeutic aspect]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (2), 29-34. [in Ukrainian].
- [4] Terenda, N. O. (2015). Osnovni tendentsii zahalnoi ta pervynnoi zakhvoriuvannosti na hipertonichnu khvorobu v Ukraini [Main trends of general and primary morbidity for hypertension in Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, (4), 39-43. [in Ukrainian].
- [5] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [6] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda, J., Coyfish, M., Guillo, S., Jansen, T., Janssens, H., Lioté, F., Mallen, C. D., Nuki, G., Perez-Ruiz, F., Pimentao, J., Punzi, L., Pywell, A., So, A. K., Tausche, A. K., Uhlig, T., ... Bardin, T. (2020). 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1), 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [7] Korzh, O. M., & Krasnokutskiy, S. V. Podagra: klinika, diahnozyka ta likuvannia [Gout: clinics, diagnostics and treatment]. *Skhidnoievropaisky zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*, (1), 40-47. [in Ukrainian].
- [8] Mishchenko, L. A. (2016). Giperurikemiia y arterialna gipertenziia – chy isnuie zv'iazok? [Hyperuricemia and Arterial Hypertension – is There a Correlation?]. *Arterial'naya gipertenziya*, (5), 55-60. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.5.49.2016.83865>
- [9] Verdecchia, P., Schillaci, G., Reboldi, G., Santeusano, F., Porcellati, C., & Brunetti, P. (2000). Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*, 36(6), 1072-1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
- [10] Buzas, R., Tautu, O. F., Dorobantu, M., Ivan, V., & Ligezan, D. (2018). Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey. *PLoS one*, 13(7), e0199865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199865>
- [11] Grayson, P. C., Kim, S. Y., LaValley, M., & Choi, H. K. (2011). Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*, 63(1), 102-110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
- [12] Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., Tuttle, K. R., Rodriguez-Iturbe, B., Herrera-Acosta, J., & Mazzali, M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*, 41(6), 1183-1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
- [13] Perlstein, T. S., Gumieniak, O., Hopkins, P. N., Murphey, L. J., Brown, N. J., Williams, G. H., Hollenberg, N. K., & Fisher, N. D. (2004). Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney international*, 66(4), 1465-1470. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x>
- [14] Golovach, I. Yu., Yehudina, Ye. D., & Khaniukov, O. O. (2019). Podagra, kardiovaskulyarnye riski i serdechno-sosudistye zabolevaniya: kristallicheskaya nerazberikha [Gout, cardiovascular risks and cardiovascular diseases: crystal confusion]. *Arterialna hipertenziia*, (2), 5-19. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750>
- [15] Ofori, S. N., & Odia, O. J. (2014). Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vascular health and risk management*, 10, 253-261. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S61363>
- [16] Khimion, L. V. & Timoshchuk, L. S. (2017). Suchasni pohliady na diahnozyku urazhennia nyrok u khvorykh z arterialnoiu hipertenzieiu z metoiu rannoï profilaktyky [The modern views to diagnosis of kidney damage in patients with arterial hypertension for early prevention]. *Український журнал нефрології та діалізу*, (3), 12-16. [in Ukrainian].
- [17] Ivankova, A. V. & Ivanova, E. I. (2017). Stan funktsii nyrok u khvorykh na hipertonichnu khvorobu z riznymy formamy ekstrasytolii [Nursing Function Condition in Patients with Hypertonic Disease Including Different Forms of Extrastololy]. *Український журнал медыцны, біології та спорту*, (4), 64-67. [in Ukrainian].
- [18] Koroliuk, O. (2018). Hipertrofiia livoho shlunochka pry arterialnii hipertenzii: suchasni uaviennia ta diahnozychno-likovalnyi pidkhid [Left ventricular hypertrophy in hypertension: modern ideas and diagnostic and therapeutic approach]. *Zdorovia Ukrainy*, (23), 21-22. [in Ukrainian].
- [19] Nyushko, T. Yu. (2015). Strukturno-funktsionalni zminy livoho shlunochka ta sudyn u khvorykh na hipertonichnu khvorobu II stadii

## References

- [1] Kovalenko, V. M. & Dorogoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medychno-sotsialne znachennia ta stratehiia rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social value and strategy of cardiology in Ukraine]. *Український кардіологічний журнал*, (Suppl 3), 5-14. [in Ukrainian].
- [2] *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy* [State Statistics Service of Ukraine]. <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- [3] Zahorodnyi, M. I. (2017). Klinichni osnovy arterialnoi hipertenzii: farmakoterapevtychnyi aspekt [Clinical bases of arterial hypertension:



