



4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol as a platform for the synthesis of unsymmetrical disulfides

Yu. V. Karpenko^{ID A-F}, M. O. Panasenko^{ID D,E}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

The article discusses effective methods for the synthesis of unsymmetrical disulfides, which are important in the development of new bioactive molecules, pharmaceuticals, and materials for bioconjugation and systemic release.

The aim of the work is to develop a method for the synthesis of unsymmetrical disulfides of 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiols under mild conditions, with high selectivity and wide tolerance to functional groups, including the disulfide fragment as a promising structural framework for the development of new active pharmaceutical ingredients.

Materials and methods. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AC-500 spectrometer (500 MHz) in DMSO-d₆. Elemental analysis (C, H, N, S) was performed using an ELEMENTAR vario EL cube. Melting points were determined using the capillary method.

Results. A new strategy for the synthesis of unsymmetrical disulfides of 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiols using 1-chlorobenzotriazole has been developed, providing high product yields and selective transformation. This method does not require low temperatures and demonstrates high compatibility with various functional groups, allowing easy modification of molecules and further research potential. Spectral data confirm the structure of the obtained compounds and indicate the formation of stable disulfide bonds.

Conclusions. The synthesis of new unsymmetrical disulfides of 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiols was successfully carried out under mild conditions using 1-chlorobenzotriazole as a selective reagent, resulting in high yields and good tolerance to functional groups. Their structural similarity to natural antioxidants such as cystine and allicin makes them promising model compounds for further studies of the mechanisms of redox activity and the development of new drugs to regulate oxidative stress.

Keywords: 1,2,4-triazole, disulfides, mild conditions, high selectivity, antimicrobial activity, antioxidant activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):123-130

4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіол як платформа для синтезу несиметричних дисульфідів

Ю. В. Карпенко, М. О. Панасенко

Описано ефективні методи синтезу несиметричних дисульфідів, що мають значення під час розробки нових біоактивних молекул, фармацевтичних препаратів і матеріалів для біокон'югації і систем контролюваного вивільнення.

Мета роботи – розробка методу синтезу несиметричних дисульфідів 4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіолів за м'яких умов із високою селективністю та широкою толерантністю до функціональних груп, включаючи дисульфідний фрагмент як перспективний структурний каркас для розроблення нових активних фармацевтичних інгредієнтів.

Матеріали і методи. Спектри ¹H ЯМР записано на спектрометрі Bruker AC-500 (500 МГц відповідно) у ДМСО-d₆. Елементний аналіз (C, H, N, S) здійснили на приладі ELEMENTAR vario EL cube. Температури плавлення визначали капілярним методом.

Результати. Розроблено нову стратегію синтезу несиметричних дисульфідів 4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіолів за допомогою 1-хлоробензотріазолу, що забезпечує високий вихід продуктів і селективність перетворення. Цей метод не потребує низьких температур і характеризується високою сумісністю з різноманітними функціональними групами, що дає змогу легко модифікувати молекули, підвищує їхній потенціал для наступних досліджень. Спектральні дані підтверджують структуру отриманих сполук і вказують на утворення стабільних дисульфідних зв'язків.

Висновки. Синтез нових несиметричних дисульфідів 4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіолів успішно здійснено за м'яких умов із використанням 1-хлоробензотріазолу як селективного реагенту, що забезпечує високий вихід і значну толерантність до функціональних груп. Структурна подібність до природних антиоксидантів, зокрема цистину й аліцину, робить їх перспективними

ARTICLE INFO



UDC 547.792'793.4'854.83.057:544.18
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.328770

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):123-130

Keywords: 1,2,4-triazole, disulfides, mild conditions, high selectivity, antimicrobial activity, antioxidant activity.

Received: 24.03.2025 // Revised: 05.05.2025 // Accepted: 22.05.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

ми модельними сполуками для наступних досліджень механізмів окисно-відновної активності та розроблення нових препаратів, спрямованих на регуляцію оксидативного стресу.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, несиметричні дисульфіді, м'які умови, висока селективність, протимікробна активність, антиоксидантна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 123-130

The synthesis of unsymmetrical disulfides has garnered significant attention in recent years due to their relevance in developing novel bioactive molecules, pharmaceuticals, bioconjugation materials, and controlled release systems [1]. Unlike symmetrical disulfides, the synthesis of unsymmetrical disulfides requires strict control of reaction conditions to prevent the formation of homodisulfides, thereby posing a significant challenge to achieve high chemical selectivity and efficient preparation. Disulfide bonds play a crucial role in stabilizing the three-dimensional structure of proteins, maintaining intracellular redox homeostasis, and enabling the design of compounds with either prooxidant or antioxidant properties. In this context, the development of efficient, selective, and environmentally friendly methods for the synthesis of unsymmetrical disulfides remains a highly relevant and timely objective.

Despite notable advances in this area, most existing methods still suffer from several significant limitations. In particular, many rely on highly toxic reagents such as bromine (Br_2), thionyl chloride (SOCl_2), or sulfuryl chloride (SO_2Cl_2), which greatly complicates their practical use – especially in the context of bio-oriented synthesis. Additionally, these approaches often require harsh reaction conditions, multi-step procedures, and prior activation of thiol groups through their conversion into sulfonyl derivatives or similar intermediates. Such factors reduce chemical selectivity, lower yields of target compounds, and ultimately diminish the overall efficiency of the synthetic process [2].

In medicinal chemistry, the disulfide bond is of particular interest as a pharmacophoric element capable of modulating the biological activity of organic molecules. The incorporation of a disulfide moiety into a compound's structure can not only stabilize its three-dimensional conformation but also serve as a functional group that imparts specific biological properties, particularly antimicrobial activity. In this context, the development of new antimicrobial agents based on unsymmetrical disulfides represents a promising research direction, especially in addressing the growing challenge of multidrug-resistant microorganisms.

This hypothesis is supported by natural organosulfur compounds found in garlic (*Allium sativum*), such as S-alkyl-cysteine sulfoxides, diallyl disulfides, and allicin. Allicin, in particular, has attracted considerable scientific interest due to its broad spectrum of biological activities, including antibacterial, antifungal, and antiviral effects. According to a recent study [3], allicin's high reactivity, short intracellular metabolic pathway, and lack of specificity for protein targets are key factors that hinder the development of bacterial resistance. The study's authors highlight that this nonspecific yet potent mode of action may serve as a foundation for designing

new therapeutics aimed at combating multidrug-resistant pathogens.

Thus, the disulfide moiety is regarded as a promising structural motif for the development of novel drug molecules capable of addressing one of the most critical challenges in modern pharmacology – antibiotic resistance.

Another promising avenue for the development of novel unsymmetrical disulfide-containing compounds is the design of molecules with pronounced antioxidant potential. In light of the growing interest in therapeutic agents capable of effectively neutralizing reactive oxygen species (ROS) and preventing oxidative stress, the targeted synthesis of antioxidant-active structures represents a key objective in medicinal chemistry. One of the most effective domestic antioxidant drugs, Thiotriazolin®, is known for its strong cardio- and hepatoprotective effects, which are attributed to its ability to stabilize cell membranes, inhibit lipid peroxidation, and modulate the activity of antioxidant enzymes [4,5].

In this context, the proposed compounds for the synthesis incorporate a functionally significant 1,2,4-triazole-3(2*H*)-thione fragment [6] – a key structural motif found in Thiotriazolin® and various other biologically active derivatives (Fig. 1). It is anticipated that the combination of this heterocyclic core with a disulfide bridge will enhance antioxidant properties, owing to the potential involvement of the disulfide group in reversible redox transformations.

Additionally, the structural analogy with natural amino acids, particularly cystine, which contains a disulfide bond and plays a crucial role in maintaining redox homeostasis in the human body, is noteworthy. Cystine, a dimeric form of cysteine, serves as a substrate for the biosynthesis of glutathione, one of the primary low-molecular antioxidants in cells. Glutathione exists in both oxidized (GSSG) and reduced (GSH) forms, and its functions include neutralizing ROS, maintaining the reduced state of thiol groups in proteins, and detoxifying xenobiotics [7]. Thus, the structural mimicry or functional replication of the behavior of natural redox-active compounds offers promising prospects for the development of novel synthetic antioxidants with potential pharmacological activity.

The interconversion between the oxidized and reduced forms of glutathione is catalyzed in the body by the enzyme glutathione S-transferase. This enzyme belongs to the oxidoreductase family and exhibits specific activity towards the donor thiol group and the acceptor disulfide group.

Considering the above, a pressing challenge is to develop new methods for the synthesis of unsymmetrical disulfides that adhere to the principles of green chemistry, offer mild reaction conditions, high selectivity, and compatibility with a broad range of functional groups.

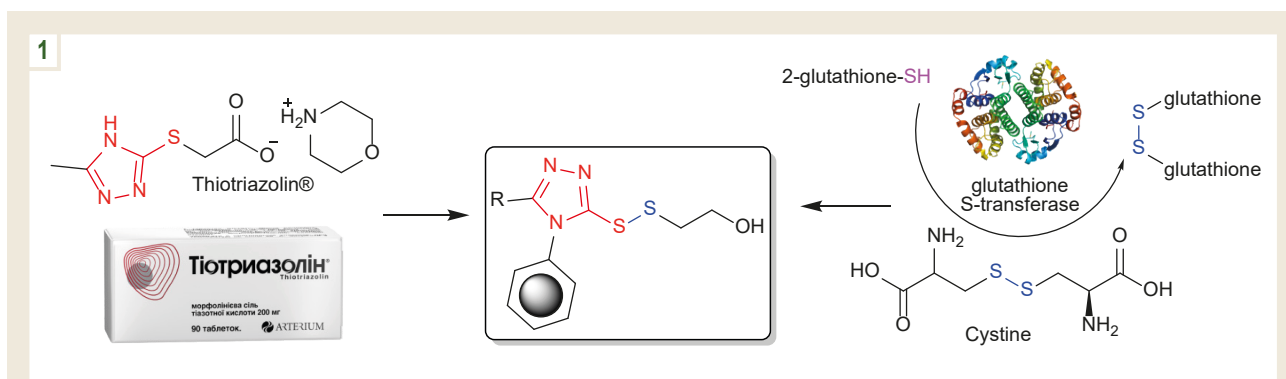


Fig. 1. Strategy for identifying antioxidant activity of disulfide derivatives of 4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles.

Aim

The aim of this work is to develop a synthetic method for unsymmetrical disulfides of 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiols under mild conditions, with high selectivity and broad functional group tolerance, incorporating a disulfide moiety as a promising structural scaffold for the development of novel active pharmaceutical ingredients.

Materials and methods

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AC-500 spectrometer (500 MHz, respectively) in $\text{DMSO}-d_6$, using TMS as the internal standard (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA). Elemental analysis (C, H, N, S) was carried out on an ELEMENTAR vario EL cube, with sulfanilamide as the standard. Melting points were determined using the capillary method in a Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100 (SRS, USA). The reagents used were purchased from Sigma-Aldrich (Merck).

The compounds were synthesized using a known method [8], and the constants obtained corresponded to the literature data.

Method for obtaining 1-chlorobenzotriazole. Treat benzotriazole with sodium hypochlorite in 50 % aq acetic acid. The reagent quickly precipitates and is obtained in nearly quantitative yield after recrystallization from CH_2Cl_2 / petroleum ether.

Method for obtaining 3-(R-disulfanyl)-5-(4-R')-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. A solution of 1-chlorobenzotriazole (0.61 g, 4 mmol), 1,2,3-benzotriazole (0.32 g, 0.7 mmol) and triethylamine (0.03 g, 0.3 mmol) in dichloromethane was cooled to -25°C using an insulated ice bath (66 g NaBr + 100 g ice). To this solution, a solution of 5-R-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (2.7 mmol) in 2 ml of dichloromethane was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 hours while gradually warming to 10°C . Subsequently, a second thiol derivative (4 mmol) in dichloromethane was added dropwise, and stirring was continued at 0°C for an additional 30 minutes. The reaction was quenched by the simultaneous addition of 10 ml of an aqueous sodium thiosulfate solution (0.45 g) and 10 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate

under vigorous stirring for 20 minutes. After completion, the mixture was subjected to liquid-liquid extraction with dichloromethane (3×100 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude products were purified by recrystallization from hexane.

2-((5-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)acetic acid (4a). Yield 70 %, yellow crystalline compound, mp $196\text{--}198^\circ\text{C}$. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ (ppm) 3.73 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.52–7.59 (m, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 11.89 (s, 1H). Found, %: C 44.51; H 2.96; N 18.51; S 17.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$. Calculated, %: C 44.56; H 2.94; N 18.56; S 16.99.

6-(5-((2-hydroxyethyl)disulfaneyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (4b). Yield 95 %, orange amorphous substance, mp $184\text{--}185^\circ\text{C}$. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ (ppm) 2.94 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.65 (dt, $J = 5.4$, 4.2 Hz, 2H), 5.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). Found, %: C 46.21; H 3.74; N 19.33; S 17.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Calculated, %: C 46.27; H 3.61; N 19.27; S 17.64.

6-(5-((3-hydroxypropyl)disulfaneyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (4c). Yield 91 %, yellow crystalline substance, mp $172\text{--}173^\circ\text{C}$. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ (ppm) 1.73 (p, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.57 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). Found, %: C 47.65; H 4.13; N 18.51; S 16.86. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Calculated, %: C 47.73; H 4.01; N 18.56; S 16.99.

6-(5-((2-hydroxypropyl)disulfaneyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (4d). Yield 85 %, yellow crystalline substance, mp $154\text{--}155^\circ\text{C}$. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ (ppm) 1.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 2.76 (dd, $J = 12.8$, 4.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 12.8$, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (qdt, $J = 6.0$, 4.8, 4.2 Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). Found, %: C 47.71; H 4.11; N 18.45; S 16.73. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Calculated, %: C 47.73; H 4.01; N 18.56; S 16.99.

6-(5-((4,5-dihydrothiazol-2-yl)disulfaneyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**4e**). Yield 93 %, white crystalline powder, mp 228–230 °C. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 3.39 (dd, *J* = 4.6, 3.9 Hz, 2H), 3.90–3.94 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). Found, %: C 44.46; H 2.91; N 20.73; S 23.71. C₁₅H₁₂N₆O₂S₃. Calculated, %: C 44.54; H 2.99; N 20.78; S 23.78.

2-((4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)acetic acid (**4f**). Yield 74 %, yellow crystalline substance, mp 225–227 °C. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 3.73 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.20 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.52–7.60 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 11.89 (s, 1H). Found, %: C 46.12; H 3.31; N 17.93; S 24.31. C₁₅H₁₃N₅O₂S₃. Calculated, %: C 46.02; H 3.35; N 17.89; S 24.57.

2-((4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)ethan-1-ol (**4g**). Yield 86 %, yellow crystalline substance, mp 168–170 °C. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 2.94 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.65 (dt, *J* = 5.4, 4.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.33 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 4H), 7.52–7.60 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H). Found, %: C 47.64; H 4.22; N 18.51; S 25.37. C₁₅H₁₅N₅OS₃. Calculated, %: C 47.73; H 4.01; N 18.55; S 25.48.