- v залеzhnosti vid typu dobovoho profilu arterialnogo tysku [Structural and functional changes of the left ventricle and vessels in the patients with essential hypertension of the 2nd stage depending on the type of the daily profile of arterial pressure]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 19(2), 379-385. [in Ukrainian].
- [20] Ingle, V. V. (2017). Study of diastolic dysfunction in essential hypertension patients in relation to age and duration of treatment. *International Journal of Advances in Medicine*, 4(5), 1447-1450. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20174301>
- [21] Sáez, G. C., González, H. R., & López, D. G. (2019). Afectación atrial izquierda en pacientes con hipertensión arterial no complicados. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 25(3), 273-285.
- [22] Tenekcioglu, E., Agca, F. V., Ozluk, O. A., Karaagac, K., Demir, S., Peker, T., Kuzeytemiz, M., Senturk, M., & Yilmaz, M. (2014). Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 102(3), 253-262. <https://doi.org/10.5935/abc.20140009>
- [23] Ztati, M., Bendriss, L., & Elkhatouri, A. (2017). Left atrium function assessment in hypertensive patients. *International Journal of Advanced Research*, 5, 963-967. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4804>
- [24] Hrebenyk, M. V., & Kotsyuba, O. I. (2016). Correction particularities of left ventricular diastolic dysfunction in patients with essential arterial hypertension with hyperuricemia. *Liky Ukrainy*, (3), 62-65. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3\(199\).203676](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3(199).203676)
- [25] Gozhenko, A. I., Kovalevskaya, L. A., & Telyatnikov, O. V. (2015). U poshukakh universalnogo biomarkeru hostroho ushkozhdzhennia nyrok pry hostromu koronarному syndromi (ohliad literatury) [In search of universal biomarkers of acute kidney damage in acute coronary syndromes]. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny: navkolnyshnie seredovyshe; profesiine zdorovia; patolohiia*, (4), 33-44. [in Ukrainian].
- [26] Kraydashenko, O. V., & Dolinna, M. A. (2015). Tsystatyn S syrovatky krovi yak marker hlomerularnogo urazhennia nyrok u khvorykh na khronichnyi hlomerulonefryt z zberezheniou funktsiieiu nyrok [Serum cystatin C as a marker of glomerular kidney damage in patients with chronic glomerulonephritis with saved renal function]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 29-33. [in Ukrainian].
- [27] Shulkina, S. G. & Smirnova, E. N. (2017). Diagnosticheskoe znachenie tsistatina S i kollagena IV tipa u bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ozhireniem [Diagnostic value of cystatin c and collagen type IV in patients with hypertension and obesity]. *Arterial'naya gipertenziya*, 23(6), 552-560. [in Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560>
- [28] Fernando, S., & Polkinghorne, K. R. (2020). Cystatin C: not just a marker of kidney function. *Jornal brasileiro de nefrologia*, 42(1), 6-7. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240>
- [29] Han, J., Gao, Y., Guo, Q., Su, D., Yan, B., Peng, L., Du, Y., Li, K., & Wang, G. (2016). Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients. *BMJ open*, 6(9), e011166. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011166>
- [30] Kolesnyk, M. Yu. (2015). Tsystatyn C yak marker remodeliuvannia miokarda v cholovikiv z arterialnoiu hipertenzieiu bez khronichnoi khvoroby nyrok [Cystatin C as marker of myocardial remodeling in hypertensive males without chronic kidney disease]. *Sertse i sudyny*, (3), 73-79. [in Ukrainian].
- [31] Wali, U., Hussain, M. M., Wali, N., Nadeem, A., & Majeed, F. (2019). Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 69(3), 313-319.
- [32] Vasilyeva, M. P., Rudenko, T. Ye., Kutryna, I. M., & Solomakhina, N. I. (2015). Tsistatin S – novyi marker gipertrofii miokarda levogo zheludochka u patsientov s khronicheskoi bolezn'yu pochek [Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease]. *Terapevticheskii arkhiv*, 87(6), 17-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.17513/spno.29538>
- [33] Kushnarenko, N. N., Medvedeva, T. A., Govorin, A. V., & Mishko, M. Yu. (2018). Tsistatin C v diagnostike preklinicheskogo porazhennia pochek u bolnykh podagroii [Cystatin C in the diagnosis of pre-clinical kidney injury in patients with gout]. *Nefrologiya*, 22(1), 75-82. [in Russian]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82>
- [34] Yakubtsevich, R. E., Spas, V. V., & Protasevich, P. P. (2016). Sovremennye podkhody k otsenke ostrogo povrezhdeniya pochek (novye kriterii otsenki pochechnogo povrezhdeniya). Chast' 2 [Current approaches to acute renal failure assessment (new criteria of acute renal failure assessment). Part 2]. *Journal of the Grodno State Medical University*, (3), 6-11. [in Russian].
- [35] Mironova, S. A., Yudina, Yu. S., Ionov, M. V., Avdonina, N. G., Emelyanov, I. V., Vasil'eva, E. Yu., Zvartau, N. E., & Konradi, A. O. (2018). Markery por azheniia pochek u bolnykh arterialnoi gipertenziei: novye protiv starykh [Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel]. *Arterial'naya gipertenziya*, 21(2), 223-236. [in Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236>
- [36] Urazayeva, L. I., & Maksudova, A. N. (2014). Biomarkery rannego povrezhdeniya pochek: obzor literatury [Biomarkers of early renal injury: review of literature]. *Prakticheskaya meditsina*, (4), 125-130. [in Russian].
- [37] Mishchenko L. A. (2018). Kombinovana antyhipertenzivna terapiia: kryterii vyboru preparative [Combination antihypertensive therapy: criteria for drug selection]. *Ukrainskii medychnyi chasopys*, (2), 1-5. [in Ukrainian].
- [38] Bentsa, T. M. (2020). Obgruntuvannia vyboru antyhipertenzivnykh preparativ dlia likuvannia patsientiv iz arterialnoiu hipertenzieiu ta komorbidnoiu patolohieiu [Rationale for the choice of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension and comorbid pathology]. *Liky Ukrainy*, (6-7), 19-23. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7\(242-3\).212667](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7(242-3).212667)
- [39] Meretskyi, V. M. (2015). Zastosuvannia blokatoriv retseptoriv anghiotenzynu II v likuvanni arterialnoi hipertenzii [Using of angiotensin II receptor blockers in treatment of hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (1), 98-101. [in Ukrainian].
- [40] Zalevska, T. D. (2017). Pleiotropni efekty preparativ, shcho pry-nichuiut aktyvnist renin-anghiotenzynovoi systemy, yikh znachennia dlia klinichnoi praktyky [Pleiotropic effects of drugs suppressing renin-angiotensin system activity, their importance for clinical practice]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (3), 73-78. [in Ukrainian].
- [41] Kambachokovam, Z. A., & Aramisovam, R. M. (2018). Trudnosti vedeniya patsientov s podagroii na fone komorbidnykh sostoyanii [Difficulties of Gout Management in Patients with Comorbid Conditions]. *Trudnyi patsient*, 16(6), 46-52. [in Russian].
- [42] Ivanov, V. P. (2013). Blokatory retseptoriv do angiotenzynu II: aspekty klinichnogo zastosuvannia v terapevtichnii praktytsi [Angiotensin II receptor blockers: aspects of clinical use in therapeutic practice]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (1), 97-101. [in Ukrainian].
- [43] Nieradko-Ivanicka B. (2018). What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension?. *Reumatologia*, 56(2), 106-110. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.75522>
- [44] Trisvetova, E. L. (2014). Lozartan v lechenii arterial'noi gipertenzii i komorbidnosti: dostizhenie neskol'kikh tselei [Losartan in the treatment of hypertension and comorbidity: achieving several goals]. *Meditsinskie novosti*, (8), 20-24. [in Russian].
- [45] Ueno, S., Hamada, T., Taniguchi, S., Ohtani, N., Miyazaki, S., Mizuta, E., Ohtahara, A., Ogino, K., Yoshida, A., Kuwabara, M., Yoshida, K., Ninomiya, H., Kotake, H., Taufiq, F., Yamamoto, K., & Hisatome, I. (2016). Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug research*, 66(12), 628-632. <https://doi.org/10.1055/s-0042-113183>
- [46] Høiegggen, A., Alderman, M. H., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Devereux, R. B., De Faire, U., Fyhrrquist, F., Ibsen, H., Kristianson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L. H., Nieminen, M. S., Omvik, P., Oparil, S., Wedel, H., Chen, C., Dahlöf, B., & LIFE Study Group (2004). The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney international*, 65(3), 1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>
- [47] Fares, H., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Lavie, C. J. (2016). Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open heart*, 3(2), e000473. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000473>
- [48] Kosarev, V. V., & Babanov, S. A. (2013) Ratsional'naya farmakoterapiya arterial'noi gipertenzii i assotsirovannykh sostoyanii: v fokuse [Rational pharmacotherapy for hypertension and associated conditions: Focus on calcium antagonists]. *Kardiosomatika*, (4), 16-22. [in Russian].
- [49] Choi, H. K., Soriano, L. C., Zhang, Y., & Rodríguez, L. A. (2012). Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*, 344, d8190. <https://doi.org/10.1136/bmj.d8190>
- [50] FitzGerald, J. D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, A. M., Gelber, A. C., Harrold, L. R., Khanna, D.,



- King, C., Levy, G., Libbey, C., Mount, D., Pillinger, M. H., Rosenthal, A., Singh, J. A., Sims, J. E., Smith, B. J., Wenger, N. S., Bae, S. S., ... Neogi, T. (2020). 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis care & research*, 72(6), 744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- [51] Khaniukov, O. O., Yehudina, Ye. D., & Kalashnykova, O. S. (2018). Arterialna hipertenzia u patsientiv z hiperurikemiiu osnovy patohenezu, klinichne znachennia, diahnozyka [Arterial hypertension in patients with hyperuricemia: the basis of pathogenesis, clinical significance, diagnosis, approaches to treatment]. *Arterialna hipertenzia*, (3), 37-49. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.3.59.2018.139904>
- [52] Seth, R., Kydd, A. S., Buchbinder, R., Bombardier, C., & Edwards, C. J. (2014). Allopurinol for chronic gout. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD006077. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006077.pub3>
- [53] Dubreuil, M., Zhu, Y., Zhang, Y., Seeger, J. D., Lu, N., Rho, Y. H., & Choi, H. K. (2015). Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(7), 1368-1372. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269>
- [54] Zhao, J. D., Dong, P. S., Jia, J. J., Zhao, D., Wang, H. L., Li, D.-L., Yang, X.-M., & Zhang, H. F. (2018). Allopurinol to influence blood pressure in hypertension patients: systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 11(3), 1390-1400.
- [55] Kao, M. P., Ang, D. S., Gandy, S. J., Nadir, M. A., Houston, J. G., Lang, C. C., & Struthers, A. D. (2011). Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 22(7), 1382-1389. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111185>
- [56] Landmesser, U., Spiekermann, S., Preuss, C., Sorrentino, S., Fischer, D., Manes, C., Mueller, M., & Drexler, H. (2007). Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(4), 943-948. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258415.32883.bf>
- [57] MacIsaac, R. L., Salatzki, J., Higgins, P., Walters, M. R., Padmanabhan, S., Dominiczak, A. F., Touyz, R. M., & Dawson, J. (2016). Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension*, 67(3), 535-540. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344>



# Analysis of biological properties of 1,2,4-triazole-containing compounds (literature review)

A. V. Khilkovets \*A,B,C,D, V. V. Parchenko E,F

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

In the latest conditions of development and formation of the pharmaceutical industry, the introduction of new synthetic medicines requires continuous monitoring of the quality and safety of their use. For many years, synthetic drugs have remained an essential tool in the prevention and control of diseases of various etiologies. Among the synthetic class of substances, first of all, those that are low-toxic, safe, and effective deserve attention. In recent decades scientific publications prove the prospects of searching for new biologically active compounds among derivatives of 1,2,4-triazoles with fragments of various heterocyclic systems. Scientists claim that the combination of several structural fragments of heterocycles in one molecule leads to the emergence of new types of biological action, and sometimes to an increase in known pharmacological effects. At the same time, the synthesized compounds belong to the class of low-toxic or practically non-toxic substances.

**The aim** of our work is to analyze foreign and native sources on the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives.

**Conclusions.** Among these derivatives, molecules that exhibit broad antifungal and antimicrobial activity, antitubercular, antiviral, actoprotective, antihypoxic, analgesic effects, etc. were found. After analyzing the known data, a number of «structure-action» regularities were established. The obtained results will be useful for further research work of scientists.