4-((4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)butan-1-ol (**4h**). Yield 90 %, yellow crystalline substance, mp 218–220 °C. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.60 (ttt, *J* = 7.5, 5.5, 1.0 Hz, 2H), 1.67–1.76 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.77–3.83 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.52–7.60 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H). Found, %: C 50.28; H 4.51; N 17.43; S 23.78. C₁₇H₁₉N₅OS₃. Calculated, %: C 50.35; H 4.72; N 17.27; S 23.72.

1-((4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)propan-2-ol (**4i**). Yield 88 %, white crystalline substance, mp 192–193 °C. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 2.76 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.08 (qdt, *J* = 6.0, 4.8, 4.2 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.20 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 4H), 7.52–7.60 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H). Found, %: C 49.13; H 4.24; N 17.62; S 24.51. C₁₆H₁₇N₅OS₃. Calculated, %: C 49.08; H 4.38; N 17.89; S 24.57.

2-((4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)-4,5-dihydrothiazole (**4j**). Yield 96 %, white crystalline powder, mp 164–166 °C. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 3.39 (dd, *J* = 4.6, 3.9 Hz, 2H), 3.90–3.95 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.20 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 4H), 7.52–7.60 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H). Found, %: C 45.83; H 3.32; N 20.36; S 30.32. C₁₆H₁₄N₆S₄. Calculated, %: C 45.91; H 3.37; N 20.08; S 30.64.

Results

Considering the aforementioned, it became necessary to design a rational and selective synthetic strategy for access-

ing this class of potentially bioactive disulfide-containing compounds [9]. To this end, we analyzed and built upon the methodologies described by Abe [10] and Hunter [11], which explore thiol activation pathways suitable for disulfide bond formation. Specifically, Abe demonstrated that *N*-chlorosuccinimide (NCS) can convert thiols into sulfenyl chlorides, which, in the presence of triethylamine, undergo further reaction with succinimide – a by-product of the initial chlorination step – yielding *N*-sulfenylsuccinimide intermediates. These intermediates can then react with a second thiol to form disulfides. However, this approach suffers from a critical drawback: the highly reactive sulfenyl chloride intermediate can also undergo direct, non-selective coupling with a second equivalent of the starting thiol, leading to the undesired formation of symmetrical disulfides as major by-products.

To overcome this limitation, Hunter and co-workers proposed the use of 1-chlorobenzotriazole as a more chemoselective chlorinating agent. This reagent allows for the direct conversion of thiols into *N*-sulfenylbenzotriazole intermediates, bypassing the formation of unstable sulfenyl chlorides. More importantly, under carefully controlled conditions, it becomes possible to selectively generate the *N*-sulfenyl intermediate without promoting side reactions that would lead to homodimer formation. Once formed, this intermediate exhibits sufficient electrophilicity to undergo efficient coupling with a structurally distinct thiol, thus providing a viable route to the targeted unsymmetrical disulfides with improved selectivity and synthetic reliability. This strategy therefore lays the groundwork for the efficient and scalable synthesis of novel disulfide-based scaffolds of pharmacological relevance.

During the course of our investigation, we established that the synthesis of the target disulfide derivatives of 4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles does not require extremely low reaction temperatures, as previously assumed. Moreover, the efficiency and reproducibility of the transformation were significantly improved by the addition of a small amount of triethylamine, which effectively scavenges the hydrogen chloride released during the activation step. This adjustment not only simplified the experimental procedure but also enhanced the overall yield of the desired products.

The general synthetic strategy employed (Fig. 2) relies on the *in situ* generation of 1-chlorobenzotriazole (BtCl) via the oxidation of 1,2,3-benzotriazole with sodium hypochlorite. This reagent serves as a selective electrophilic chlorinating agent that reacts smoothly with the thiol precursor – a 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol – to afford a key sulfenylated intermediate, namely 1-((5-*R*-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole. The resulting intermediate is sufficiently stable under the reaction conditions and undergoes a chemoselective nucleophilic substitution upon treatment with a second, structurally distinct thiol. This final step yields the unsymmetrical disulfide product in good yield and with high regioselectivity.

This approach thus provides a concise and operationally simple method for accessing a variety of functionalized unsymmetrical disulfides, bypassing the common pitfalls

2

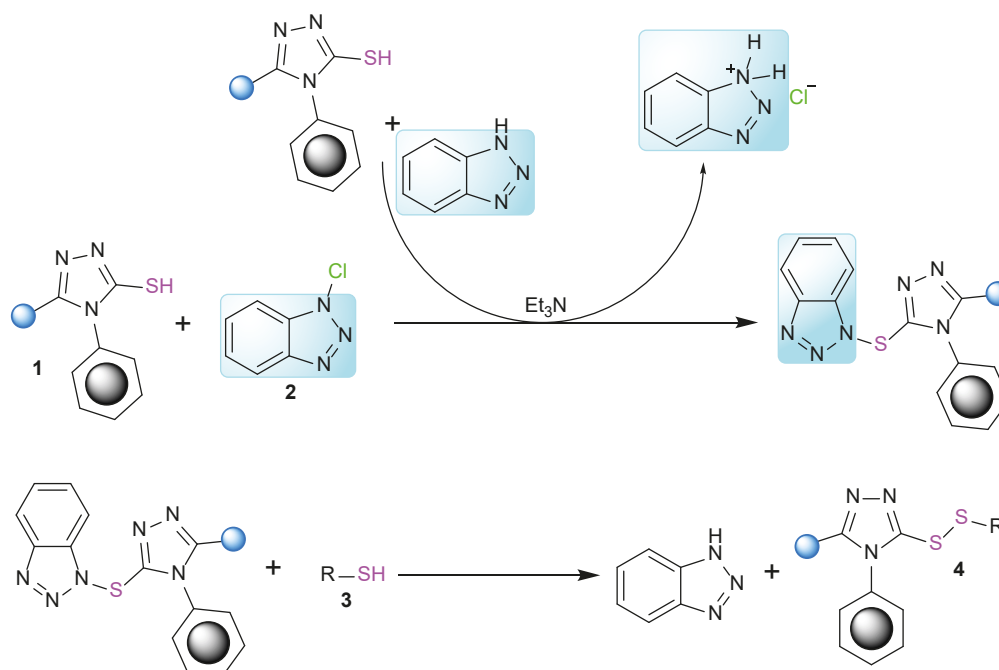
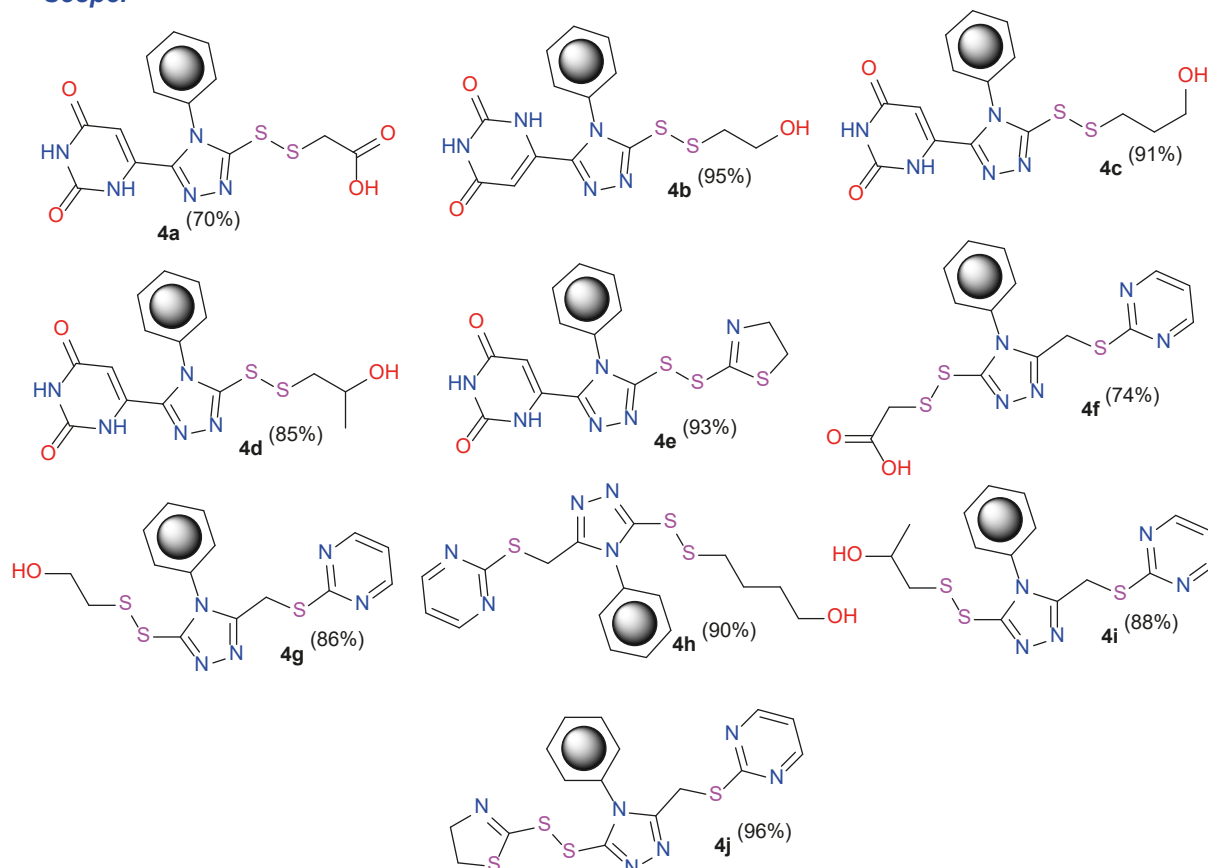
**Scope:**

Fig. 2. Scope of 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives.

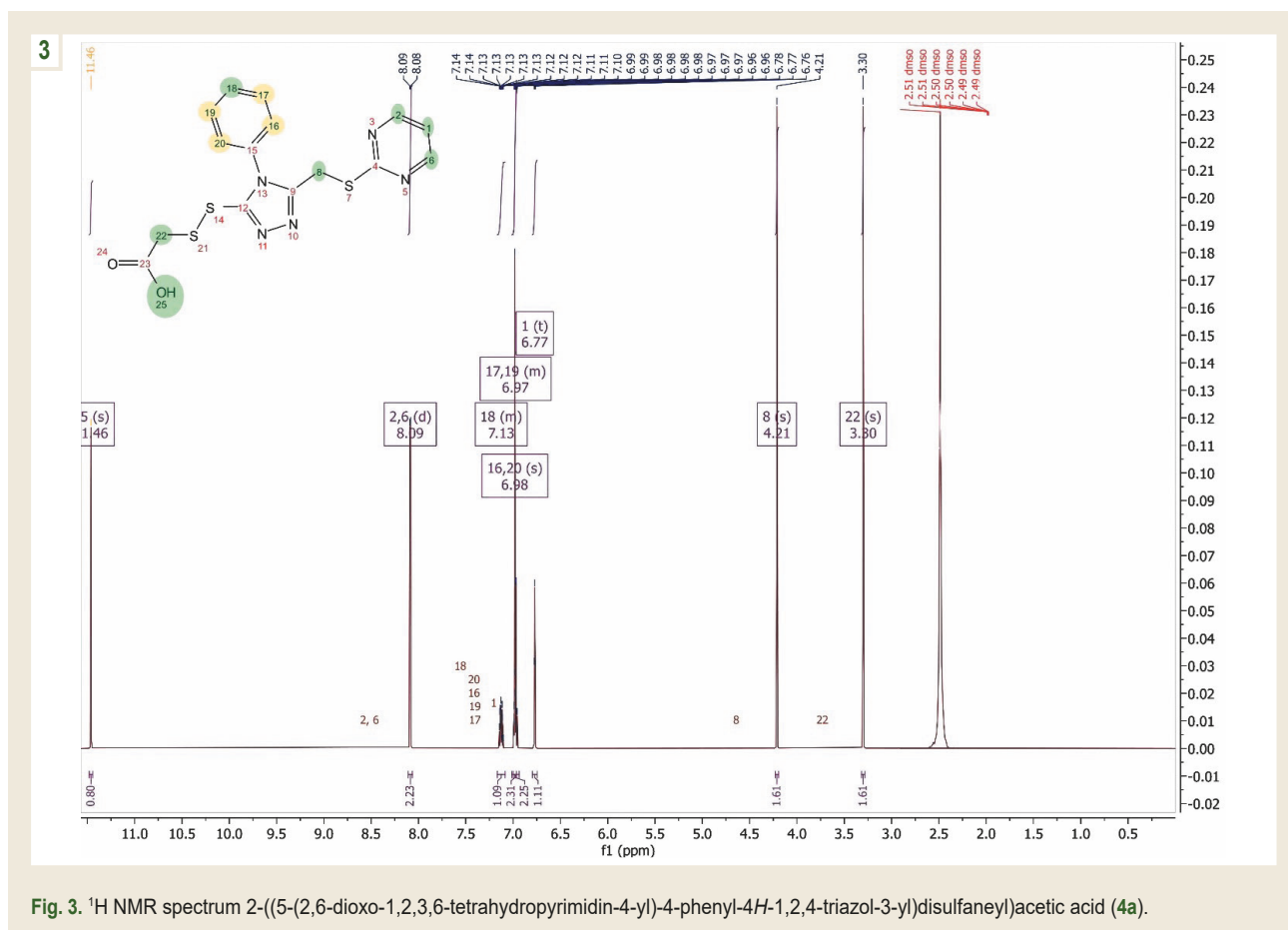


Fig. 3. ^1H NMR spectrum 2-((5-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)disulfaneyl)acetic acid (**4a**).

of homocoupling and overoxidation, and is particularly well-suited for structurally diverse thiol partners.

To ensure high selectivity toward the formation of the target unsymmetrical disulfide, the reaction was quenched at the appropriate stage by kinetic termination with an aqueous solution of sodium thiosulfate, combined with saturated sodium bicarbonate. This step effectively neutralized any residual electrophilic intermediates, thereby suppressing unwanted side reactions.

Discussion

The substances are individual crystalline compounds in the form of white, light yellow and red colors, insoluble in water, soluble in organic solvents. The structure of the compounds has been proven using spectral analysis methods, and their individuality – chromatographically.

A noteworthy feature of the developed synthetic approach is the high selectivity observed for the formation of unsymmetrical disulfide products, with no significant traces of homodimeric disulfides detected. This conclusion was supported by thin-layer chromatography (TLC) analysis, which showed the absence of additional non-target byproducts corresponding to homocoupled species. TLC monitoring of the reaction progress revealed complete consumption of the initial 5-*R*-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol at the first stage, accompanied by the appearance of two closely migrating polar

intermediates. These species are attributed to regioisomeric sulfenylated adducts formed via substitution at the N-1 and N-2 positions of the benzotriazole ring, respectively.

An additional highlight of this synthetic protocol is the critical role of triethylamine, which facilitates the *N*-sulfenylation step by scavenging generated hydrogen chloride and stabilizing the sulfenyl intermediate. Moreover, from a sustainability perspective, the procedure offers a valuable advantage: the 1-chlorobenzotriazole used as an activating agent can be readily hydrolyzed under basic conditions to regenerate 1,2,3-benzotriazole. This recyclability underscores the catalytic-like behavior of the heterocycle in the overall transformation and aligns well with the principles of green chemistry.