**Key words:** 1,2,4-triazole, biological properties, activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 102–106**

## Аналіз біологічних властивостей 1,2,4-тріазолвмісних сполук (огляд літератури)

А. В. Хільковець, В. В. Парченко

У сучасних умовах розвитку і становлення фармацевтичної промисловості впровадження нових синтетичних лікарських засобів потребує постійного контролю якості та безпеки їх використання. Протягом багатьох років синтетичні ліки залишаються суттєвим інструментом щодо профілактики та боротьби з хворобами різної етіології. Серед синтетичного класу речовин передусім застосовують на увагу ті, що є малотоксичними, безпечними й ефективними. Наукові публікації в останні десятиліття показують перспективність пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолів із фрагментами різних гетероциклічних систем. Учені стверджують, що поєднання декількох структурних фрагментів гетероциклів в одній молекулі призводить до появи нових видів біологічної дії, інколи і до посилення відомих фармакологічних ефектів. До того ж синтезовані сполуки належать до класу малотоксичних чи практично нетоксичних речовин.

**Мета роботи** – аналіз закордонних і вітчизняних джерел щодо біологічної активності 1,2,4-тріазолпохідних.

**Висновки.** Серед зазначених похідних виявлено молекули, які проявляють широку протигрибкову та протимікробну активність, протитуберкульозну, протівірусну, актопротекторну, антигіпоксичну, анальгетичну дію тощо. Проаналізувавши відомі дані, встановлено низку закономірностей «будова – дія». Результати будуть корисними для подальшої науково-дослідної роботи вчених.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, біологічні властивості, активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 102–106**

## Анализ биологических свойств 1,2,4-триазолсодержащих соединений (обзор литературы)

А. В. Хильковец, В. В. Парченко

В новейших условиях развития и становления фармацевтической промышленности внедрение новых синтетических лекарственных средств требует постоянного контроля качества и безопасности их использования. В течение многих лет синтетические лекарства

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252392>

UDC 615.31:547.79].076

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252392](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252392)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 102–106

Key words: 1,2,4-triazole, biological properties, activity.

\*E-mail: [nastia010792@ukr.net](mailto:nastia010792@ukr.net)

Received: 20.12.2021 // Revised: 14.01.2022 // Accepted: 18.01.2022

остаются существенным инструментом в профилактике и борьбе с болезнями разной этиологии. Среди синтетического класса веществ прежде всего заслуживают внимания малотоксичные, безопасные и эффективные. Научные публикации за последние десятилетия доказывают перспективность поиска новых биологически активных соединений среди производных 1,2,4-триазолов с фрагментами различных гетероциклических систем. Учёные утверждают, что сочетание нескольких структурных фрагментов гетероциклов в одной молекуле приводит к появлению новых видов биологического действия, а иногда и к усилению известных фармакологических эффектов. При этом синтезированные соединения относятся к классу малотоксичных или практически нетоксичных веществ.

**Цель работы** – анализ зарубежных и отечественных источников, касающихся биологической активности 1,2,4-триазолпроизводных.

**Выводы.** Среди указанных производных найдены молекулы, которые проявляют широкую противогрибковую и противомикробную активность, противотуберкулезное, противовирусное, актопротекторное, антигипоксическое, анальгетическое действие и т. д. Проанализировав известные данные, установили ряд закономерностей «строение – действие». Результаты будут полезны для дальнейшей научно-исследовательской работы учёных.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, биологические свойства, активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 102–106**

According to the World Health Organization, people's average life expectancy has increased over the past fifty years. Achievements in the field of Medicine and pharmacy played not the least role in this. A qualitative leap occurred with the rapid development of chemistry, it became possible to install the active components of many drugs and introduce the first purely synthetic drugs. Later on, synthetic chemists began to practice various chemical modifications of already existing active molecules. But despite all the scientific achievements, the problem of finding new highly effective biologically active substances still does not lose its relevance. The reason for this is the low effectiveness or lack of it in well-known drugs used for the prevention and treatment of a few pathological conditions, as well as the presence of side effects.

### Aim

The aim of our work was to summarize scientific data in recent years concerning the biological properties of 1,2,4-triazole derivatives. This work will be useful for synthetic chemists who are engaged in the design and development of new compounds consisting of a 1,2,4-triazole core, in order to obtain new and better tools in terms of efficiency and safety.

Scientists have proven that chemical structures containing fragments of 1,2,4-triazole and quinoline have a wide range of chemotherapeutic properties [1], they have demonstrated high antibacterial activity against both drug-sensitive and drug-resistant bacteria. Establishing a structure-activity relationship (SAR) is necessary for further rational development of 1,2,4-triazole-containing synthetic systems against sensitive and Drug-Resistant Pathogens. It has been experimentally proven that a small number of metal ions included in the structure of 1,2,4-triazole increases the activity of molecules [2]. In particular, the Schiff bases having-nucleophilic substituent's OH, –SH, and –NH<sub>2</sub> in the ortho-position azomethine group have the corresponding structures to coordinate with metal ions, forming more stable metal-chelates. The unique properties of chelates, which act as an intermediate bond between conventional organic and inorganic compounds, provide innovative opportunities in the field of pharmaceutical chemistry. Bio-organic compounds play an important role in

the development of a new strategy for creating effective drugs, in particular phenylenediamine derived mono- and bis-Schiff bases, 2-{{[4-aminophenyl]imino}methyl}-6-methoxyphenol and 2,2'-{benzene-1,2-diybis[nitriolomethylidene]}bis(6-methoxyphenol) [2]. The authors identified a few biological activities in such molecules: antifungal, antibacterial, antioxidant.

Bacterial infections are mainly caused by Gram-positive and Gram-negative microorganisms due to the intensive reproduction of harmful strains. Antibiotics can disrupt the processes necessary for the growth and proliferation of bacterial cells, and they are an effective weapon for fighting bacterial infections. However, excessive and improper use of antibiotics leads to an increase in antibiotic resistance among microorganisms, which creates an urgent need to develop new effective drugs.

Molecules containing the triazole fragment have a broad spectrum of action against a group of clinically important bacteria, including drug-resistant pathogens [3], so the rational design of these derivatives can open the door to the possibility of developing new effective agents against resistant strains. A team of scientists has developed methods for obtaining new complexes based on 4-[(5-amino-1H-1,2,4-triazole-3-YL)imino]methylbenzene-1,3-diol and 2-[(5-amino-1H-1,2,4-triazole-3-YL)imino]methyl}-6-methoxyphenol with a number of transition metals [4]. The compounds were also thoroughly tested for antibacterial activity against five bacterial strains (*Halomonas halophila*, *Chromohalobacter israelensis*, *Escherichia coli*, *Chromohalobacter salexigens*, and *Halomonas salina*) and bioanalysis of enzyme inhibition. The efficiency of synthesized derivatives is proved [4]. Another team synthesized effective derivatives of a number of 1,2,4-triazole-3-yltioacetamide and 5-pyrazine-2-YL-3h – [1,3,4] oxadiazole antitrypanosomal activity [5]. The compounds showed moderate cytotoxicity with selectivity indexes from 12 to 102 and effective activity (IC<sub>50</sub> = 6,10 micromoles and IC<sub>90</sub> 8.66 micromoles) eight times higher than the reference drug, standard water-soluble tetrazolium-8 (WST-8) (IC<sub>50</sub> 0,79 micromoles and IC<sub>90</sub> 1.35 micromoles), respectively.

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused primarily by *Mycobacterium tuberculosis* and is responsible for 4.000

deaths per day in 2019 worldwide [6]. The authors proved the possibility of effective control of this bacterial infection with the help of new derivatives of thiazole, thiotriazole, and semicarbazones [6]. Scientists have also developed a series of new hybrids 1,2,4-triazole-norfloxacin. The compounds showed a higher antibacterial effect than norfloxacin against gram-positive and gram-negative bacteria [7]. In addition, hemolysis was not observed at a concentration of 64 micrograms/ml, which indicates the good biocompatibility of molecules. Molecular docking showed the lowest binding energy from -9.4 to -9.7 kcal/mol. It was also predicted that all compounds exhibit excellent affinity for bacterial topoisomerase IV [7]. Original and interesting research will be offered by scientists developing coumarin-containing heterocyclic compounds [8]. The possibility of combining coumarin and 1,2,4-triazole fragments to solve the problem of creating innovative antibacterial derivatives has been proven by a team of scientists [8]. Other authors have developed a series of 4-amine-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole Schiff bases – effective antifungal agents [9].

A group of scientists conducted interesting studies on the antiviral activity of 1,2,4-triazole-containing compounds [19]. The activity was studied against viruses, hepatitis C, influenza A, and influenza B, herpes of the first and second types, etc. As a base agent, the already well-known drug Ribavirin was chosen, in the structure of which there is a 1,2,4-triazole fragment. Ribavirin analogs were obtained that have a vinylaryl substituent in the fifth position of the triazole ring (E and Z isomers). After studying this activity, it became known that only E-isomers are highly active, while Z-isomers are inactive. After analyzing the structure-action, it became known that the high activity of E-isomers is associated with a rigid bond between triazole and the aryl ring, as well as due to the presence of a lipophilic substituent in the para-position of the aryl ring [18].

Another group of scientists obtained a few acetamide-substituted analogs of Doravirin, which is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor and is used to treat HIV infections [20]. Most of the obtained compounds showed inhibitory properties against HIV, but the compound that had a 1,2,4-triazole substituent in the amide fragment showed a result exceeding the comparison agent Doravirin.

Condensed derivatives of 1,2,4-triazole, namely stable  $\sigma$ -adducts of 1,2,4-triazolo[5,1-c]triazines and 1,2,4-triazolo-[1,5-a] pyrimidines with various polyphenols, were also studied for antiviral activity [21]. The resulting triazoloazines modified with fluoroglycin showed high activity against the influenza A virus, after molecular modeling, it was found that their action is directed against viral hemagglutinin, a protein that ensures the ability of the virus to attach to the host cell.

The search for new promising compounds among 1,2,4-triazole derivatives is carried out not only by foreign scientists but also by domestic ones, in particular, scientists of Zaporizhzhia State Medical University have been obtaining and investigating new molecules based on 1,2,4-triazoles for many years. Over the years, a considerable number of interesting compounds have been obtained, which today have practical value and are used in various industries.

In the modern world, the majority of society lives at a fast pace, constant physical and emotional stress, is influenced by technological progress, as well as global urbanization, all this together leads to stress, anxiety and general fatigue of people. As a result, there is constant fatigue, a sharp decrease in the protective and adaptive mechanisms of the body, immunity, which in turn contributes to the emergence of a number of other negative processes in the body. That is why, recently, the general interest in actoprotective agents has been increasing, because these are drugs that help preserve and increase the body's resistance to physical exertion, increase efficiency.

Native scientists have obtained a number of thiophene derivatives, among which high actoprotective activity was detected, and it was found that the introduction of aromatic pharmacophores with a bromine or fluorine atom into the corresponding 1- $R_2$ -2-((4- $R_1$ -5-(thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanones increases actoprotective activity [10]. High results on actoprotective action were demonstrated by some salts of 3-(thiophene-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol, namely potassium 2-((3-(thiophene-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetate, it is interesting that when replacing the potassium cation with a sodium cation, the actoprotective activity decreases [11].

Among the obtained fluorophenyl-containing 1,2,4-triazoles found compounds that are sensitive to strains of *Staphylococcus aureus* – 5-(2-fluorophenyl)-4-((5-nitrofuran-2-yl)methylene)amino-4*H*-1, 2,4-triazole-3-thiol and *Candida albicans* – 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol, it should be noted that the highest indicators obtained by replacing aromatic substituents of 1,2,4-triazole with a fragment of nitrofuran [12]. As evidence that most derivatives of 1,2,4-triazoles exhibit antifungal and antimicrobial activity a number of S-alkyl-substituted 4- $R$ -5-(3-(3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols were obtained and studied which demonstrated a sufficiently high level of this activity [13]. Compounds 4-(5-((5-(alkylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine and 4-(5-((5-(alkylthio)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine had moderate antimicrobial activity against test-strain *Staphylococcus aureus*. After studying the obtained results, conclusions were made regarding the relationship between the length of the carbon chain of the obtained S-alkyl-substituted thiols and the increase in the corresponding activity.

The obtained results are undoubtedly significant for pharmaceutical science, as fungal infections are widespread and have the ability to develop resistance to drugs that are presented in the pharmaceutical market.

Among all diseases, heart disease ranks first in mortality. It has recently become known that a significant role in myocardial damage is played by the inability of the cardiomyocyte energy system to utilize oxygen. As a result, the formation of free radical, active forms of oxygen increases, which contributes to damage to functionally important proteins, nucleic acids, and other structures of cardiomyocytes, which inevitably leads to the development and progression of ischemic



myocardial damage. In this regard, pharmacological drugs for antiischemic protection of the myocardium – antihypoxants – are currently being actively developed and implemented in clinical practice.

For this purpose, the antihypoxic activity of compounds of a number of *S*-substituted 1,2,4-bis-1,2,4-triazoles was studied, and a certain pattern was established during the study, namely, the introduction of an acetyl radical into the molecule causes an increase in the antihypoxic effect, and the introduction of a phenocyl group by the sulfur atom led to a decrease in this effect [14]. The highest activity is set for 1-((4-ethyl-5-((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)propane-2-one.

However, it should not be forgotten that the most common cause of cardiovascular diseases is atherosclerosis. Atherosclerosis is a disease that affects arterial vessels due to the proliferation of connective tissue and the formation of arterial plaques. This pathology leads to heart attacks and strokes.

Until recently, this disease was considered a disease of old age, but every year this disease “gets younger”. That is why it is very important to look for new compounds that will show hypolipidemic activity. Among the morpholinium salts of 2-(4-*R*-5-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids, compounds were found that showed quite high results [15]. The formation of atherosclerosis was determined by the level of several indicators: total cholesterol,  $\beta$ -lipoproteins, triglycerides, and cholesterol levels in aortic tissues. According to the results of the research, interesting regularities of structure-action dependence have been established. Thus, in the transition from 2-methylphenyl to 4-bromophenyl and 2-methoxyphenyl radicals at the position of the N4 atom of the nucleus of 1,2,4-triazole in the morpholine molecule 2-(5-(4-pyridyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate a gradual loss of hypocholesterolemic activity was observed in. When replacing a methyl radical with phenyl and 2-methylphenyl radical at the position of the atom of the 1,2,4-triazole nucleus in the morpholine molecule 2-(5-(4-pyridyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate showed a gradual loss of hypotriglyceridemic activity. A total of twelve compounds were analyzed, of which morpholine 2-(5-(2-pyridin-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate showed the highest activity against all indicators.

The search for substances that have analgesic effects has long been a priority in pharmacology because pain is a key symptom of most diseases. Analgesics are a group of drugs used to relieve pain caused by inflammation or damage to tissues and organs. There are many members of this pharmacological group, both synthetic and herbal, but they all have a few contraindications and side effects. It is known that condensed 1,2,4-triazole derivatives have a high analgesic effect [16]. Given the fact that most 1,2,4-triazole derivatives are low-toxic compounds, the search for derivatives of this series of new analgesics is promising. Native scientists have combined the pyrimidine and triazole cycles to obtain new compounds [17]. As a result, a few 5-methyl-3-aryl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-7-ol derivatives

were obtained, the effectiveness of which outperformed that of the reference drug (ketorolac). The hot plate test was used to determine the latent reaction period. The highest activity was determined for a compound containing a methyl group in the fourth position of the aryl substituent, and when halogens are introduced into the aryl moiety, a decrease in this effect is observed.

## Conclusions

In the course of our work, scientific works of native and foreign scientists were processed in order to analyze and generalize known data on the biological activity of a number of derivatives of 1,2,4-triazole. The already obtained results indicate the prospects of these derivatives because they demonstrate a fairly wide range of biological activities and low toxicity.