The successful formation of the desired disulfide derivatives was further confirmed by ^1H NMR spectroscopy (Fig. 3), which clearly demonstrated the disappearance of the thiol proton signal and the appearance of diagnostic signals corresponding to the newly formed disulfide linkage, thereby verifying the structural integrity of the products.

The ^1H NMR spectrum of the obtained compound in DMSO- d_6 (500 MHz) confirms the structure of the target disulfide derivative and reveals a well-resolved set of characteristic signals corresponding to all expected proton environments.

The aliphatic region displays two distinct signals: a triplet at $\delta = 2.94$ ppm ($J = 4.1$ Hz, 2H) and a doublet of triplets at $\delta = 3.65$ ppm ($J = 5.4, 4.2$ Hz, 2H), which are assignable to

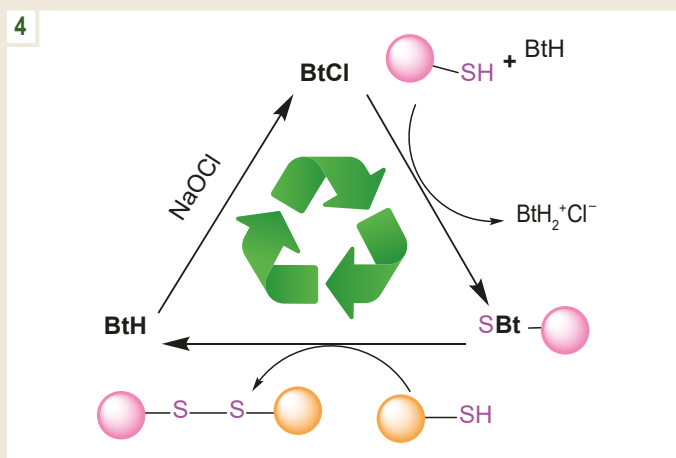


Fig. 4. Unsymmetrical disulfide process cycle using BtCl.

the methylene protons of a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ fragment adjacent to a heteroatom (most likely sulfur or nitrogen). The triplet at $\delta = 5.33$ ppm ($J = 5.4$ Hz, 1H) corresponds to a methine proton, presumably located between two heteroatoms, indicating the presence of a $-\text{CH}-\text{S}-$ linkage within a substituted triazole ring or adjacent to a disulfide bridge.

A singlet at $\delta = 6.15$ ppm (1H) likely represents the proton at position 5 of the 1,2,4-triazole ring, as it appears in the aromatic region yet is slightly shielded due to the electronic environment of the heterocycle.

The aromatic region consists of a multiplet between $\delta = 7.37$ ppm and 7.59 ppm integrating for five protons, which is consistent with a monosubstituted phenyl ring. The chemical shift and multiplicity are typical for phenyl protons that are electronically decoupled from strongly withdrawing or donating substituents.

Two downfield singlets at $\delta = 11.29$ ppm and 11.83 ppm (1H each) are indicative of labile NH protons, most likely belonging to amide-like or thiol-like environments, possibly due to hydrogen bonding interactions with the solvent (DMSO). Their distinct chemical shifts suggest non-equivalent environments, supporting the presence of multiple heterocyclic or polar functional groups within the molecule.

Overall, the spectral data are in full agreement with the proposed structure of the unsymmetrical disulfide bearing a substituted 1,2,4-triazole core and confirm the successful formation of the expected product.

In conclusion, the proposed synthetic methodology offers several compelling advantages in terms of sustainability, cost-efficiency, and operational simplicity. A key innovation lies in the use of household bleach (sodium hypochlorite) as a mild and readily available oxidizing agent, in combination with benzotriazole (BtH), which acts not only as a ligand precursor but also as a recyclable mediator of oxidative transformations.

The environmental appeal of this approach is further enhanced by the recyclability of BtH, which can be recovered in high yield using either column chromatography (up to 96 % recovery) or a more accessible acid–base extraction protocol. In the latter case, post-reaction acidification of the

aqueous layer followed by vigorous stirring in the presence of dichloromethane for 1 hour enabled efficient partitioning of benzotriazole into the aqueous phase as its hydrochloride salt, achieving up to 99 % recovery. However, under these conditions, a modest reduction in the isolated yield of the disulfide product to approximately 70 % was observed, as detailed in the Experimental Section. Notably, shorter mixing times resulted in incomplete extraction of benzotriazole, thereby diminishing overall recovery efficiency and complicating downstream processing.

This one-pot protocol is also notable for its operational simplicity, avoiding the need for multiple isolation steps and minimizing the use of hazardous reagents. The core strategic features of this disulfide-forming transformation are summarized schematically in Fig. 4.

Further investigations are underway to expand the scope of this methodology, including detailed mechanistic studies and its application to the preparation of structurally diverse disulfide-containing bioconjugates.

Conclusions

1. The synthesis of new unsymmetrical disulfides of 4-phenyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiols was successfully implemented under mild conditions using 1-chlorobenzotriazole as a selective reagent, which ensured a high yield of target compounds and good tolerance to various functional groups.

2. The obtained disulfide derivatives form pharmacophore active fragments – a disulfide bridge and a 1,2,4-triazole core – which increases their prospects as discovered biologically active compounds with antioxidant and antimicrobial effects, in particular in the context of combating antibiotic-resistant pathogens.

3. The structural similarity of the synthesized compounds to natural antioxidants, such as cystine and allicin, allows us to consider them as model compounds for further studies of the mechanisms of redox activity and the development of new drugs aimed at regulating oxidative stress.

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4390-9949](https://orcid.org/0000-0002-4390-9949)

Panasenko M. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Відомості про авторів:

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

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



Юрій Карпенко (Yuriy Karpenko)
karpenko.y.v@gmail.com

References

1. Trauner D, Sailer A. Chemoselective synthesis of unsymmetrical disulfides. *Synfacts*. 2023;19(6):0617. doi: [10.1055/s-0042-1751888](https://doi.org/10.1055/s-0042-1751888)
2. Yadav A, Gond A, Prasad V. Synthesis of symmetrical disulfides by an NIS/PPH3-mediated reductive self-coupling of sulfonyl hydrazides. *Synlett*. 2024;35:1453-7. doi: [10.1055/s-0041-1738457](https://doi.org/10.1055/s-0041-1738457)
3. Janská P, Knejzlik Z, Perumal AS, Jurok R, Tokárová V, Nicolau DV, et al. Effect of physicochemical parameters on the stability and activity of garlic alliinase and its use for in-situ allicin synthesis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248878. doi: [10.1371/journal.pone.0248878](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248878)
4. Hotsulia AS, Al Khalaf NA, Fedotov SO, Solomenniy AM, Pidlisnyi OV. [Synthesis and properties of 2-(5-methyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetamides]. *Ukrainian journal of military medicine*. 2024;5(2):110-9. Ukrainian. doi: [10.46847/ujmm.2024.2\(5\)-110](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2(5)-110)
5. Kucherenko LI, Karpenko YV, Ohloblina MV, Zazharskyi VV, Bilan MV, Kulishenko OM, et al. [Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs]. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(6):481-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.6.309034](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034)
6. Karpenko Y. Absorption of free radicals of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines. *Chemistry Proceedings*. 2024;16(1):62. doi: [10.3390/ecsoc-28-20181](https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20181)
7. Teskey G, Abraham R, Cao R, Gyurjian K, Islamoglu H, Lucero M, et al. Glutathione as a marker for human disease. *Adv Clin Chem*. 2018;87:141-59. doi: [10.1016/bs.acc.2018.07.004](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.004)
8. Karpenko YV, Panasenko OI, Kulish SM, Domnich AV. Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023;16(2):158-64. doi: [10.14739/2409-2932.2023.2.274586](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586)
9. Zhou F, He X, Zhou M, Li N, Wang Q, Zhang X, et al. Generation of perthiyl radicals for the synthesis of unsymmetric disulfides. *Nat Commun*. 2025;16(1):23. doi: [10.1038/s41467-024-55310-x](https://doi.org/10.1038/s41467-024-55310-x)
10. Abe Y, Nakabayashi T, Tsurugi J. The preparation of N-(alkylthio)- and N-(arylthio)succinimides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2006;46(6):1898-9. doi: [10.1246/bcsj.46.1898](https://doi.org/10.1246/bcsj.46.1898)
11. Hunter R, Caira M, Stellenboom N. Inexpensive, one-pot synthesis of unsymmetrical disulfides using 1-chlorobenzotriazole. *J Org Chem*. 2006;71(21):8268-71. doi: [10.1021/jo060693n](https://doi.org/10.1021/jo060693n)



Chromatography-mass spectrometric study of the chemical composition of *Myrtus communis* L. leaf essential oil

O. Ye. Matsehorova^{1A,B,C,D}, V. M. Odyntsova^{1A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Myrtus communis is a common species in tropical and subtropical regions. Myrtle is cultivated as an ornamental plant in areas with a temperate climate, such as Ukraine. It was introduced to the Nikitskyi Botanical Garden in 1967. The pharmacological properties of galenic preparations derived from *Myrtus communis* are primarily determined by the presence of essential oils. Galenic preparations from myrtle leaves have general tonic, antimicrobial (notably demonstrating high bactericidal activity against gram-positive bacteria and antibiotic and resistant strains, *Mycobacterium tuberculosis*), analgesic, astringent, expectorant, and anti-inflammatory effects. For a comprehensive study of this plant, it is essential to investigate the volatile fractions of its raw material.

The aim of the work is to conduct a chromatography-mass spectrometric analysis of the chemical composition of *Myrtus communis* L. leaf essential oil.

Materials and methods. The object of the study is the essential oil of *Myrtus communis*, cultivated at the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, and obtained through hydrodistillation. Qualitative and quantitative determination of the essential oil components was carried out using the chromatography-mass spectrometric method on a high-performance gas chromatograph "Agilent 7890B GC System" (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with a mass spectrometric detector "Agilent 5977 BGC/MSD" (Agilent, Santa Clara, CA, USA) and a DB-5ms chromatographic column (30 m × 250 μm × 0.25 μm). The component identification was performed using the NIST14 mass spectral library.

Results. Chromatography-mass spectrometric analysis revealed the presence of 42 key volatile compounds in *Myrtus communis* leaf essential oil, three of which were in isomeric forms. The five major components were myrtenyl acetate (24.12 %), linalool (16.73 %), cyclofenchene (10.37 %), o-xylene (7.85 %) and myrtenol (4.35 %). Terpenes were identified as the dominant group in *Myrtus communis* leaves, comprising 72.04 %.

Conclusions. The chemical composition of *Myrtus communis* leaf essential oil showed some differences compared to literature data that deal with geographical features (temperature, soil quality, day length), harvesting time and genotype variations. The research findings can serve as a basis for developing new pharmaceutical and cosmetic products containing myrtle essential oil. Besides, the analysis of the chemical composition of the essential oil can contribute to improving extraction technology and standardizing essential oils.

Keywords: *Myrtus communis*, volatile organic compounds, chromatography-mass spectrometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):131-137

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу ефірної олії листа *Myrtus communis* L.

О. Є. Мацегорова, В. М. Одинцова

Myrtus communis – вид, поширений у тропічних і субтропічних регіонах. У регіонах із помірним кліматом, як-от в Україні, мирт культивують як декоративну рослину. Інтродукований у Нікітському ботанічному саду в 1967 році. Фармакологічні властивості галенових препаратів мирту звичайного визначаються передусім наявністю в них ефірних олій. Галенові препарати з листа мирту характеризуються загальною тонізуювальною, протимікробною (мають високу бактерицидну активність щодо грам-позитивних і стійких до антибіотиків штамів бактерій, туберкульозної палички), знеболювальною, в'язучою, відхаркувальною, протизапальною дією. Для комплексного вивчення цієї рослини доцільним є дослідження летких фракцій її сировини.

Мета роботи – хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу ефірної олії листа *Myrtus communis* L.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження – ефірна олія мирту звичайного, що вирощений на кафедрі фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Ефірна олія одержана методом гідроdistillaції. Якісне та кількісне визначення компонентів ефірної олії здійснили з використанням хромато-мас-спектрометричного методу на високо-

ARTICLE INFO



UDC 615.322:582.776.2-035.85-119.2:[543.51+543.54]
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.2.322669](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.322669)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):131-137

Keywords: *Myrtus communis*, volatile organic compounds, chromatography-mass spectrometry.

Received: 13.02.2025 // Revised: 14.03.2025 // Accepted: 26.03.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ефективному газовому хроматографі Agilent 7890B GC System (Agilent, SantaClara, CA, USA) з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, SantaClara, CA, USA) та хроматографічною колонкою DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм). Для ідентифікації компонентів використано бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати. У результаті хромато-мас-спектрометричного дослідження виявлено 42 характерні компоненти летких сполук (3 із них – в ізомерному стані) в ефірній олії листя мирту звичайного з найбільшим вмістом таких п'яти компонентів: миртенілацетат (24,12 %), ліналоол (16,73 %), циклофенчен (10,37 %), О-ксилол (7,85 %) та миртенол (4,35 %). Встановили, що основна складова листя мирту звичайного – терпени з кількісним вмістом 72,04 %.

Висновки. Виявлено певні відмінності хімічного складу ефірної олії мирту звичайного порівняно з даними фахової літератури. Це пов'язано з географічним розташуванням (температура, якість ґрунту, тривалість дня), часом збирання та генотипом виду. Результати дослідження можуть стати основою для розроблення нових фармацевтичних і косметичних препаратів, що містять ефірну олію мирту. Аналіз хімічного складу ефірної олії може стати підґрунтям для вдосконалення технології видобутку та стандартизації ефірних олій.

Ключові слова: мирт звичайний, леткі органічні сполуки, хромато-мас-спектрометрія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 131-137

Essential oils are natural secondary metabolites that contain a complex mixture of volatile compounds with a wide range of biological activities [1]. They are found in various parts of plants, including leaves, seeds, flowers, roots, and bark. Essential oils play a crucial role in plant life, as they contain compounds that help combat parasites and infections, possessing antibacterial, antifungal, and antiparasitic properties. Essential oils are used in perfumery, cosmetics, household product scenting, beverages, and medicine [2].

Myrtus communis L. belongs to the family *Myrtaceae* and is classified as an essential oil-bearing plant. It is a widespread species in typical Mediterranean flora and grows naturally in Iran, Spain, France, Greece, Turkey, Algeria, Morocco, Croatia, Italy, and Montenegro [3]. Although myrtle grows spontaneously, it is widely cultivated worldwide as an ornamental, small, evergreen perennial plant that can reach up to 2 meters in height [4].

In Ukraine, this plant can be successfully grown, but it requires special care. *Myrtus communis* L. can be cultivated only in the southern regions of Ukraine in open ground. In central and northern regions, it is traditionally grown as an indoor or container plant, which is placed outdoors during the summer months.

A literature review highlights the high biological activity of myrtle leaf essential oil. It is primarily used for the treatment of bronchitis, tuberculosis, diarrhoea, haemorrhoids, and prostatitis [4]. Notably, myrtle essential oil has nematocidal [5], biopesticidal [6], insecticidal [7], antimicrobial [8,9], and fungicidal [10] properties. Besides, it possesses antioxidant, anti-inflammatory, gastroprotective and hepatoprotective effects [11,12,13,14,15].