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

## Information about authors:

Khilkovets A. V., PhD-student of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

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

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

## Відомості про авторів:

Хільковець А. В., аспірантка каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний 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:

Хильковец А. В., аспирант каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

## References

- [1] Zhang, J., Wang, S., Ba, Y., & Xu, Z. (2019). 1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 174, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.033>
- [2] Zafar, W., Sumrra, S. H., & Chohan, Z. H. (2021). A review: Pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *European journal of medicinal chemistry*, 222, 113602. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113602>
- [3] Xu, Z. (2020). 1,2,3-Triazole-containing hybrids with potential anti-bacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European journal of medicinal chemistry*, 206, 112686. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112686>
- [4] Sumrra, S. H., Zafar, W., Asghar, M. L., Mushtaq, F., Raza, M. A., Nazar, M. F., Nazar M., Nadeem M., Imran M., Mumtaz, S. (2021). Computational investigation of molecular structures, spectroscopic properties, cholinesterase inhibition and antibacterial activities of triazole Schiff bases endowed metal chelates. *Journal of Molecular Structure*, 1238. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130382>

- [5] Shaykoon, M. S., Marzouk, A. A., Soltan, O. M., Wanas, A. S., Radwan, M. M., Gouda, A. M., Youssif, B., & Abdel-Aziz, M. (2020). Design, synthesis and antitrypanosomal activity of heteroaryl-based 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic chemistry*, 100, 103933. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103933>
- [6] Scarim, C. B., & Pavan, F. R. (2021). Thiazole, triazole, thio- and semicarbazone derivatives – Promising moieties for drug development for the treatment of tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 1, 100002. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100002>
- [7] Yang, P., Luo, J. B., Wang, Z. Z., Zhang, L. L., Feng, J., Xie, X. B., Shi, Q. S., & Zhang, X. G. (2021). Synthesis, molecular docking, and evaluation of antibacterial activity of 1,2,4-triazole-norfloxacin hybrids. *Bioorganic chemistry*, 115, 105270. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105270>
- [8] Qin, H. L., Zhang, Z. W., Ravindar, L., & Rakesh, K. P. (2020). Antibacterial activities with the structure-activity relationship of coumarin derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 207, 112832. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112832>
- [9] Qi, L., Li, M. C., Bai, J. C., Ren, Y. H., & Ma, H. X. (2021). In vitro antifungal activities, molecular docking, and DFT studies of 4-amine-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 40, 127902. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127902>
- [10] Bihdan, O. A. (2020). Aktoprotekturna aktivnist deiakykh pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4-R-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Actoprotective activity of some 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(3), 80-85. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
- [11] Safonov, A. A. (2020). A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 365-370. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216211>
- [12] Bihdan, O. A. (2021). Protymikrobnna ta protyhyrbkova aktivnist novykh ftorfenilvmisnykh 1.2.4-triazoliv [Antimicrobial and antifungal activity of new fluorophenyl-containing 1,2,4-triazoles]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 76(2), 87-93. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
- [13] Karpun, Ye. O., & Polishchuk, N. M. (2020). Protimikrobnna ta protigribkovikh novikh 4-(5-(((5-(alkiltio)-4-R-4 1H-1,2,4-triazol-3-il)piridini [Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1H-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines). *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 354-358. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204>
- [14] Karpun E. O., & Parchenko, V. V. (2020). Syntez fizyko-khimichni vlastyvoosti ta antyhipoksychna aktivnist deiakykh S-pokhidnykh 4-R-5-(((3-(piridin-4-il)-1N-1,2,4-triazol-5-il)tio)metil)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv [Synthesis, physicochemical properties and antigypoxic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(6), 56-64. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
- [15] Bilay, I. M., Galushko, A. J., Hnitko, I. V., Pruhlo, E. S., Kaplaushenko, A. G., Parchenko, V. V., Hotsulya, A. S., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2013). Hipolipidemichna aktivnist deiakykh pokhidnykh 1.2.4-triazolov [Hypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 15-17. [in Ukrainian].
- [16] Demchenko, A. M., Yadlovskiy, O. Ye., Koval, A. Ya., Bobkova, L. S., Yanchenko, V. O., & Demchenko, D. A. (2016). 5,7-Diatsyl-3-n(alkil)-6-aryl-5N-[1,2,4]tryazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazyny, shcho proiavlaiut analhetychni vlastyvoosti [5,7-Diacyl-3-H(alkyl)-6-aryl-5N-[1,2,4] triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazines exhibiting analgesic properties]. Ukraine Patent UA 112372. [in Ukrainian].
- [17] Ogorodnik, A. G., Yanchenko, V. A., Bobkova, L. S., Seredinska, N. M., & Demchenko, A. M. (2018). Syntez ta analhetychni vlastyvoosti pokhidnykh 5-metyl-3-aryl-[1,2,4]tryazol[4,3-a]pirymydn-7-olu [Synthesis and analgesic activity 5-methyl-3-aryl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-7-oles derivatives]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (2), 55-61. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.07>
- [18] Chudinov, M. V., Prutkov, A. N., Matveev, A. V., Grebenkina, L. E., Konstantinova, I. D., & Berezovskaya, Y. V. (2016). An alternative route to the arylvinyltriazole nucleosides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(14), 3223-3225. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.072>
- [19] Simurova, N. V., & Maiboroda, O. I. (2021). Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives (microreview). *Chemistry of heterocyclic compounds*, 57(4), 420-422. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02919-1>
- [20] Wang, Z., Yu, Z., Kang, D., Zhang, J., Tian, Y., Daelemans, D., De Clercq, E., Pannecouque, C., Zhan, P., & Liu, X. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(3), 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.039>
- [21] Ulomskiy, E. N., Ivanova, A. V., Gorbunov, E. B., Esaulkova, I. L., Sli-ta, A. V., Sinegubova, E. O., Voinkov, E. K., Drokin, R. A., Butorin, I. I., Gazizullina, E. R., Gerasimova, E. L., Zarubaev, V. V., & Rusinov, V. L. (2020). Synthesis and biological evaluation of 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing polyphenol fragments possessing antioxidant and antiviral activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 30(13), 127216. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127216>



# Біологічні особливості нових похідних 1,2,4-тріазолу (огляд літератури)

М. В. Оглобліна \*

Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

Потреба сучасної хімії 1,2,4-тріазолів полягає в пошуках більш раціональних шляхів синтезу біологічно активних речовин. Нині відома певна кількість привабливих альтернатив (порівняно з класичними методиками синтезу) потенційно біологічно активних похідних серед 1,2,4-тріазолів. Ці сполуки проявляють протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, протизапальну, протівірусну активності тощо. За результатами узагальнення фахових літературних джерел обрано перспективний напрям для наукових досліджень.

**Мета роботи** – визначення тенденції сучасного органічного синтезу, що чітко вказує на можливість різноманітного хімічного моделювання 1,2,4-тріазолу та особливості застосування їхніх похідних.

**Матеріали та методи.** У роботі використали методи: синтетичний, аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали літературні джерела, що містять інформацію щодо актуальності, перспектив хімічного моделювання 1,2,4-тріазолу.

**Результати.** Здійснено пошук, аналіз та узагальнення привабливих альтернатив (порівняно з класичними методиками синтезу) потенційно біологічно активних похідних серед 1,2,4-тріазолів. На підставі вивчення великого масиву інформації та проведення патентного пошуку за останні 10 років знайдено майже 700 джерел інформації, де висвітлена робота наукових колективів різних країн світу з проведення: скринінгових досліджень антибактеріальної активності нових 3-арил-5-меркапто-1,2,4-тріазолів і тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіранозилброміду; пошуку серії нових сполук серед 4,5-дифеніл 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів із потужними показниками антибактеріальної активності щодо *S. aureus* і протигрибкової активності проти *Candida albicans*; встановлення нових кандидатів серед молекул тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-тріазол-5(6*H*)-онів, які володіють знеболювальною та протизапальною активністю; доведення помірної протимікробної та доволі високої протигрибкової активності сполук.

**Висновки.** Опрацювання, елементи систематизації, зіставлення та узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про доволі високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу.

**Ключові слова:** синтез, сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, антимікробна дія, антигрибкова дія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 107–112**

## Biological features of new 1,2,4-triazole derivatives (a literature review)

M. V. Ohloblina

Modern chemistry of 1,2,4-triazoles is in need of the search for more rational ways of synthesizing biologically active substances. To date, a number of attractive alternatives to the classical methods for the synthesis of potentially biologically active derivatives among 1,2,4-triazoles are known. The above mentioned compounds demonstrate antimicrobial, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, antiviral activity, etc. Based on the results of literary sources generalization, a promising direction of scientific research was chosen.

**The aim of this work** is to determine the direction of modern organic synthesis, clearly indicating the possibility of various chemical modeling of 1,2,4-triazoles and the peculiarities of using their derivatives.

**Materials and methods.** The following methods were used in the work: synthetic, analytical, information retrieval, descriptive, generalization. The materials for the study comprised literary sources containing information on the relevance and prospects for further chemical modeling of 1,2,4-triazole.

**Results.** A search, analysis and generalization of attractive alternatives to classical methods for the synthesis of potentially biologically active derivatives among 1,2,4-triazoles was carried out. Based on the study of a large amount of information and patent search over the past 10 years, about 700 sources of information have been found. They highlight the work of scientific teams from around the world devoted to screening studies of the antibacterial activity of new 3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoles and tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide; search for a number of new compounds among 4,5-diphenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with pronounced antibacterial activity against *S. aureus* and antifungal activity against *Candida albicans*; identification of new candidates among thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252305>

UDC 615.31:547.79].015.4

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252305](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252305)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 107–112

**Key words:** synthesis, compounds, derivatives of 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

\*E-mail: [omv.15@ukr.net](mailto:omv.15@ukr.net)

Received: 29.12.2021 // Revised: 15.01.2022 // Accepted: 22.01.2022

5(6H)-one molecules with analgesic and anti-inflammatory activity; bringing moderate antimicrobial and fairly high antifungal activity of the above compounds.

**Conclusions.** Processing, elements of systematization, comparison and generalization of modern information sources indicate rather high rates of biological activity of 1,2,4-triazole derivatives.

**Key words:** synthesis, compounds, derivatives of 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 107–112**

## Биологические особенности новых производных 1,2,4-триазола (обзор литературы)

М. В. Оглоблина

Потребность современной химии 1,2,4-триазолов состоит в поисках более рациональных путей синтеза биологически активных веществ. На сегодня известно определённое количество привлекательных альтернатив (по сравнению с классическими методиками синтеза) потенциально биологически активных производных среди 1,2,4-триазолов. Эти соединения проявляют противомикробную, противогрибковую, антиоксидантную, противовоспалительную, противовирусную активность и т. д. По результатам обобщения литературных источников выбрано перспективное направление научных исследований.

**Цель работы** – определение тенденции современного органического синтеза, чётко указывающего на возможность разнообразного химического моделирования 1,2,4-триазола и особенности применения его производных.

**Материалы и методы.** В работе использованы методы: синтетический, аналитический, информационного поиска, описательный, обобщения. Материалами исследований стала специализированная литература, содержащая информацию об актуальности, перспективах дальнейшего химического моделирования 1,2,4-триазола.

**Результаты.** Осуществлены поиск, анализ и обобщение привлекательных альтернатив (по сравнению с классическими методиками синтеза) потенциально биологически активных производных среди 1,2,4-триазола. На основании изучения большого массива информации и проведения патентного поиска за последние 10 лет найдено около 700 источников информации, в которых показана работа научных коллективов разных стран мира по проведению: скрининговых исследований антибактериальной активности новых 3-арил-5-меркапто-1,2,4-триазолов и тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромиды; поиска серии новых соединений среди 4,5-дифенил 4H-1,2,4-триазол-3-тиолов с мощными показателями антибактериальной активности в отношении *S. aureus* и противогрибковой активности против *Candida albicans*; установление новых кандидатов среди молекул триазоло[3,2-b]-1,2,4-триазол-5(6H)-онов, обладающих обезболивающей и противовоспалительной активностью; доказательства умеренной противомикробной и достаточно высокой противогрибковой активности названных соединений.

**Выводы.** Обработка, элементы систематизации, сопоставления и обобщения современных источников информации свидетельствуют о достаточно высоких показателях биологической активности производных 1,2,4-триазола.

**Ключевые слова:** синтез, соединения, производные 1,2,4-триазола, антимикробное действие, антигрибковое действие.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 107–112**

Науковці багатьох країн світу протягом тривалого часу вивчають властивості похідних 1,2,4-триазолу. Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу добре відома та вивчена [1]. Нині доведено, що похідні 1,2,4-триазолів володіють біологічною активністю різної дії, мають антибактеріальну, нейрорептичну, гіпотензивну, спазмолітичну активності, стимулюють серцеву діяльність [2]. Використовуються як ліганди в металорганічних комплексах оптичні відбивачі, напівпродукти для одержання пластифікаторів, інгібітори корозії, гербіциди, каталізатори тощо.

Останні тенденції сучасного органічного синтезу чітко вказують на можливість різноманітного хімічного моделювання 1,2,4-триазолу шляхом додаткового приєднання за різними положеннями цього гетероциклу типових фармакофорних замісників [2–5]. Молекули, утворені таким чином, можуть виявляти різні біологічні властивості, бути надалі об'єктами хімічних модифікацій тощо [6,7]. За останні роки накопичилося чимало інформації щодо біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу, тому актуальним завданням є аналіз і узагальнення інформації, що стосується вивчення біологічних властивостей нових молекул, до складу яких входить фрагмент 1,2,4-триазолу.

## Мета роботи

Визначення тенденції сучасного органічного синтезу, що чітко вказує на можливість різноманітного хімічного моделювання 1,2,4-триазолу та особливості застосування їхніх похідних.

## Матеріали і методи дослідження

У роботі використали методи: синтетичний, аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали фахові літературні джерела, які містять інформацію щодо актуальності та перспектив хімічного моделювання 1,2,4-триазолу.

## Результати

Потреба сучасної хімії 1,2,4-триазолів полягає в пошуках більш раціональних шляхів синтезу біологічно активних речовин. Натепер відома певна кількість привабливих альтернатив (порівняно з класичним методиками синтезу) потенційно біологічно активних похідних серед 1,2,4-триазолів. Уперше Shu-jun Chao et al. здійснили скринінгові дослідження антибактеріальної активності нових 3-арил-5-меркапто-1,2,4-триазолів і



тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіранозилброміду [8]. Встановлені закономірності між хімічною структурою та біологічною активністю свідчать: наявність гідроксогрупи посилює антибактеріальну дію сполук. Хакан Бектасет зі співавторами випробували серію нових 4,5-дизаміщених-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів проти *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* та *Candida albicans*. Сполуки виявили помірну або доволі високу активність проти всіх штамів, що досліджували [9]. Nitin Muthal et al. виконали скринінгові випробування антибактеріальної та протигрибкової активності 5-заміщеного-3-піридин-1,2,4-тріазолу [10]. Результати вказують на високу активність вказаних сполук. Колектив науковців під керівництвом Kumudha виявив серію нових сполук серед 4,5-дифеніл 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів із потужними показниками антибактеріальної активності щодо *S. aureus* і протигрибкової активності проти *Candida albicans* [11]. Інший колектив авторів показав, що металокомплекси на основі ізатину та 3-заміщеного-4-аміно-5-меркапто-1,2,4-тріазолу демонструють потужні результати антимікробної дії [12]. Науковці встановили: кращі результати мають саме відповідні металокомплекси, ніж основи Шиффа. Тіосемікарбазиди, що містять 1,2,4-тріазол, синтезовані Esra Dugdu et al., показали дуже хорошу антибактеріальну та протигрибкову дії [13]. Автори довели, що тіосемікарбазидні групи в зазначених сполуках надалі необхідні для синтезу похідних, що містять іони свинцю. Sumangala et al. синтезували та дослідили антимікробну дію серії 6-заміщених-3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазинів [14].

Інший колектив науковців виконав скринінгові випробування серії похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фрагмент 1,4-бензодіоксану, щодо антипроліферативної активності [15]. Досліджені сполуки демонструють потужну дію проти HEPG2. Аналіз зв'язку структурної активності (SAR) показує, що сполуки з електроноакцепторною групою виявляють сильнішу активність, ніж сполуки з електронодонорною групою за всіма показниками  $IC_{50}$  проти HEPG2. Xiang Li et al. повідомили про потужну протипухлинну дію нових хіральных 1,2,4-тріазолів [16]. Оригінальний метод синтезу 3-(2-бром-5-метоксибеніл)-6-(заміщених)[1,2,4]-тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазолів пропонує колектив науковців [17]. Для зазначених похідних автори вивчали антиоксидантну активність. Чималу активність цих сполук можна пояснити наявністю сильної електроноакцепторної групи в молекулах синтезованих речовин.

Науковцям під керівництвом Ayse U вдалося знайти нових кандидатів серед молекул тіазоло[3,2-b]-1,2,4-тріазол-5(6H)-онів, які володіють знеболювальною та протизапальною активністю [18]. Всі сполуки досліджено *in vivo* на мишах. Встановлено, що 3-[1-(4-(2-метилпропіл)феніл)етил]-1,2,4-тріазол-5-тіон з тіазоловим фрагментом володіє високою знеболювальною та протизапальною

діями [18]. Створенням «бібліотеки» нових 1-(4-метоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамідів – потенційних протизапальних агентів займається колектив науковців під керівництвом А. Mohamed [19]. Автори довели: синтезовані сполуки, окрім високої протизапальної активності, безпечніші порівняно з індометацином.