Essential oils of *Myrtus* species primarily consist of monoterpene hydrocarbons, oxygenated monoterpenes, simple ethers, esters, sesquiterpene hydrocarbons, oxygenated sesquiterpenes, aliphatic hydrocarbons, alcohols, and phenols, distributed in varying proportions [16]. Notably, the principal compounds remain consistent, despite variations in their relative percentages: myrtenyl acetate, 1,8-cineole, linalool, and α -pinene [8,9,17].

Although metabolic processes in living organisms are maintained by deep evolutionary history and exhibit high stability, they can be influenced by various factors. These

include endogenous factors, such as genetic variations and development stage, and exogenous ones, such as soil properties, temperature, day length, humidity, nutrient availability, light, and geographical location [18]. When environmental conditions change, plants must adapt through biochemical pathways and processes. Consequently, populations of medicinal plants growing in different ecological conditions may produce a diverse range of active compounds, leading to variations in both the quantity and quality of these substances. This variability, in turn, may affect the plant's therapeutic and biological activity [19,20].

Since existing references primarily provide information on *Myrtus communis* leaf essential oil from plants that grow spontaneously or are cultivated in other countries, studying the volatile fractions of *Myrtus communis* grown in Ukraine as an ornamental plant, is particularly relevant. Moreover, *Myrtus communis* is not in the Ukrainian pharmacopoeia. Therefore, understanding the composition of its essential oil is crucial for the further development of standardization methods. This will ensure the high quality and stability of products containing *Myrtus communis*, such as pharmaceutical preparations, cosmetic products, and aromatic additives.

Aim

The purpose of the work is to determine the qualitative and quantitative content of volatile compounds in *Myrtus communis* leaf essential oil using gas chromatography-mass spectrometry.

Materials and methods

The object of the study was *Myrtus communis* essential oil. The plant was cultivated under controlled microclimatic conditions at the Department of Pharmacognosy, Pharmacology, and Botany of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Ukraine). *Myrtus communis* was grown on east-facing windowsills under a temperature regime of +18 °C to +26 °C and a relative humidity of 60–75 %, maintained through regular misting. Watering was performed using soft water: moderately abundant in summer and limited in winter. The plant material was dried

in the shade at room temperature for 5 days, then crushed into pieces of 0.5–1.0 cm. The essential oil was extracted using the hydrodistillation method [21].

Qualitative and quantitative determination of the components of essential oil was performed using the chromatography-mass spectrometric method in the Gas Chromatography-Mass Spectrometry Laboratory of the Educational and Research Medical Laboratory Center with a vivarium of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Standard methods for determining chemical compounds were applied on a high-performance gas chromatograph “Agilent 7890B GC System” (Agilent, SantaClara, CA, USA) with a mass spectrometry detector “Agilent 5977 BGC/MSD” (Agilent, SantaClara, CA, USA) [22]. The DB-5ms chromatographic column was 30 m × 250 μm × 0.25 μm. The carrier gas (helium) flow rate was 1.3 ml/min. The injection volume was 0.5 μl, with a flow split ratio of 1 : 5. The sample introduction block temperature was 200 °C → 12 °C/s → 265 °C. The thermostat temperature was programmed, starting at 70 °C (with a minute hold) → 10 °C/min → 270 °C (with a four-minute hold). The GC/MS interface temperature

was 275 °C; the ion source was 230 °C; the quadrupole mass analyzer temperature was 150 °C. The ionization method was EI at 70 eV, with a mass range of 30–700 m/z.

The identification of the components was conducted using the NIST14 mass spectral library. Within the framework of this study, the experiment was conducted once, following the preliminary calibration and metrological verification of the high-performance gas chromatograph.

Results

The essential oil was obtained from dried myrtle leaves using the hydrodistillation method, with a yield of 0.72 % relative to the total mass. The essential oil is a mobile, pale yellow liquid with a fresh, strong, camphor-like, sweet, and herbaceous aroma and a bitter, pungent taste.

The essential oil is a mobile, pale-yellow liquid with a fresh, strong, camphor-like, sweet-herbaceous aroma and a bitter, pungent taste.

The results of chromatography-mass spectrometric analysis of the qualitative and quantitative composition of volatile compounds in *Myrtus communis* L. leaves are in Table 1.

Table 1. Qualitative and quantitative composition of *Myrtus communis* L. leaf essential oil

No.	Component name	Chemical formula	Compound class	RT, min.	Area sum, %
1.	Myrtenyl acetate*	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	OM	17.963	24.12
2.	Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	OM	11.674	16.73
3.	Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,3,3-trimethyl-	C ₁₀ H ₁₆	MH	6.81	10.37
4.	o-Xylene*	C ₈ H ₁₀	AH	5.233	7.85
5.	Bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-methanol, 6,6-dimethyl-	C ₁₀ H ₁₆ O	OM	14.315	4.35
6.	o-Xylene*	C ₈ H ₁₀	AH	5.715	4.12
7.	o-Xylene*	C ₈ H ₁₀	AH	4.98	3.51
8.	Eucalyptol	C ₁₀ H ₁₈ O	OM	9.51	2.86
9.	D-Limonene	C ₁₀ H ₁₆	MH	9.409	2.66
10.	Safrole	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	OC	16.865	2.48
11.	1,4,7,-Cycloundecatriene, 1,5,9,9-tetramethyl-,Z,Z,Z-	C ₁₅ H ₂₄	OC	21.207	2.32
12.	Methyl eugenol	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	OC	19.797	1.7
13.	p-Cymene	C ₁₀ H ₁₄	AH	9.26	1.52
14.	Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	SH	20.29	1.23
15.	2-Naphthalenemethanol, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-α,α,4a,8-tetramethyl-, [2R-(2α,4α,α,8α,β)]-	C ₁₅ H ₂₆ O	OS	26.05	1.2
16.	Propanoic acid, 2-methyl-, butyl ester	C ₈ H ₁₆ O ₂	OC	6.239	1.13
17.	Butanoic acid, 2-methyl-, 2-methylpropyl ester	C ₉ H ₁₈ O ₂	OC	8.631	1.01
18.	(1R,3E,7E,11R)-1,5,5,8-Tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-3,7-diene	C ₁₅ H ₂₄ O	OS	24.961	0.98
19.	Linalyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	OM	15.742	0.96
20.	Propanoic acid, 2-methyl-, 2-methylbutyl ester	C ₉ H ₁₈ O ₂	OC	9.008	0.71
21.	Geranyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	OM	19.209	0.63
22.	Myrtenyl acetate*	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	OM	17.018	0.54
23.	Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	OS	24.299	0.54

Cont. of table 1.

No.	Component name	Chemical formula	Compound class	RT, min.	Area sum, %
24.	γ -Terpinene	C ₁₀ H ₁₆	MH	10.218	0.53
25.	Isobutyric acid, 2-pinen-10-yl ester	C ₁₄ H ₂₂ O ₂	OC	21.361	0.52
26.	(+)-4-Carene	C ₁₀ H ₁₆	MH	11.005	0.48
27.	3-Carene*	C ₁₀ H ₁₆	MH	8.784	0.46
28.	3-Cyclohexen-1-ol, 4-methyl-1-(1-methylethyl)-, (R)- ((-)-	C ₁₀ H ₁₈ O	OM	13.821	0.43
29.	Isospathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	OS	28.836	0.43
30.	2-Naphthalenemethanol, 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro- $\alpha,\alpha,4a,8$ -tetramethyl-, (2R-cis)-	C ₁₅ H ₂₆ O	OS	25.505	0.4
31.	(-)-cis-Myrtanyl acetate*	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	OM	19.377	0.33
32.	2-Cyclohexen-1-ol, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-, acetate, cis-	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	OM	18.039	0.32
33.	α -Phellandrene	C ₁₀ H ₁₆	MH	6.54	0.31
34.	6-acetyl-2,2,4,4-tetramethylcyclohexane-1,3,5-trione	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	OC	18.674	0.29
35.	τ -Cadinol	C ₁₅ H ₂₆ O	OS	25.771	0.28
36.	2-Hexenal, (E)-	C ₆ H ₁₀ O	OC	4.832	0.24
37.	3-Carene*	C ₁₀ H ₁₆	MH	9.878	0.24
38.	(3R,3aR,3bR,4S,7R,7aR)-4-Isopropyl-3,7-dimethyloctahydro-1H-cyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzen-3-ol	C ₁₅ H ₂₆ O	MH	22.247	0.24
39.	Ethyl 2-(5-methyl-5-vinyltetrahydrofuran-2-yl)propan-2-yl carbonate	C ₁₃ H ₂₂ O ₄	OS	10.63	0.23
40.	1-Bromo-3,7-dimethyl-2,6-octadiene	C ₁₀ H ₁₇ Br	OS	8.252	0.17
41.	Bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol, 6,6-dimethyl-2-methylene-, [1S-(1 α ,3 α ,5 α)]-	C ₁₀ H ₁₆ O	MH	12.692	0.15
42.	Bicyclo[3.1.0]hexane, 4-methylene-1-(1-methylethyl)-	C ₁₀ H ₁₆	OM	7.911	0.11
43.	α -Campholenal	C ₁₀ H ₁₆ O	MH	12.262	0.09
44.	Benzenemethanol, $\alpha,\alpha,4$ -trimethyl-	C ₁₀ H ₁₄ O	AH	14.118	0.07
45.	1-(3-Methyl-cyclopent-2-enyl)-cyclohexene	C ₁₂ H ₁₈	MH	16.564	0.07
46.	3-Hexanone, 2-methyl-	C ₇ H ₁₄ O	OC	3.608	0.05
47.	1,1,5-Trimethyl-1,2-dihydronaphthalene	C ₁₃ H ₁₆	AH	18.58	0.05
Total identified					100.01
Monoterpene hydrocarbons (MH)					15.6
Oxygenated monoterpenes (OM)					51.38
Sesquiterpene hydrocarbons (SH)					1.23
Oxygenated sesquiterpenes (OS)					3.83
Aromatic hydrocarbons (AH)					17.12
Other compounds (OC)					10.85

*: the compounds are isomers.

Chromatography-mass spectrometric analysis revealed the presence of 42 key components of volatile compounds, three of which were in isomeric forms.

During the chemical analysis of the leaves, myrtenyl acetate was found to have the highest content (24.12 %), belonging to the class of oxygenated monoterpenes. It also has two isomers with concentrations of 0.54 % and 0.33 %. The next ones in quantitative content are linalool (oxygenated monoterpene) – 16.73 %, cyclofenchene (monoterpene hydrocarbon) – 10.37 %, o-xylene with isomers (aromatic hydrocarbons) – 7.85 %, 4.12 %, and 3.51 %, and Myrtenol

(oxygenated monoterpene) – 4.35 %. It was determined that the primary constituents of *Myrtus communis* leaves are terpenes (72.04 %), with oxygenated monoterpenes accounting for 51.38 %. The next ones are monoterpene hydrocarbons with a content of 15.6 %, oxygenated sesquiterpenes – 3.83 % and sesquiterpene hydrocarbons – 1.23 %. The content of aromatic hydrocarbons was 17.12 %, while other compound classes accounted for 10.85 %.

The following compounds were identified on the chromatogram of *Myrtus communis* L. essential oil components: myrtenyl acetate with a retention time of 17.963 min, lina-

1

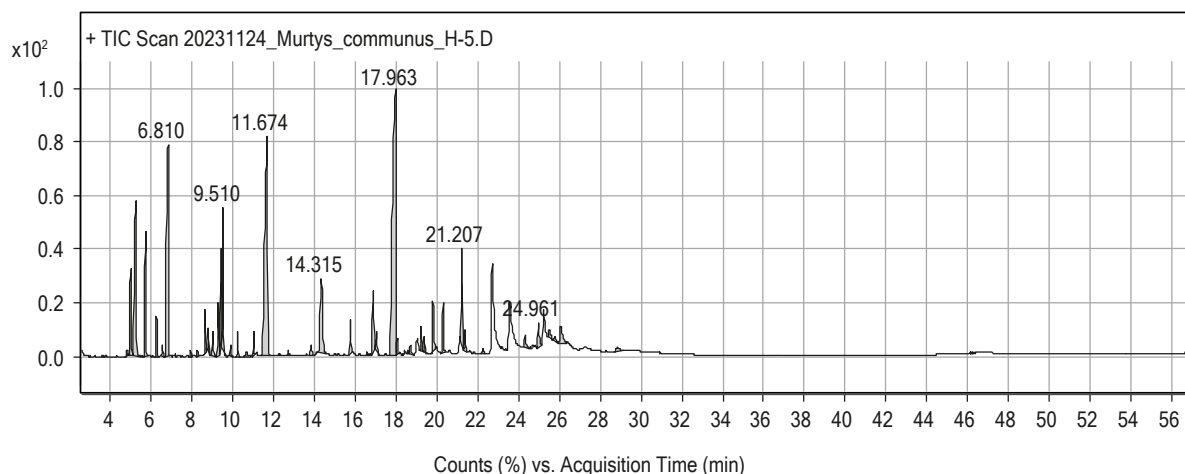


Fig. 1. Chromatogram of the components of *Myrtus communis* L. essential oil.

linalool – 11.674 min, cyclofenchene – 6.81 min, and myrtenol – 14.315 min (Fig. 1).

Discussion

Some differences in the chemical composition were observed compared to a literature review on essential oil extracted from *Myrtus communis* samples from different countries. The main compound in the essential oil of *Myrtus communis* from Tunisia was α -pinene, with a content of 45.3 % [9].

In contrast, an analysis of *Myrtus communis* leaf essential oil, derived from leaves collected during the flowering season from natural habitats in various locations in Morocco, demonstrated a significant presence of 1,8-cineole (42.22 %) [17]. Other studies by W. Ouedrhiri et al. concerning myrtle leaves from the Taonate region (Morocco) identified a different major compound – myrtenyl acetate (33.67 %) [23]. This variability in the chemical composition is related to the collection place and geographic origin. All these components play a crucial role in the plant's adaptation to its ecology and environment.

The components of the essential oil were evaluated within 14 samples of myrtle grown under greenhouse conditions. In the Fars province, the myrtle samples demonstrated significant variations in their chemical profile. There were 23 chemical compounds in the analyzed myrtle samples. Most of the compounds were α -pinene (2.35–53.09 %), linalyl acetate (0.00–45.3 %), caryophyllene oxide (0.97–21.8 %), germacrene D (0.00–19.19 %), α -humulene (0.00–18.97 %), 1,8-cineole (0.00–18.0 %), limonene (0.0–17.4 %) and *p*-cymene (0.0–13.2 %) [24].

Our research findings are consistent with the conclusions of R. B. Mansour et al., who reported that the main components of *Myrtus communis* leaf essential oil were myrtenyl acetate (30.6 %), linalool (14.9 %) and 1,8-cineole (eucalyptol) (9.9 %) [13].

Caputo L. et al. investigated the chemical composition of essential oil from fresh *Myrtus communis* collected in Bellosguardo (Salerno, Italy). A total of 59 compounds were identified, accounting for 98.4 % of the total oil content. Oxygenated monoterpenes were the predominant components (71.7 %), followed by monoterpene hydrocarbons (18.6 %) and sesquiterpene hydrocarbons (2.6 %). The major constituents were myrtenyl acetate (29.8 %), 1,8-cineole (21.9 %), α -pinene (14.7 %), and linalool (9.1 %). Other compounds present in the smaller amount included heptyl isobutyrate (3.2 %), geranyl acetate (2.6 %), α -terpineol (2.3 %), (*Z*)-caryophyllene (1.3 %), and α -humulene (1.1 %) [8].