Tozkoparan B. et al. [20] синтезували ряд 5-арил-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та відповідні їм сульфони. Ці сполуки виявили кращі показники протизапальної активності з мінімальним ульцерогенним ризиком, ніж еталонний препарат. Navidpour L. et al. [21] розробили та здійснили синтез нових похідних 4,5-діарил-4H-1,2,4-тріазолу. Також автори довели, що ці сполуки є потенційними інгібіторами циклооксигенази-2 [21]. Ашраф М. та Абдель-Мегід [22] синтезували 5-аміно-1,2,4-тріазол-3-ацетати та їхні похідні, котрі виявили вищу протизапальну дію, ніж відповідний 5-ациламіно-1,2,4-тріазол. Chetan M. разом із Bhalgat та співавторами [23] здійснили синтез нового дигідропіримідинкарбонітрилу, його диметильованого адукту та гідразинового похідного на основі 1,2,4-тріазолу, дослідили антиоксидантну та протизапальну активність зазначених похідних *in vitro* [23]. Серед серії нових 3-(3-піридил)-5-(4-метилфеніл)-4-(N-заміщених-1,3-бензотіазол-2-аміно)-4H-1,2,4-тріазолів знайдено сполуки з високою протитуберкульозною активністю [24]. Деякі з них виявилися кращими за рифампіцин. Пкау Кус'Үкгузет et al. синтезували нові 5-[(4-амінофенокси)-метил]-4-алкіл/арил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіони – типові протівірусні агенти [25], деякі з них виявили протитуберкульозну активність. Інший колектив науковців показав, що 1,4-дизаміщенні 1,2,4-тріазоло[4,3-a]хіназолін-5(4H)-онів володіють активністю проти ВІЛ і протимікробною дією [26].

Особливістю застосування похідних 1,2,4-тріазолу як регуляторів росту рослин є той факт, що сполуки активніші в мінімальних концентраціях підвищують показники врожайності на 5–20 % за різних схем обробки [27]. Авторами доведено позитивний вплив деяких похідних 1,2,4-тріазолу на показники врожайності сорго зернового та встановлено, що найбільший урожай у польових умовах забезпечено шляхом позакореневого внесення морфоліній 2-((5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-4-аміно-3-ілтіо)ацетату [27]. Інший колектив науковців уперше дослідив протисудомну активність деяких 2-((5-(3-, 4-фторфеніл)-4- $R_2$ -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом [28]. Доведено ефективність 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-фторфенілетанону), що перевищує препарат порівняння мідокалм на 10 % на коразоловій моделі судом.

Характерна особливість утомлюваності організму – почуття важкості, що можуть виникати під час ініціювання або підтримки різних видів діяльності [29]. Тому розроблення ефективних сполук, які можуть впливати на механізми розвитку втомлюваності та бути орієнтованими на відновлення функції клітин, а також певним чином підвищувати активність ферментів антиоксидантної системи

захисту організму, є актуальним завданням фармації [29]. Автори вперше дослідили актопротекторну активність для нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4- $R_1$ -1,2,4-тріазол-3-тіолу [29]. Виявлено ряд сполук, що за активністю перевищують препарат порівняння рибоксин. Цікаві результати вивчення протизапальних властивостей морфоліній 2-(5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату при внутрішньом'язовому та внутрішньошлунковому введенні на моделі експериментального панкреатиту в щурів науковці наводять у роботі [7]. Автори показали, що субстанція зазначеної сполуки за внутрішньом'язового введення виявила позитивний вплив на розвиток експериментального панкреатиту та ендогенної інтоксикації в щурів [7].

Колектив вітчизняних науковців уперше для нових фторфеніл- і фуранвмісних 1,2,4-тріазолів дослідив протимікробну та протигрибкову активність [30,31]. Встановлено, що більшість сполук проявляють помірну протимікробну [31] і доволі високу протигрибкову дію [30]. Найбільш чутливим виявився штам *S. aureus* щодо 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, *Candida albicans* – дуже чутливою до 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ілден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)ілден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу [30].

## Висновки

1. Аналіз сучасних джерел інформації вказує на доволі високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що сполуки проявляють протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, протизапальну, противірусну активність тощо.

2. За результатами узагальнення літературних джерел обрали перспективний напрям для дальшої наукової роботи.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дали можливість спланувати дослідження з розроблення лабораторних методик постадійного синтезу активної субстанції з протимікробною, протигрибковою активністю.

## Фінансування

Робота триває в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили на засадах самофінансування.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

## Відомості про автора:

Оглобліна М. В., канд. фарм наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5696-3621](https://orcid.org/0000-0001-5696-3621)

## Information about author:

Oholoblina M. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Оглоблина М. В., канд. фарм наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, г. Николаев, Украина.

## Список літератури

- [1] In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Є. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 270-275. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184186>
- [2] Король Н. І. Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону: автореф. дис. ... канд. хім. наук : 02.00.03 / Харків. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна. Харків, 2019. 20 с.
- [3] Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immunomodulating Activity / N. N. Borisenko, I. V. Bushueva, V. V. Parchenko et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 12, Iss. 11. P. 5255-5259. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
- [4] Trifuzol suppositories usage results on the course of endometrial inflammatory processes in cows / X. G. Klosova, I. V. Bushueva, V. V. Parchenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 1215-1223.
- [5] Tryfuzol – new original veterinary drug / I. Bushueva, V. Parchenko, R. Shcherbina et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2017. Vol. 41, Iss. 1. P. 42-49. [https://doi.org/10.1501/Eczfak\\_0000000594](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000594)
- [6] Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses / V. M. Hunchak, V. P. Martynshyn, B. V. Gutyj et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 294-298. <https://doi.org/10.15421/022044>
- [7] Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats / O. A. Bigdan, V. V. Parchenko, B. P. Kyrychko et al. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10, Iss. 3. P. 201-207.
- [8] Chao S. J., Geng M. J., Wang Y. L. Synthesis and antibacterial activities of new S-glycosides bearing 1,2,4-triazole. *Journal of the Korean Chemical Society*. 2010. Vol. 54, Iss. 6. P. 731-736. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2010.54.6.731>
- [9] Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,3-triazole derivatives / H. Bektaş, N. Karaali, D. Sahin et al. *Molecules*. 2010. Vol. 15, Iss. 4. P. 2427-2438. <https://doi.org/10.3390/molecules15042427>
- [10] Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some 5-substituted-3-pyridine-1, 2, 4-triazoles / N. Muthal, J. Ahirwar, D. Ahriwar et al. *International Journal of PharmTech Research*. 2010. Vol. 2, Iss. 4. P. 2450-2455.
- [11] Synthesis and evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives as anticonvulsant, anti-inflammatory and antimicrobial agents / D. Kumudha, J. T. Leonard, M. Muthumani et al. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 5-8.
- [12] Synthesis, characterization, fluorescence and biological studies of Mn(II), Fe(III) and Zn(II) complexes of Schiff bases derived from Isatin and 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles / S. A. Patil, M. Manjunatha, A. D. Kulkarni, P. S. Badami. *Complex Metals*. 2014. Vol. 1, Iss. 1. P. 128-137. <https://doi.org/10.1080/2164232x.2014.884939>
- [13] Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class / E. Dügüdü, Y. Ünver, D. Ünlüer, K. Sancak. *Molecules*. 2014. Vol. 19, Iss. 2. P. 2199-2212. <https://doi.org/10.3390/molecules19022199>
- [14] Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / V. Sumangala, B. Poojary, N. Chidananda et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 54. P. 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.024>
- [15] Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors / Y. P. Hou, J. Sun, Z. H. Pang et al.