In *Myrtus communis* L. leaf essential oil, which was collected in Vila Real, northern Portugal, the main compounds were ethylmyrtenyl (15.5 %), β -linalool (12.3 %), 1,8-cineole (9.9 %), ethylgeranyl (7.4 %), limonene (6.2 %), α -pinene (4.4 %), linalyl aminobenzoate (5.6 %), α -terpineol (2.7 %), α -terpinenyl acetate (2.2 %), methyl eugenol (1.8 %), and myrtenol (1.2 %). Other identified compounds included propanoic acid, 2-methyl-, 2- (1.8 %), 7-isopropyl-7-methylnona-3,5-dien-2,8-dione (1.7 %), humulene-1,2-epoxide (1.2 %) and trans-pinocarvyl acetate (1.2 %). The remaining volatile compounds were present in amounts below 1 %, namely 2-hexanal, nonane, β -myrcene, terpinene-4-ol, nonane, 2,6-octadecenoic acid, 3,7-dimethyl-, β -caryophyllene, humulene, and caryophyllene oxide [25].

When comparing myrtle populations grown under greenhouse conditions with wild myrtle, the main components identified were α -pinene, linalyl acetate, caryophyllene oxide, germacrene D, α -humulene, 1,8-cineole, limonene and *p*-cymene. These compounds are likely to contribute to the potential applications of myrtle essential oil. The myrtle populations were primarily classified into four groups based on the dominant essential oil components:

– Group I: caryophyllene oxide / germacrene D / α -humulene / methyl eugenol chemotype;

- Group II: α -pinene / *p*-cymene / α -humulene / (*E*)- β -caryophyllene;
- Group III: α -pinene / 1,8-cineole and linalool;
- Group IV: linalyl acetate / γ -terpinene / 1,8-cineole / limonene.

The essential oil content in myrtle populations was influenced by various factors, including geographical origin, environmental conditions, and genetic traits. Selecting myrtle populations based on their distinct chemical profiles could help breeders develop targeted breeding strategies to create new genotypes, ultimately promoting their commercial cultivation [24].

Conclusions

1. Chromatography-mass spectrometric analysis revealed the presence of 42 key volatile compounds in *Myrtus communis* leaf essential oil, three of which were in isomeric forms. The five major components were myrtenyl acetate (24.12 %), linalool (16.73 %), cyclofenchene (10.37 %), *o*-xylene (7.85 %) and myrtenol (4.35 %). Terpenes were identified as the dominant group in *Myrtus communis* leaves, comprising 72.04 %. The chemical composition of *Myrtus communis* leaf essential oil showed some differences compared to literature data that deal with geographical features (temperature, soil quality, day length), harvesting time and genotype variations.

2. The research findings can serve as a basis for the development of new pharmaceutical and cosmetic products containing myrtle essential oil. Due to its high content of biologically active terpene compounds, particularly myrtenyl acetate, linalool, and myrtenol, myrtle essential oil exhibits significant potential for pharmaceutical applications, particularly in antiseptic, anti-inflammatory, spasmolytic, and antioxidant formulations. In cosmetology, myrtle essential oil can be incorporated into anti-aging and skincare products to enhance antioxidant activity, as well as into formulations for strengthening hair and controlling excessive scalp oiliness. Owing to its pronounced antimicrobial properties, myrtle essential oil may serve as an effective component in natural deodorants, antiseptic lotions, and skincare products designed for problematic skin.

3. Besides, the analysis of the chemical composition of essential oil can contribute to improving extraction technology and standardizing essential oils.

Funding

This work was carried out within the framework of the Research and Development project of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology, and Botany at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University: "The searching and researching new sources of medicinal plant raw materials, and creating the substances and medicines that based from them", state registration No. 0120U102600 (2020–2025).

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Yuri Kolesnyk, for providing the opportunity to conduct experiments, and to the Armed Forces of Ukraine.

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

Information about the authors:

Matsehorova O. Ye., Postgraduate student of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0002-7912-1392

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

ORCID ID: 0000-0002-7883-8917

Відомості про авторів:

Мацегорова О. Є., аспірант каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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



Olha Matsehorova (Ольга Мацегорова)
olya.matsegorova@gmail.com

References

- Saeedi M, Iraj A, Vahedi-Mazdabadi Y, Alizadeh A, Edraki N, Firuzi O, et al. Cinnamomum verum J. Presl. Bark essential oil: in vitro investigation of anti-cholinesterase, anti-BACE1, and neuroprotective activity. BMC Complement Med Ther. 2022;22(1):303. doi: 10.1186/s12906-022-03767-y. Erratum in: BMC Complement Med Ther. 2022;22(1):314. doi: 10.1186/s12906-022-03809-5
- Hennia A, Nemmiche S, Dandlen S, Miguel MG. *Myrtus communis* essential oils: insecticidal, antioxidant and antimicrobial activities: a review. J Essent Oil Res. 2019;31(6):487-545. doi: 10.1080/10412905.2019.1611672
- González-de-Peredo AV, Vázquez-Espinosa M, Espada-Bellido E, Ferreira-González M, Amores-Arrocha A, Palma M, et al. Discrimination of Myrtle Ecotypes from Different Geographic Areas According to Their Morphological Characteristics and Anthocyanins Composition. Plants (Basel). 2019;8(9):328. doi: 10.3390/plants8090328
- Dhouibi I, Flamini G, Bouaziz M. Comparative Study on the Essential Oils Extracted from Tunisian Rosemary and Myrtle: Chemical Profiles, Quality, and Antimicrobial Activities. ACS omega. 2023;8(7):6431-8. doi: 10.1021/acsomega.2c06713
- Kundu A, Dutta A, Mandal A, Negi L, Malik M, Puramchatwad R, et al. A Comprehensive *in vitro* and *in silico* Analysis of Nematicidal Action of Essential Oils. Front Plant Sci. 2021;11:614143. doi: 10.3389/fpls.2020.614143
- Thoma JL, Cantrell CL, Zheljazkov VD. Evaluation of Essential Oils as Sprout Suppressants for Potato (*Solanum tuberosum*) at Room Temperature Storage. Plants (Basel). 2022;11(22):3055. doi: 10.3390/plants11223055
- Ghavami MB, Poorastgoo F, Taghiloo B, Mohammadi J. Repellency Effect of Essential Oils of some Native Plants and Synthetic Repellents against Human Flea, *Pulex irritans* (Siphonaptera: Pulicidae). J Arthropod Borne Dis. 2017;11(1):105-15.
- Caputo L, Capozzolo F, Amato G, De Feo V, Fratianni F, Vivenzio G, et al. Chemical composition, antibiofilm, cytotoxic, and anti-acetylcholinesterase activities of *Myrtus communis* L. leaves essential oil. BMC Complement Med Ther. 2022;22(1):142. doi: 10.1186/s12906-022-03583-4
- Bowbe KH, Salah KB, Mounni S, Ashkan MF, Merghni A. Anti-Staphylococcal Activities of *Rosmarinus officinalis* and *Myrtus communis* Essential Oils through ROS-Mediated Oxidative Stress. Antibiotics (Basel). 2023;12(2):266. doi: 10.3390/antibiotics12020266
- Mahboubi M, Ghazian Bidgoli F. *In vitro* synergistic efficacy of combination of amphotericin B with *Myrtus communis* essential oil against clinical isolates of *Candida albicans*. Phytomedicine. 2010;17(10):771-4. doi: 10.1016/j.phymed.2010.01.016
- Belahcene S, Kebba W, Omoboyowa DA, Alshihri AA, Alelyani M, Bakkour Y, et al. Unveiling the Chemical Profiling Antioxidant and

- Anti-Inflammatory Activities of Algerian *Myrtus communis* L. Essential Oils, and Exploring Molecular Docking to Predict the Inhibitory Compounds against Cyclooxygenase-2. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(10):1343. doi: [10.3390/ph16101343](https://doi.org/10.3390/ph16101343)
12. Ben Hsouna A, Dhibi S, Dhifi W, Mnif W, Ben Nasr H, Hfaiedh N. Chemical composition and hepatoprotective effect of essential oil from *Myrtus communis* L. flowers against CCL4-induced acute hepatotoxicity in rats. RSC Adv. 2019;9(7):3777-87. doi: [10.1039/c8ra08204a](https://doi.org/10.1039/c8ra08204a)
 13. Mansour RB, Beji RS, Wasli H, Zekri S, Ksouri R, Megdiche-Ksouri W, et al. Gastroprotective Effect of Microencapsulated *Myrtus communis* Essential Oil against Ethanol/HCl-Induced Acute Gastric Lesions. Molecules. 2022;27(5):1566. doi: [10.3390/molecules27051566](https://doi.org/10.3390/molecules27051566)
 14. Saraiva C, Silva AC, García-Díez J, Cenci-Goga B, Grispoldi L, Silva AF, et al. Antimicrobial Activity of *Myrtus communis* L. and *Rosmarinus officinalis* L. Essential Oils against *Listeria monocytogenes* in Cheese. Foods. 2021;10(5):1106. doi: [10.3390/foods10051106](https://doi.org/10.3390/foods10051106)
 15. Boroujeni LS, Hojjatoleslami M. Using *Thymus carmanicus* and *Myrtus communis* essential oils to enhance the physicochemical properties of potato chips. Food Sci Nutr. 2018;6(4):1006-14. doi: [10.1002/fsn3.597](https://doi.org/10.1002/fsn3.597)
 16. Kaya DA, Ghica MV, Dănilă E, Öztürk Ş, Türkmen M, Albu Kaya MG, et al. Selection of Optimal Operating Conditions for Extraction of *Myrtus Communis* L. Essential Oil by the Steam Distillation Method. Molecules. 2020;25(10):2399. doi: [10.3390/molecules25102399](https://doi.org/10.3390/molecules25102399)
 17. Et-Tazy L, Lamiri A, Satia L, Essahli M, Krimi Bencheqroun S. In Vitro Antioxidant and Antifungal Activities of Four Essential Oils and Their Major Compounds against Post-Harvest Fungi Associated with Chickpea in Storage. Plants. 2023;12(20):3587. doi: [10.3390/plants12203587](https://doi.org/10.3390/plants12203587)
 18. Mumivand H, Izadi Z, Amirzadeh F, Maggi F, Morshedloo MR. Biochar amendment improves growth and the essential oil quality and quantity of peppermint (*Mentha × piperita* L.) grown under waste water and reduces environmental contamination from waste water disposal. J Hazard Mater. 2023;446:130674. doi: [10.1016/j.jhazmat.2022.130674](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130674)
 19. Shahbazian D, Karami A, Raouf Fard F, Eshghi S, Maggi F. Essential Oil Variability of Superior Myrtle (*Myrtus communis* L.) Accessions Grown under the Same Conditions. Plants. 2022;11(22):3156. doi: [10.3390/plants11223156](https://doi.org/10.3390/plants11223156)
 20. Yarahmadi R, Mumivand H, Ehtesham Nia A, Raji MR, Argento S. Natural Diversity in Total Phenol, Flavonoids, Antioxidant Properties, and Essential Oil Composition of Iranian Populations of *Myrtus communis* L. Plants. 2024;13(24):3458. doi: [10.3390/plants13243458](https://doi.org/10.3390/plants13243458)
 21. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.
 22. Panasenko OI, Aksonova II, Denysenko OM, Mozul VI, Holovkin VV. [Investigation of chemical composition of *Ailanthus Altissima* (Mill.) Swingle]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2020;13(3):341-8. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2020.3.216188](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216188)
 23. Ouedrhiri W, Mechchate H, Moja S, Mothana RA, Noman OM, Grafov A, et al. Boosted Antioxidant Effect Using a Combinatory Approach with Essential Oils from *Origanum compactum*, *Origanum majorana*, *Thymus serpyllum*, *Mentha spicata*, *Myrtus communis*, and *Artemisia herba-alba*: Mixture Design Optimization. Plants. 2021;10(12):2817. doi: [10.3390/plants10122817](https://doi.org/10.3390/plants10122817)
 24. Shahbazian D, Karami A, Raouf Fard F, Eshghi S, Maggi F. Essential Oil Variability of Superior Myrtle (*Myrtus communis* L.) Accessions Grown under the Same Conditions. Plants. 2022;11(22):3156. doi: [10.3390/plants11223156](https://doi.org/10.3390/plants11223156)
 25. Moura D, Vilela J, Saraiva S, Monteiro-Silva F, De Almeida JM, Saraiva C. Antimicrobial Effects and Antioxidant Activity of *Myrtus communis* L. Essential Oil in Beef Stored under Different Packaging Conditions. Foods. 2023;12(18):3390. doi: [10.3390/foods12183390](https://doi.org/10.3390/foods12183390)



Structure and antibacterial activity relationship of quercetin and rutin against test and clinical resistant gram-negative strains of bacteria

O. Yu. Maslov^{1,A,D}, M. A. Komisarenko^{1,B,E}, S. V. Ponomarenko^{2,A,C}, I. D. Andrieieva^{2,B,C},
T. P. Osolodchenko^{2,E,F}, S. V. Kolisnyk^{1,E,F}

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, ²State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences 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

Today, antimicrobial resistance is the number one problem worldwide. According to the latest data, it has found that *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* and *Enterobacter cloacae* are predominant among all isolated resistant pathogens. So, the search of a new antibacterial drug that can deal with antimicrobial resistance is task number one.

Aim. The study aimed to investigate theoretical and practical relationship of structure and antibacterial activity of quercetin and rutin against test Gram-negative strains: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, and clinical resistant strains such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

Materials and methods. The research subjects were quercetin and rutin. The theoretical research was carried out using AutoDockTools 1.5.6; antibacterial effects were evaluated by the well method. Clinical strain of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacae* were taken from tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage.

Results. Theoretical studies showed that none of the investigated antimicrobial drugs inhibit all "targets" mechanism of antibacterial action. Rutin revealed high selectivity to DNA-gyrase, dihydrofolate reductase (DHFR), deacetylase, AHS Rhl, Diguanylate cyclase, unlike quercetin which revealed low selectivity. Experimental research demonstrated that against *P. aeruginosa* rutin and quercetin inhibited growth – 17.0 ± 0.4 mm and 18.0 ± 0.4 mm, against *P. vulgaris* – 14.0 ± 0.5 mm and 16.0 ± 0.5 mm, against *E. coli* – 16.0 ± 0.5 mm and 20.0 ± 0.4 mm, respectively. Resistant strain of *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *A. baumannii*, *K. pneumonia* were sensitive to the action of rutin – 23.0 ± 0.3 mm, 25.0 ± 0.2 mm, 24.0 ± 0.3 mm, 23.0 ± 0.3 mm, respectively, while to the action of quercetin resistant strain were low sensitive – 12.0 ± 0.6 mm, 14.0 ± 0.5 mm, 12.0 ± 0.6 mm, 12.0 ± 0.6 mm, respectively.