- Bioorganic & medicinal chemistry*. 2011. Vol. 19, Iss. 20. P. 5948-5954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.063>
- [16] Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety / X. Li, X. Q. Li, H. M. Liu et al. *Organic and medicinal chemistry letters*. 2012. Vol. 2, Iss. 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
- [17] Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / N. Chidananda, B. Poojary, V. Sumangala et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 51. P. 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.02.030>
- [18] Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance / A. Uzgören-Baran, B. C. Tel, D. Sarıgöl et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 57. P. 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.07.009>
- [19] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamides: synthesis, molecular modeling, evaluation of their anti-inflammatory activity and ulcerogenicity / M. Abdel-Aziz, E. A. Beshr, I. M. Abdel-Rahman et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2014. Vol. 77. P. 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.001>
- [20] Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity / B. Tozkoparan, E. Küpeli, E. Yeşilada, M. Ertan. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2007. Vol. 15, Iss. 4. P. 1808-1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
- [21] Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors / L. Navidpour, H. Shafaroodi, K. Abdi et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2006. Vol. 14, Iss. 8. P. 2507-2517. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.11.029>
- [22] Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity / A. M. Abdel-Megeed, H. M. Abdel-Rahman, G. E. Alkaramany, M. A. El-Gendy. *European journal of medicinal chemistry*. 2009. Vol. 44, Iss. 1. P. 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.017>
- [23] Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity / C. M. Bhalgat, M. Irfan Ali, B. Ramesh, G. Ramu. *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 7, Iss. 6. P. 986-993. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.12.021>
- [24] Patel N. B., Khan I. H., Rajani S. D. Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*. 2010. Vol. 45, Iss. 9. P. 4293-4299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.031>
- [25] Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents I. Küçükğüzel, E. Tatar, Ş. G. Küçükğüzel et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 43, Iss. 2. P. 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.010>
- [26] AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1,4-disubstituted-1,2,4-triazolo[4,3-a] quinazolin-5(4H)-ones / Alagarsamy V., Giridhar R., Yadav M. R. et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006. Vol. 68, Iss. 4. P. 532-535. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.27840>
- [27] 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, Iss. 2. P. 1156-1160.
- [28] Бігдан О. А. Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-*R*2-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 260-265. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184183>
- [29] Бігдан О. А. Актопротекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-*R*1-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 3. С. 80-85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
- [30] Бігдан О. А. Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвімісних 1,2,4-триазолів. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 87-93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
- [31] Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles / V. Zazharskyi, O. Bigdan, V. Parchenko et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, Iss. 2. P. 60-65. <https://doi.org/10.51847/rjb3waubb>

## References

- [1] Karpun, Ye. O., Karpenko, Yu. V., Parchenko, V. V., & Panasenko, O. I. (2019). In silico doslidzhennia novykh pokhidnykh bis-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioniv [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]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 270-275. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184186>
- [2] Korol N. I. (2019). *Elektrofilna heterotsyklizatsia nenasychenykh pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu* [Electrophilic heterocyclicization of unsaturated derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione] (Abstract of the dissertation of the candidate). V. N. Karazin Kharkiv National University. [in Ukrainian].
- [3] Borisenko, N. N., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Gubenko, I. Y., Mykhailiuk, Y. O., Riznyk, O. I., Aleksieiev, O. G., Gutyj, B. V., Lysianska, H. P., & Kurinnyi, A. V. (2019). Anti-inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno-modulating activity. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(11), 5255-5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
- [4] Klosova, X. G., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Shcherbyna, R. O., Samura, T. O., Gubenko, I. Y., Gutyj, B. V., & Khariv, I. I. (2019). Trifuzol suppositories usage results on the course of endometrial inflammatory processes in cows. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 1215-1223.
- [5] Bushueva, I., Parchenko, V., Shcherbyna, R., Safonov, A., Kaplaushenko, A., Gutyj, B., & Hariv, I. (2017). Tryfuzol – new original veterinary drug. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 41(1), 42-49. <https://doi.org/10.1501/Eczfak.0000000594>
- [6] Hunchak, V. M., Martynyshyn, V. P., Gutyj, B. V., Hunchak, A. V., Stefanyshyn, O. M., & Parchenko, V. V. (2020). Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(2), 294-298. <https://doi.org/10.15421/022044>
- [7] Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Kyrychko, B. P., Zvenigorodska, T. V., Gutyj, B. V., Gunchak, A. V., Sliyivska, L. G., Savchuk, L. B., Nazaruk, N. V., Kit, L. P., Dashkovskyy, O. O., & Guta, Z. A. (2020). Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 201-207.
- [8] Chao, S. J., Geng, M. J., & Wang, Y. L. (2010). Synthesis and antibacterial activities of new S-glycosides bearing 1,2,4-triazole. *Journal of the Korean Chemical Society*, 54(6), 731-736. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2010.54.6.731>
- [9] Bektaş, H., Karaali, N., Sahin, D., Demirbaş, A., Karaoglu, S. A., & Demirbaş, N. (2010). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,3-triazole derivatives. *Molecules*, 15(4), 2427-2438. <https://doi.org/10.3390/molecules15042427>
- [10] Muthal, N., Ahirwar, J., Ahirwar, D., Masih, P., Mahmdapure, T., & Sivakumar, T. (2010). Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some 5-substituted-3-pyridine-1, 2, 4-triazoles. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4), 2450-2455.
- [11] Kumudha, D., Leonard, J. T., Muthumani, M., Chidhambarathan, N., & Kalavathi, T. (2013). Synthesis and evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives as anticonvulsant, anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(2), 5-8.
- [12] Patil, S. A., Manjunatha, M., Kulkarni, A. D., & Badami, P. S. (2014). Synthesis, characterization, fluorescence and biological studies of Mn(II), Fe(III) and Zn(II) complexes of Schiff bases derived from Isatin and 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Complex Metals*, 1(1), 128-137. <https://doi.org/10.1080/2164232x.2014.884939>
- [13] Düğdü, E., Ünver, Y., Ünlüer, D., & Sancak, K. (2014). Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiadiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class. *Molecules*, 19(2), 2199-2212. <https://doi.org/10.3390/molecules19022199>
- [14] Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., & Shenoy, S. (2012). Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7H-[1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *European journal of medicinal chemistry*, 54, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.024>
- [15] Hou, Y. P., Sun, J., Pang, Z. H., Lv, P. C., Li, D. D., Yan, L., Zhang, H. J., Zheng, E. X., Zhao, J., & Zhu, H. L. (2011). Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(20), 5948-5954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.063>



- [16] Li, X., Li, X. Q., Liu, H. M., Zhou, X. Z., & Shao, Z. H. (2012). Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety. *Organic and medicinal chemistry letters*, 2(1), 26. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
- [17] Chidananda, N., Poojary, B., Sumangala, V., Kumari, N. S., Shetty, P., & Arulmoli, T. (2012). Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 51, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.02.030>
- [18] Uzgören-Baran, A., Tel, B. C., Sarıgöl, D., Öztürk, E. İ., Kazkayası, İ., Okay, G., Ertan, M., & Tozkoparan, B. (2012). Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European journal of medicinal chemistry*, 57, 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.07.009>
- [19] Abdel-Aziz, M., Beshr, E. A., Abdel-Rahman, I. M., Ozadali, K., Tan, O. U., & Aly, O. M. (2014). 1-(4-Methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamides: synthesis, molecular modeling, evaluation of their anti-inflammatory activity and ulcerogenicity. *European journal of medicinal chemistry*, 77, 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.001>
- [20] Tozkoparan, B., Kúpeli, E., Yeşilada, E., & Ertan, M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(4), 1808-1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
- [21] Navidpour, L., Shafaroodi, H., Abdi, K., Amini, M., Ghahremani, M. H., Dehpour, A. R., & Shafiee, A. (2006). Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(8), 2507-2517. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.11.029>
- [22] Abdel-Megeed, A. M., Abdel-Rahman, H. M., Alkaramany, G. E., & El-Gendy, M. A. (2009). Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity. *European journal of medicinal chemistry*, 44(1), 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.017>
- [23] Bhalgat, C. M., Irfan Ali, M., Ramesh, B., & Ramu, G. (2014). Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 986-993. <https://doi.org/10.1016/j.arabjoc.2010.12.021>
- [24] Patel, N. B., Khan, I. H., & Rajani, S. D. (2010). Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 4293-4299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.031>
- [25] Küçükgülzel, İ., Tatar, E., Küçükgülzel, Ş. G., Rollas, S., & De Clercq, E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(2), 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.010>
- [26] Alagarsamy, V., Giridhar, R., Yadav, M. R., Revathi, R., Ruckmani, K., & De Clercq, E. (2006). AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1,4-disubstituted-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(4), 532-535. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.27840>
- [27] 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.
- [28] Bihdan, O. A. (2019). Protysudomna aktyvnist 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R2-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone). *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 260-265. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184183>
- [29] Bihdan O. A. (2020). Aktoprotekorna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4- R1-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Actoprotective activity of some 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(3), 80-85. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
- [30] Bihdan, O. A. (2021). Protymikrobn ta protyhyrbkova aktyvnist novykh fluorfenilmisnykh 1,2,4-tryazoliv [Antimicrobial and antifungal activity of new fluorophenyl-containing 1,2,4-triazoles]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 76(2), 87-93. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
- [31] Zazharskyi, V., Bigdan, O., Parchenko, V., Parchenko, M., Fotina, T., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharskaya, N., & Borovik, I. (2021). Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles. *Archives Of Pharmacy Practice*, 12(2), 60-65. <https://doi.org/10.51847/rbjb3waubb>