Conclusions. Theoretical studies of "standard" antimicrobial drugs used in infectious disease treatment protocols are not highly selective inhibitors of "target" antibacterial mechanisms of gram-negative bacteria, unlike rutin, which turned out to be a highly selective inhibitor. According to the results of the theoretical study, it was found that the potential antibacterial activity of rutin exceeds the effect of quercetin by two times. This pattern is fully confirmed by *in vitro* studies, where the antibacterial effect of rutin against resistant strains was also two times higher.

Keywords: rutin, quercetin, multi-drug resistant, Gram-negative strains, molecular docking.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):138-147

Зв'язок будови й антибактеріальної активності кверцетину та рутину проти тестових і клінічно резистентних грамнегативних штамів бактерій

О. Ю. Маслов, М. А. Комісаренко, С. В. Пономаренко, І. Д. Андрєєва, Т. П. Осолодченко, С. В. Колісник

Резистентність до антибіотиків є однією з провідних проблем у всьому світі. За останніми даними, серед усіх виділених резистентних патогенів переважають *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Enterobacter cloacae*. Відтак, пошук нових антибактеріальних препаратів, здатних подолати резистентність до антибіотиків, є першочерговим завданням.

Мета роботи – вивчення теоретичних і практичних аспектів зв'язку між структурою та антибактеріальною активністю кверцетину і рутину щодо тестових грамнегативних штамів *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, а також клінічних резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

Матеріали і методи. Об'єкти дослідження – кверцетин і rutin. Молекулярний докінг виконали за допомогою AutoDockTools 1.5.6, а антибактеріальні властивості оцінювали методом лунок. Клінічний штам *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* взято з аспірату трахеї та бронхоальвеолярного лаважу.

ARTICLE INFO



UDC 615.322:[577.164.3+547.972.3].015:579.84
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.2.324663](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.324663)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):138-147

Keywords: rutin, quercetin, multi-drug resistant, Gram-negative strains, molecular docking.

Received: 13.03.2025 // Revised: 28.04.2025 // Accepted: 06.05.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Результати. Теоретичні дослідження дали змогу встановити, що жоден зі стандартних антимікробних препаратів не пригнічує ві «мішені» антибактеріальної дії. Рутин мав високу селективність до ДНК-гірази, дигідрофолатредуктази, деацетилази, AHS Rhl та дигуанілатциклази, на відміну від кверцетину, який мав низьку селективність. Експериментальні дослідження показали: рутин і кверцетин пригнічували ріст *P. aeruginosa* – $17,0 \pm 0,4$ мм та $18,0 \pm 0,4$ мм, *P. vulgaris* – $14,0 \pm 0,5$ мм та $16,0 \pm 0,5$ мм, *E. coli* – $16,0 \pm 0,5$ мм та $20,0 \pm 0,4$ мм відповідно. Резистентні штами *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* чутливі до рутину, що показав зони пригнічення $23,0 \pm 0,3$ мм, $25,0 \pm 0,2$ мм, $24,0 \pm 0,3$ мм, $23,0 \pm 0,3$ мм відповідно. Кверцетин мав значно меншу активність проти резистентних штамів: $12,0 \pm 0,3$ мм, $14,0 \pm 0,5$ мм, $12,0 \pm 0,3$ мм, $12,0 \pm 0,3$ мм відповідно.

Висновки. Теоретичні дослідження «стандартних» антимікробних препаратів, які використовують у протоколах лікування інфекційних захворювань, дали змогу зробити висновок, що вони не є високоселективними інгібіторами антибактеріальних механізмів грамнегативних бактерій. На відміну від них, рутин характеризувався високою селективністю. За результатами теоретичного дослідження, потенційна антибактеріальна активність рутину вдвічі перевищує активність кверцетину. Ця закономірність підтверджена під час *in vitro* досліджень, де антибактеріальний ефект рутину проти резистентних штамів також удвічі вищий.

Ключові слова: рутин, кверцетин, мультирезистентність, грамнегативні штами, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 138-147

Antimicrobial resistance is one of the greatest hazard in 21st century. The most sensitive to this threat are less economically developed countries. Based on statistical studies, infections caused by antimicrobial resistance led to a staggering 4.95 million deaths worldwide in 2019. This mortality rate from antibiotic-resistant bacteria significantly surpasses the annual global deaths from tuberculosis (1.5 million), malaria (643,000), and HIV/AIDS (864,000) [1]. The World Health Organization (WHO) has a prognosis that without any intervention in this problem the global deaths of antibiotic resistance could reach 10 million annually by 2050 [2]. The WHO was marked six main multidrug resistant pathogens that could be a great threat for health care: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter faecalis* (ESKAPE) [3].

Nowadays the main strategy to avoid antimicrobial resistance is based on restriction of antibiotics application with a wide spectrum of action in treatment of influenza, sore throat, second one, decrease application of antibiotics in plant agriculture, and in food-producing animals [4]. As animals' bacteria resistance can be transferred to humans through the consumption of food [5]. The other way to inhibit antibiotic resistance spreading is to use a new substance or their combinations as antimicrobial agents to inhibit the growth of resistance bacteria. In our view, the most perspective substances could be derivatives of flavonols such as quercetin and its glycosides (rutin, hyperoside).

Quercetin is a 3,3',4',5,7-pentahydroxyflvanone that belongs to a flavonol. The name has been applied since 1857, and is derived from quercetum (Oak forest) [6]. Quercetin is an aglycone, it has a yellow color, crystal structure and entirely insoluble in water, but quite well soluble in alcohol, for pharmacy solubility of quercetin in water is a challenge number one [7]. Whereas, rutin is a quercetin glucoside that is formed by attaching a glycosylic group (glucose and rhamnose) as a replacement for OH group at third position. The glycosylic group at third position can change the solubility adsorption and pharmacological effects [8] (Fig. 1).

Quercetin is the most widespread flavonoid, it was isolated from onions, grapes, tomatoes, and so on. Moreover, quercetin and rutin are highly dominated in medicinal herbs as *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Sophora japonica*,

Fagopyrum esculentum [9]. Quercetin and rutin possesses a variety of pharmacological activity such as anti-inflammatory, antiallergic, antiviral, hypolipidemic, antiplatelet, and antihypertension effects [10,11,12,13].

Aim

The study aimed to investigate theoretical and practical relationship of structure and antibacterial activity of quercetin and rutin against test Gram-negative strains: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, and clinical resistant strains such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

Materials and methods

Compounds: rutin (≥ 98.0 %, Sigma Aldrich), quercetin (≥ 98.0 %, Sigma Aldrich); gentamycin (≥ 98.0 %, Sigma Aldrich); chloramphenicol (≥ 98.0 %, Sigma Aldrich).

Preparation solution of quercetin. A 0.0755 g (exact mass) of quercetin was gradually dissolved in 20 mL of aqueous solution of dimethyl sulfoxide (5 % out of total volume) with constant stirring on magnetic stirrer, after that solution was transferring in a measuring flask with volume 25.0 mL, and solution was made up to the mark with the same solvent.

Preparation solution of rutin. A 0.150 g (exact mass) of quercetin was gradually dissolved in 20 mL of aqueous solution of dimethyl sulfoxide (5 % out of total volume) with constant stirring on magnetic stirrer, after that solution was transferring in a measuring flask with volume 25.0 mL, and solution was made up to the mark with the same solvent.

Pseudomonas aeruginosa 18, *Acinetobacter baumannii* 150, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Enterobacter cloacae* 17 were provided by the State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All strains are stored and accepted by the Head of Museum of strains – O. G. Peretyatko.

Test strains of *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* NTCS 4636 were chosen for research.

The method of diffusion of the drug into agar was carried out using the method of "wells" [14,15]. Table 1 shows interpretation criteria for microbial sensitivity.

A molecular docking study was conducted using the tool known as AutoDockTools 1.5.6 [16].

The structures of DNA-gyrase (PDB ID: 1KIJ), DHFR (PDB ID: 1RX3), deacetylase (PDB ID: 3UHM), acyl-homoserine lactone synthase (AHS) LasI (PDB ID: 1RO5), acyl-homoserine lactone synthase (AHS) Rhl (PDB ID: 1KZF), and diguanylate cyclase (PDB ID: 3BRE) were obtained from the PDB database [17]. The resolution of 1KIJ was 2.30 Å, 1RX3 – 2.20 Å, 3UHM – 2.20 Å, 1RO5 – 2.30 Å, 1KZF – 2.20 Å, and 3BRE – 2.40 Å. For docking experiments, protein structures are selected if their resolution is above 2 Å. Therefore, all the mentioned proteins are suitable for the experiment. The ligand structures of rutin (CID_5280805), quercetin (CID_5280343), gentamycin (CID_3467), and chloramphenicol (CID_5959) were retrieved from the PubChem database [18]. The binding site of the docked proteins was determined utilizing the Computed Atlas for Surface Topography of Proteins (CASTp) [19].

Results

Theoretical assessment of antibacterial activity of quercetin and rutin was provided by method of molecular docking of the crucial enzymes of gram-negative bacteria such as DNA-gyrase, DHFR, Deacetylase, AHS LasI, AHS Rhl and Diguanylate cyclase. For comparison analysis it was taken following antimicrobial drugs: gentamycin, ciprofloxacin, levofloxacin, ceftriaxone, chloramphenicol, clarithromycin, azithromycin and metronidazole, ornidazole. It was applied following classification of selectivity to active site of enzyme [20]: $IC_{50} < 0.001$ mM (high selective); $0.05 > IC_{50} > 0.01$ (medium selective); $IC_{50} > 0.05$ mM (low selective).

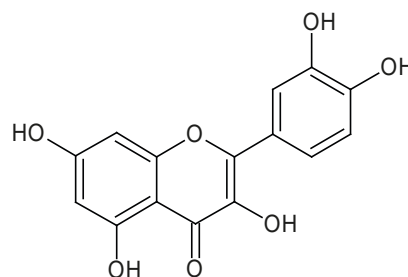
Active center of DNA-gyrase was consisted by amino acids: Arg75, Lys102, Arg135, Asp80, Trp387, Lys109, Asp72, Thr166. Table 2 shows that clarithromycin, azithromycin, rutin and levofloxacin had high selectivity, in the case of ciprofloxacin, chloramphenicol – medium selectivity, whereas ornidazole, quercetin, ceftriaxone, metronidazole and gentamycin – low selectivity. Comparing the level of affinity of rutin and quercetin it was observed that binding energy with active center of DNA-gyrase of rutin was in two times higher than quercetin.

The next crucial enzyme that was assessed by molecular docking was DHFR. The active center of enzyme was containing of NADP, Tyr110, Asp30, Ile8, Phe34, Ile104, Arg55, Arg60. Table 3 shows that clarithromycin, azithromycin, rutin and levofloxacin had high selectivity, in the case of ciprofloxacin, chloramphenicol, gentamycin, ceftriaxone,

Table 1. Microbial sensitivity

Sensitivity	Retardation zone, mm
High sensitivity	>25
Sensitive	15–25
Low sensitivity	10–15
Not sensitivity	<10

1A



1B

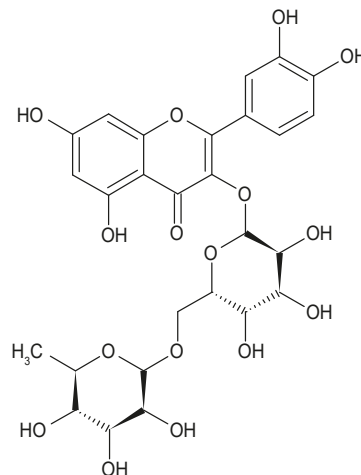


Fig. 1. Chemical structure of quercetin (A) and rutin (B).

quercetin – medium selectivity, whereas ornidazole, metronidazole – low selectivity. Comparing the level of affinity of rutin and quercetin it was observed that binding energy with active center of DHFR of rutin was in two times higher than quercetin.

The active center of deacetylase was represented by the following amino acid: Thr190, Lys238, Gly92, Phe191, Leu18, Ala206. According to the obtained results of the study it was established that clarithromycin, azithromycin, rutin and levofloxacin had high selectivity, in the case of ciprofloxacin, gentamycin, chloramphenicol, ceftriaxone – medium selectivity, whereas quercetin, ornidazole, metronidazole – low selectivity. Comparing the level of affinity of rutin and quercetin it was observed that binding energy with active center of DHFR of rutin was in two times higher than quercetin (Table 4).

Table 2. Affinity of quercetin, rutin and antimicrobials drug with the DNA-gyrase

Ligand	DNA-gyrase		
	ΔG_{bind} , kcal/mol*	Ki, mmol [#]	Selectivity
Clarithromycin	-11.59	0.0000001087	High selective
Azithromycin	-10.29	0.0000061435	High selective
Rutin	-10.45	0.00002184	High selective
Levofloxacin	-8.69	0.00042853	High selective
Ciprofloxacin	-8.06	0.00123	Medium selective
Chloramphenicol	-6.38	0.02114	Medium selective
Ornidazole	-5.0	0.19214	Low selective
Quercetin	-5.00	0.21618	Low selective
Ceftriaxone	-4.61	0.41631	Low selective
Metronidazole	-4.54	0.46734	Low selective
Gentamycin	-4.08	1.03	Low selective

*: free-binding energy; #: inhibition constant, IC50, mmol.

Table 3. Affinity of quercetin, rutin and antimicrobials drug standards with the DHFR

Ligand	DHFR		
	ΔG_{bind} , kcal/mol*	Ki, mmol [#]	Selectivity
Clarithromycin	-16.78	0.00000000504	High selective
Azithromycin	-14.50	0.0000002336	High selective
Rutin	-10.72	0.00001379	High selective
Levofloxacin	-8.98	0.00026376	High selective
Ciprofloxacin	-8.44	0.00064808	Medium selective
Chloramphenicol	-7.97	0.00143	Medium selective
Gentamycin	-6.78	0.01073	Medium selective
Ceftriaxone	-6.36	0.02164	Medium selective
Quercetin	-6.32	0.02329	Medium selective
Ornidazole	-4.95	0.23625	Low selective
Metronidazole	-4.28	0.72416	Low selective

*: free-binding energy; #: inhibition constant, IC50, mmol.

The next crucial enzyme that was evaluated by molecular docking was AHS LasI. The active center of enzyme consisted of amino acids: Thr190, Lys238, Gly92, Phe191, Leu18, Ala206. *Table 5* shows that chloramphenicol had high selectivity, in the case of quercetin, ceftriaxone – medium selectivity, whereas ornidazole, metronidazole, levofloxacin, ciprofloxacin – low selectivity. While gentamycin, rutin, azithromycin and clarithromycin were inactive. Comparing the level of affinity of rutin and quercetin it was observed that only quercetin was active against this enzyme while its glycoside was not binding.

The active center of AHS Rhl was represented by following amino acids: Glu254, Asp48, Tyr54, Met42, Leu63, Leu56. *Table 6* shows that clarithromycin, rutin, azithromycin had high selectivity, ciprofloxacin, levofloxacin, quercetin,

chloramphenicol – medium selectivity, while ornidazole, metronidazole, ceftriaxone – low selectivity as well as gentamycin had inactive. Comparing affinity of quercetin and rutin to active center it was observed that rutin in two times higher active than its aglycone form.

The next crucial enzyme that was evaluated by molecular docking was diguanylate cyclase. The active center of enzyme consisted of amino acids such as Glu254, Glu253, Glu252, Lys327, Arg331, Thr262, Arg198, Arg194. *Table 7* demonstrates that clarithromycin, chloramphenicol, ciprofloxacin had medium selectivity, levofloxacin, ceftriaxone, metronidazole, rutin, quercetin, ornidazole, gentamycin, azithromycin – low selectivity. Comparing affinity of quercetin and rutin to active center it was observed that rutin and quercetin had approximately the same value of binding energy.

Table 4. Affinity of molecular docking of the quercetin, rutin and antimicrobials drug standards with the deacetylase

Ligand	Deacetylase		
	ΔG_{bind} , kcal/mol*	Ki, mmol [#]	Selectivity
Azithromycin	-14.04	0.000000051	High selective
Clarithromycin	-13.98	0.000000057	High selective
Rutin	-10.47	0.000021	High selective
Levofloxacin	-8.34	0.00077565	High selective
Ciprofloxacin	-7.51	0.00313	Medium selective
Gentamycin	-7.45	0.00346	Medium selective
Chloramphenicol	-7.19	0.00536	Medium selective
Ceftriaxone	-6.09	0.03444	Medium selective
Quercetin	-5.81	0.05541	Low selective
Omidazole	-5.32	0.12638	Low selective
Metronidazole	-5.20	0.15555	Low selective

*: free-binding energy; #: inhibition constant, IC50, mmol.

Table 5. Affinity of quercetin, rutin and antimicrobials drug standards with the AHS LasI

Ligand	AHS LasI		
	ΔG_{bind} , kcal/mol*	Ki, mmol [#]	Selectivity
Chloramphenicol	-10.76	0.00001304	High selective
Quercetin	-6.70	0.01223	Medium selective
Ceftriaxone	-6.56	0.01561	Medium selective
Omidazole	-5.83	0.05331	Low selective
Metronidazole	-5.38	0.113	Low selective
Levofloxacin	-4.11	0.97221	Low selective
Ciprofloxacin	-2.41	16.98	Low selective
Gentamycin	–	–	Inactive
Rutin	–	–	Inactive
Azithromycin	–	–	Inactive
Clarithromycin	–	–	Inactive

*: free-binding energy; #: inhibition constant, IC50, mmol.

The next step of our research was to sum up the obtained data mentioned before. All antimicrobial drugs and rutin, quercetin were divided into two categories. To the first category belong compounds that had high selectivity, whereas to the second one belong compounds that had medium and low selectivity.

Table 8 demonstrates that there was not present any of antimicrobial drugs or biological active compounds that inhibited highly selective all six mechanisms. Results show that clarithromycin and azithromycin inhibited four out of six enzymes of the “first line of defense” and biofilm formation, except AHS LasI and diguanylate cyclase. Levofloxacin inhibited only enzymes of “first line of defense”, whereas targets of biofilm formation were not sensitive to action of levofloxacin. Comparing the selectivity of quercetin and

rutin it was found that quercetin cannot effectively inhibit any of target enzyme, whereas rutin inhibited five out of six enzymes, except diguanylate cyclase.

Rutin, quercetin and antimicrobial drugs were used to evaluate bacterial activity against test gram-negative strains such as *E. coli*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* (Table 9). Against *E. coli* quercetin was more active (20.0 ± 0.4 mm) than its glycoside form (16.0 ± 0.5 mm). The highest value of retardation zone had ciprofloxacin (29.0 ± 0.2 mm), levofloxacin (31.0 ± 0.2 mm), ceftriaxone (27.0 ± 0.2 mm), gentamycin (27.0 ± 0.3 mm).

We found that quercetin inhibited the growth of *P. vulgaris* stronger (16.0 ± 0.3 mm) than rutin (14.0 ± 0.5 mm). Comparing with antimicrobial drugs it was established that the *P. vulgaris* was the most sensitive to action of gen-

Table 6. Affinity of quercetin, rutin and antimicrobials drug standards with the AHS Rhl

Ligand	AHS Rhl		
	ΔG_{bind} , kcal/mol*	Ki, mmol [#]	Selectivity
Clarithromycin	-18.54	0.000000000253	High selective
Rutin	-10.90	0.00001053	High selective
Azithromycin	-10.16	0.00003572	High selective
Ciprofloxacin	-7.84	0.00178	Medium selective
Levofloxacin	-6.62	0.01408	Medium selective
Quercetin	-6.20	0.02877	Medium selective
Chloramphenicol	-5.88	0.04912	Medium selective
Ornidazole	-5.20	0.15405	Low selective
Metronidazole	-5.11	0.18023	Low selective
Ceftriaxone	-4.48	0.51643	Low selective
Gentamycin	–	–	Inactive

*: free-binding energy; #: inhibition constant, IC50, mmol.

Table 7. Results of molecular docking of the quercetin, rutin and antimicrobials drug standards with the diguanylate cyclase structure

Ligand	Diguanylate cyclase		
	ΔG_{bind} , kcal/mol*	Ki, mmol [#]	Selectivity
Clarithromycin	-8.03	0.00131	Medium selective
Chloramphenicol	-6.59	0.01488	Medium selective
Ciprofloxacin	-6.31	0.02356	Medium selective
Levofloxacin	-5.32	0.12516	Low selective
Ceftriaxone	-5.19	0.15567	Low selective
Metronidazole	-4.94	0.23835	Low selective
Rutin	-4.88	0.2660	Low selective
Quercetin	-4.73	0.3420	Low selective
Ornidazole	-4.72	0.34569	Low selective
Gentamycin	-4.49	0.51373	Low selective
Azithromycin	-2.79	8.97	Low selective

a: free-binding energy; b: inhibition constant, IC50, mmol.

tamycin (26.0 ± 0.3 mm), levofloxacin (30.0 ± 0.2 mm), whereas the lowest one to metronidazole and ornidazole (growth).

Against *P. aeruginosa* the zone of retardation of quercetin and rutin were 18.0 ± 0.4 mm and 17.0 ± 0.4 mm. The high sensitivity had ciprofloxacin (30.0 ± 0.2 mm), ceftriaxone (30.0 ± 0.2 mm), levofloxacin (29.0 ± 0.2 mm) and gentamycin (26.0 ± 0.3 mm), while the low sensitive were clarithromycin (14.0 ± 0.3 mm), metronidazole and ornidazole (12.0 ± 0.3 mm).

We evaluated antibacterial activity of rutin, quercetin and some of antimicrobial drugs against resistant strains of *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *A. baumannii* and *K. pneumoniae*. Resistant strain of *P. aeruginosa* was sensitive to rutin (23.0 ± 0.3 mm) and low sensitive to quercetin

(12.0 ± 0.6 mm) and chloramphenicol (12.5 ± 0.3 mm). Against *E. cloacae* rutin had the strongest inhibition effect as well as antimicrobial drugs such as chloramphenicol (19.5 ± 0.5 mm), levofloxacin (23.5 ± 0.5 mm), ceftriaxone (23.0 ± 0.2 mm), and gentamycin (22.0 ± 0.2 mm) had medium antibacterial activity. In the case of *A. baumannii*, resistant strain was only sensitive to the action of rutin (24.0 ± 0.3 mm) and quercetin (12.0 ± 0.3 mm). Against *K. pneumoniae* rutin had the highest value of retardation zone, while quercetin had lower inhibition property (12.0 ± 0.3 mm), in the case of antimicrobial drugs levofloxacin (20.5 ± 0.5 mm), ceftriaxone (19.5 ± 0.5 mm), gentamycin (17.5 ± 0.5 mm), metronidazole and ornidazole (16.0 ± 0.2 mm) as well as ciprofloxacin (15.5 ± 0.5 mm) had the medium inhibition property (Table 10).

Table 8. Schematic classification of antimicrobial drug standards alongside quercetin and rutin into two categories

Compound		DNA-gyrase	DHFR	Deacetylase	AHS LasI	AHS Rhl	Diguanylate cyclase	No. of inhibition enzymes of "First line of protection"	No. of inhibition enzymes of "Biofilm"
Antibacterial drug standards	Clarithromycin	✓	✓	✓	#	✓	#	3	1
	Chloramphenicol ¹	#	#	#	✓	#	#	0	1
	Ciprofloxacin	#	✓	#	#	#	#	1	0
	Levofloxacin	✓	✓	✓	#	#	#	3	0
	Ceftriaxone	#	#	#	#	#	#	0	0
	Metronidazole	#	#	#	#	#	#	0	0
	Ornidazole	#	#	#	#	#	#	0	0
	Gentamycin ²	#	#	#	#	#	#	0	0
	Azithromycin	✓	✓	✓	#	✓	#	3	1
Biological active compounds	Quercetin ³	#	#	#	#	#	#	0	0
	Rutin ⁴	✓	✓	✓	✓	✓	#	3	2

✓: high level of selectivity; #: lower and medium of selectivity.

Table 9. Antibacterial effect of quercetin and rutin against test strains of *E. coli*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*

Sample	Concentration, mM	Diameter of the growth retardation zone, mm ± SD		
		<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
Rutin	0.003	16.0 ± 0.5	14.0 ± 0.5	17.0 ± 0.4
Quercetin	0.003	20.0 ± 0.4	16.0 ± 0.5	18.0 ± 0.4
Clarithromycin	0.003	22.0 ± 0.3	14.0 ± 0.3	14.0 ± 0.3
Azithromycin	0.003	25.0 ± 0.3	21.0 ± 0.4	21.0 ± 0.3
Chloramphenicol	0.003	16.0 ± 0.3	15.0 ± 0.3	16.0 ± 0.3
Ciprofloxacin	0.003	29.0 ± 0.2	29.0 ± 0.3	30.0 ± 0.2
Levofloxacin	0.003	31.0 ± 0.2	30.0 ± 0.2	29.0 ± 0.2
Ceftriaxone	0.003	27.0 ± 0.2	24.0 ± 0.3	30.0 ± 0.2
Metronidazole	0.003	15.0 ± 0.5	Growth	12.0 ± 0.6
Ornidazole	0.003	15.0 ± 0.5	Growth	12.0 ± 0.6
Gentamycin	0.003	27.0 ± 0.3	26.0 ± 0.3	26.0 ± 0.3
Aqueous solution with 5 % of dimethyl sulfoxide	–	Growth	Growth	Growth

SD: standard deviation, n = 3.

Discussion

The high antimicrobial resistance of bacteria is caused by widespread application of antibiotics in the treatment diseases with non-bacteria origin as well as uncontrolled application of antibiotics in agriculture, above all, in live-stock breeding [21].

The multidrug resistant bacteria are also called superbacteria. According to WHO the superbacteria are represented by *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *E. cloacae* [22]. According to temporary aspects to inhibit the growth of any resistant bacteria, antibacterial drug has to inhibit six main mechanisms: above all, "the first line of defense", there are DNA-gyrase, DHFR and inhibition of membrane forma-

tion, the second group of enzymes is responsible for biofilm formation: acyl-homoserine-lactone synthetize LasI and Rhl, cyclic di-guanylate monophosphate (c-di-GMP) [23].

DNA gyrase is an enzyme responsible for the temporary division of bacterial DNA into two strands, subsequently the replication stage begins. The next important enzyme is DHFR; this enzyme is responsible for the formation of folic acid, which is necessary for the existence of bacteria [23]. A key protective mechanism in bacteria is their membrane, and gram-negative strains are no exception. The membrane of these bacteria contains a unique lipopolysaccharide that triggers an immune response and fever. The enzyme UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase

Table 10. Antibacterial effect of quercetin and rutin against resistance strains of *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *A. baumannii* and *K. pneumoniae*

Sample	Concentration, mM	Diameter of the growth retardation zone, mm $\pm$ SD			
		<i>P. aeruginosa</i> 18	<i>E. cloacae</i> 17	<i>A. baumannii</i> 150	<i>K. pneumoniae</i> 18
Rutin	0.003	23.0 $\pm$ 0.3	25.0 $\pm$ 0.2	24.0 $\pm$ 0.3	23.0 $\pm$ 0.3
Quercetin	0.003	12.0 $\pm$ 0.3	14.0 $\pm$ 0.5	12.0 $\pm$ 0.3	12.0 $\pm$ 0.3
Clarithromycin	0.003	Growth	Growth	Growth	Growth
Azithromycin	0.003	Growth	Growth	Growth	Growth
Chloramphenicol	0.003	12.5 $\pm$ 0.5	19.5 $\pm$ 0.5	Growth	Growth
Ciprofloxacin	0.003	Growth	Growth	Growth	15.5 $\pm$ 0.5
Levofloxacin	0.003	Growth	23.5 $\pm$ 0.5	Growth	20.5 $\pm$ 0.5
Ceftriaxone	0.003	Growth	23.0 $\pm$ 0.2	Growth	19.5 $\pm$ 0.5
Metronidazole	0.003	Growth	Growth	Growth	16.0 $\pm$ 0.2
Ornidazole	0.003	Growth	Growth	Growth	16.0 $\pm$ 0.2
Gentamycin	0.003	Growth	22.0 $\pm$ 0.2	Growth	17.5 $\pm$ 0.5
Aqueous solution with 5 % of dimethyl sulfoxide	–	Growth	Growth	Growth	Growth

SD: standard deviation, n = 3.

plays a crucial role in the biosynthesis of this lipopolysaccharide. Notably, this enzyme is exclusive to bacteria, as it lacks homologs in both humans and other mammals.

However, the problem of resistant bacteria is their ability to form biofilm. The biofilm is a structure of bacteria colony that prevent penetration antimicrobial drugs into the bacteria. The main mechanism of formation biofilm is the activation of a quorum system. The quorum system is a type of cellular signaling that relies on the production and perception of chemical signaling molecules called autoinducers. The signal molecules in resistant bacteria are acyl-homoserine-lactone synthesize LasI and RhI. Moreover, the formation of biofilm requires a stage of cell adhesion of resistant bacteria to the surface, a protein c-di-GMP is responsible for this stage of formation biofilm. c-di-GMP is coordinated the transition of the bacterial lifestyle from motile to immobile [22].

Results of research showed that none of the antimicrobial drugs highly selective inhibit all “targets” mechanisms. However, rutin showed high value of selectivity of DNA-gyrase, DHFR, deacytelase (formation membrane), AHS LasI, and AHS RhI, whereas quercetin was not highly selective against all six “targets” mechanisms. We can make a conclusion that glucoside of quercetin has higher antibacterial potential than its aglycone. In our view, it can be related with the presence of glucose and rhamnose at third position that radically change an antibacterial potential of quercetin.

In the research of A. Rangunathan et al. [24] antibacterial theoretical potential of rutin and quercetin by molecular docking was studied. Comparing with our results binding energy of quercetin in our research was lower 10.8 % of DNA-gyrase, and DHFR, respectively. Whereas, binding energy of rutin in our research was higher 50,30 % of DNA-gyrase and DHFR. Rangunathan A. et al. [24] showed that binding energy of quercetin and rutin were approximately at the same level. In

our opinion such difference can be related with the different model of enzymes, or as well as with the fact, that another active center was chosen.

To evaluate the antibacterial activity, we prepared solutions of rutin, quercetin, and antimicrobial drugs in one molar concentration. Why did we give the concentration in moles, and not, for example, as usual, in percent or mg/mL? According to the textbook “Analytical Chemistry” [25], mole is the amount of a substance containing the same number of structural units (atoms, molecules) as atoms contained in 12 g of carbon-12, thus 1 mole contains 6.022×10^{23} particles (Avogadro’s number). Therefore, when we compare substances in one molar dose, the number of particles in all studied solutions of the substance will be the same, and then we can freely take and compare their antibacterial action. In the case when we take in one concentration in percent, or mg/mL, the number of particles of substances will be different everywhere, since each substance has a different molecular weight. Thus, comparison of their antibacterial effects is impossible.

Comparing theoretical studies with practical results, we can state a certain pattern of the connection and structure of the action of rutin and quercetin. According to the results of molecular docking, it was shown that the binding energy of rutin in 5 of 6 mechanisms exceeded the binding energy of quercetin by two times. Experimental results of the antibacterial activity of rutin and quercetin against resistant strains showed the same pattern, that rutin has an antibacterial effect two times higher than quercetin. However, we cannot establish such a pattern in the case of gram-negative test strains. The results showed that the action of rutin and quercetin are almost the same. In our opinion, this may be due to the fact that the test strains lack a number of proteins or enzymes that would be highly sensitive to the action of rutin, unlike resistant strains, for example, proteins or enzymes responsible for the formation of biofilm.

We can also note that no antibiotic inhibited all resistant strains of bacteria. This fact indicates the need for mandatory studies of combinations of antimicrobial drugs and rutin, quercetin or extracts (which contain a high concentration of rutin and quercetin). An antimicrobial drug is not able to inhibit all 6 key enzymes, but only with the addition of, for example, rutin, they will have the ability to actively suppress the growth of resistant strains. Because all “target” targets of bacteria responsible for the vital activity of bacteria will be suppressed.

Conclusions

1. Theoretical studies of “standard” antimicrobial drugs used in infectious disease treatment protocols are not highly selective inhibitors of “target” antibacterial mechanisms of gram-negative bacteria, unlike rutin, which turned out to be a highly selective inhibitor of the following enzymes: DNA-gyrase, DHFR, deacetylase, AHS RhI, Diguanylate cyclase.

2. Theoretical research demonstrated the potential antibacterial activity of rutin that exceeds effect of quercetin by two times. This pattern is fully confirmed by in vitro studies, where the antibacterial effect of rutin against resistant strains was also 2 times higher.

3. It was shown that none of the “classic” antimicrobial drugs inhibited all resistant gram-negative strains. Based on the results obtained, we came to the conclusion that the next necessary stage of our research is to study a combination of antimicrobial drugs and rutin, quercetin or herbal extracts that contain a high content of these individual compounds.

Funding

The research was carried out within the framework of the topic “Development of anhydrous gel based on phenolic compounds for the treatment of purulent wounds caused by antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*” of the list of scientific studies of the Ministry of Health of Ukraine, carried out at the expense of the state budget of Ukraine No. 0124U002080 (2024–2026).

Acknowledgements

We are grateful for the provided scientific and material help pharmaceutical company “Astrapharm” (Kyiv, Ukraine) and pharmaceutical company “Zdravopharm” (Kharkiv, Ukraine).

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

Maslov O. Yu., PhD, Assistant of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9256-0934

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

ORCID ID: 0000-0002-1161-8151

Ponomarenko S. V., PhD, Leader researcher of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution “I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv.

ORCID ID: 0000-0003-3994-3500

Andriieva I. D., PhD, Leader researcher of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution “I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv.

ORCID ID: 0009-0003-0654-9977

Osolodchenko T. P., PhD, Head of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution “I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv.

ORCID ID: 0000-0001-7258-3880

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

ORCID ID: 0000-0002-4920-6064

Відомості про авторів:

Маслов О. Ю., асистент каф. загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

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

Пonomarenko С. В., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

Андрєєва І. Д., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

Осолodchenko Т. П., канд. біол. наук, зав. лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

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



Oleksandr Maslov (Олександр Маслов)

alexmaslov392@gmail.com

References

- Walsh TR, Gales AC, Laxminarayan R, Dodd PC. Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity. PLOS Med. 2023;20(7):e1004264. doi: 10.1371/journal.pmed.1004264
- Mende K, Akers KS, Tyner SD, Bennett JW, Simons MP, Blyth DM, et al. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative. Mil Med. 2022;187(Suppl 2):42-51. doi: 10.1093/milmed/usab131
- Kalpna S, Lin WY, Wang YC, Fu Y, Lakshmi A, Wang HY. Antibiotic Resistance Diagnosis in ESKAPE Pathogens-A Review on Proteomic Perspective. Diagnostics. 2023;13(6):1014. doi: 10.3390/diagnostics13061014
- Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. Antimicrob Resist Amp Infect Control. 2017;6(1). doi: 10.1186/s13756-017-0208-x
- Vidaver AK. Uses of antimicrobials in plant agriculture. Clin Infect Dis. 2002;34 Suppl 3:S107-10. doi: 10.1086/340247
- Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry M, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. Nutrients. 2016;8(3):167. doi: 10.3390/nu8030167
- Ghanbari-Movahed M, Mondal A, Farzaei MH, Bishayee A. Quercetin- and rutin-based nano-formulations for cancer treatment: A systematic review of improved efficacy and molecular mechanisms. Phytomedicine. 2022;97:153909. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153909
- Kumar R, Vijayalakshmi S, Nadanasabapathi S. Health Benefits of Quercetin. Def Life Sci J. 2017;2(2):142. doi: 10.14429/dlsj.2.11359
- Wach A, Pyrzyńska K, Biesaga M. Quercetin content in some food and herbal samples. Food Chem. 2007;100(2):699-704. doi: 10.1016/j.foodchem.2005.10.028
- Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. Pharmaceuticals. 2023;16(7):1020. doi: 10.3390/ph16071020
- Shabir I, Kumar Pandey V, Shams R, Dar AH, Dash KK, Khan SA, et al. Promising bioactive properties of quercetin for potential food applications and health benefits: A review. Front Nutr. 2022;9:999752. doi: 10.3389/fnut.2022.999752

12. Semwal R, Joshi SK, Semwal RB, Semwal DK. Health benefits and limitations of rutin – A natural flavonoid with high nutraceutical value. *Phytochem Lett*. 2021;46:119-28. doi: [10.1016/j.phytol.2021.10.006](https://doi.org/10.1016/j.phytol.2021.10.006)
13. Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Bioactive Compounds in Health and Disease – Focus on Rutin. *Bioact Compd Health Dis*. 2023;6(10):235. doi: [10.31989/bchd.v6i10.1145](https://doi.org/10.31989/bchd.v6i10.1145)
14. Maslov O, Komisarenko M, Ponomarenko S, Horopashna D, Osolodchenko T, Kolisnyk S, et al. Investigation the influence of biologically active compounds on the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of red raspberry (*Rubus idaeus* L.) leaf extract. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2022;35(4): 229-35. doi: [10.2478/cipms-2022-0040](https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0040)
15. Osolodchenko T, Andreeva I, Martynov A, Zavada N, Batrak O, Ryabova I. [Monitoring the stability over time of the antimicrobial effect of pharmaceutical compositions based on nisin with resistance inhibitors]. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024;(3):40-6. Ukrainian. doi: [10.5281/zenodo.13819951](https://doi.org/10.5281/zenodo.13819951)
16. Morris GM, Huey R, Olson AJ. Using AutoDock for ligand-receptor docking. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2008;Chapter 8:Unit 8.14. doi: [10.1002/0471250953.bi0814s24](https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24)
17. RCSB Protein Data Bank. RCSB PDB: Homepage [Internet]. Rcsb.org. [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.rcsb.org>
18. PubChem. PubChem [Internet]. Nih.gov. [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
19. CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins [Internet]. Uic.edu. [cited 2025 Feb 3]. Available from: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011>
20. Kondža M, Brizić I, Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*. 2024;12(3):644. doi: [10.3390/biomedicines12030644](https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644)
21. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci*. 2022;170:106103. doi: [10.1016/j.ejps.2021.106103](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103)
22. Abinaya M, Gayathri M. Inhibition of biofilm formation, quorum sensing activity and molecular docking study of isolated 3, 5, 7-Trihydroxyflavone from *Alstonia scholaris* leaf against *P.aeruginosa*. *Bioorg Chem*. 2019;87:291-301. doi: [10.1016/j.bioorg.2019.03.050](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.050)
23. Jogula S, Krishna VS, Meda N, Balraju V, Sriram D. Design, synthesis and biological evaluation of novel *Pseudomonas aeruginosa* DNA gyrase B inhibitors. *Bioorg Chem*. 2020;100:103905. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.103905](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103905)
24. Ragunathan A, Ravi L. Potential antibacterial drug targets for Quercetin and Rutin: An in silico study using AutoDock. *Pharm Lett*. 2015;7(11):68-72.
25. Gritsenko IS, Bolotov VV, Klimenko LY, Kostina TA, Mykytenko OY, Kolisnyk S. [Analytical Chemistry]. Kharkiv, Ukraine: NUPh: Golden Page; 2019. Ukrainian.



Дослідження фармакологічного потенціалу похідних *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензаміду

С. О. Федотов^{id A-D}, А. С. Гоцуля^{id E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Рациональне проектування нових біологічно активних сполук базується на використанні ефективних структурних фрагментів, що можуть забезпечувати високу біоспорідненість, сприятливі фармакокінетичні властивості та належний профіль безпеки. Особливе місце з-поміж них посідають скафолди на основі 1,2,4-тріазолу та індолу, що є компонентами фармакологічно активних молекул внаслідок здатності брати участь у різноманітних типах молекулярних взаємодій. Поєднання 1,2,4-тріазолового та індольного фрагментів у межах однієї молекули сприяє створенню кон'югованих систем із потенційно багатофункціональною активністю, що розширює можливості в одержанні нових лікарських агентів. Комп'ютерне прогнозування токсикологічних і фармакокінетичних властивостей на ранніх етапах розробки є ключовою стратегією для оптимізації процесу скринінгу. Застосування *in silico* методів дає змогу своєчасно оцінити безпечність, ADME-профіль і біологічний потенціал сполук до здійснення експериментальних досліджень.

Мета роботи – *in silico* оцінювання токсикологічних властивостей, ADME-параметрів і результатів молекулярного докінгу проектних сполук ряду *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамідів для обґрунтування доцільності їх синтезу та наступного створення оригінальної біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи. Проектування молекулярних структур для *in silico* досліджень здійснили на основі критичного аналізу даних наукової літератури та фундаментальних принципів органічної хімії. Це дало змогу раціонально інтегрувати відомі фармакофорні елементи у компактні молекулярні каркаси. Прогнозування профілю безпеки та потенційних токсикологічних ризиків здійснили, застосувавши платформу TEST (Toxicity Estimation Software Tool). Фізико-хімічні властивості та фармакокінетичну поведінку сполук оцінювали за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME. Сучасні методики молекулярного докінгу використано для виявлення потенційних сайтів зв'язування з модельними ензимами, а також для характеристики енергетичних і просторових особливостей взаємодії ліганд – мішень. Структуру лігандів побудували за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 та AutoDock Tools 1.5.6, а підготовку білкових мішеней здійснили з використанням Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools 1.5.6. Докінгове моделювання виконано за допомогою AutoDock Vina, що забезпечує точне прогнозування взаємодій ліганд – білок на основі енергетичної та стеричної сумісності.

Результати. Похідні *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензаміду характеризуються вірогідно помірною або низькою токсичністю щодо водних організмів (*Daphnia magna*, *Pimephales promelas*), не мають мутагенного потенціалу. Прогнозовані значення пероральної токсичності (LD_{50}) у щурів становили 470–990 мг/кг, що свідчить про відносно безпечний профіль сполук. Фармакокінетичний аналіз дав змогу встановити високу ароматичність, низький ступінь насиченості вуглецевих зв'язків і варіабельну водорозчинність. Серед досліджених структур найбільш сприятливі властивості мали 2-бром-4-фтор-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід, 2-бром-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід, 4-фтор-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід та *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)-тіофен-2-карбоксамід. Ці сполуки визначено як найперспективніші кандидати для подальшого синтезу та біологічного дослідження.

Висновки. Комп'ютерне моделювання показало, що низка змодельованих похідних *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензаміду характеризується відносно безпечним токсикологічним профілем і сприятливими фармакокінетичними властивостями, не має мутагенного потенціалу. На основі комплексного *in silico* оцінювання для наступних експериментальних досліджень рекомендовано чотири сполуки, що визначені як найбільш перспективні з погляду безпечності та потенційної біоактивності.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, індольне ядро, *in silico* оцінювання, оцінка безпечності.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 148-159

ARTICLE INFO



UDC 547.792'826/.827+547-326]:615.31.015.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.328643

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):148-159

Keywords: 1,2,4-triazole, indole core, *in silico* evaluation, safety.

Received: 04.04.2025 // Revised: 27.05.2025 // Accepted: 02.06.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

Evaluation of the pharmacological potential of *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamides

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia

The rational design of new biologically active compounds is based on the use of effective structural fragments, capable of ensuring high biosimilarity, favorable pharmacokinetic properties and an appropriate safety profile. Among them, 1,2,4-triazole and indole cores occupy a special place, being widely represented in pharmacologically active molecules due to their ability to participate in various types of molecular interactions. The combination of 1,2,4-triazole and indole fragments within a single molecule promotes the creation of conjugated systems with potentially multifunctional activity, thereby expanding the opportunities for the discovery of new therapeutic agents. Early-stage computer-based prediction of toxicological and pharmacokinetic properties remains a key strategy for optimizing the screening process. The application of *in silico* methods allows timely assessment of the safety, ADME profile and biological potential of compounds prior to experimental investigations.

Aim. This study aimed to perform an *in silico* assessment of the toxicological properties, ADME parameters, and molecular docking profiles of newly designed compounds belonging to the *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide series, in order to substantiate their synthesis and guide further experimental validation.

Materials and methods. Molecular structure design for *in silico* studies was guided by a critical analysis of the scientific literature and fundamental principles of organic chemistry, allowing the rational incorporation of established pharmacophoric elements into compact molecular frameworks. Safety profiles and potential toxicological risks were predicted using the TEST (Toxicity Estimation Software Tool) platform. Physicochemical properties and pharmacokinetic behaviors were evaluated through the SwissADME online resource. Advanced molecular docking techniques were employed to identify potential binding sites with model enzymes and to characterize the energetic and spatial features of ligand-target interactions. Ligand structures were generated using MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8, and AutoDock Tools 1.5.6, while protein targets were prepared with Discovery Studio 4.0 and AutoDock Tools 1.5.6. Docking simulations were conducted with AutoDock Vina, enabling accurate modeling of ligand-protein binding based on energetic and steric complementarity. This integrative *in silico* approach facilitated the early-stage evaluation of biological potential and safety profiles prior to experimental validation.

Results. The investigated *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide derivatives exhibited statistically significant moderate to low toxicity towards aquatic organisms (*Daphnia magna*, *Pimephales promelas*) and lacked mutagenic potential. The predicted oral toxicity values (LD_{50}) in rats ranged from 470 mg/kg to 990 mg/kg, indicating a relatively safe profile for the compounds. Pharmacokinetic analysis revealed high aromaticity, a low degree of carbon bond saturation, and variable water solubility among the studied compounds. The most favorable properties were observed for 2-bromo-4-fluoro-*N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide, 2-bromo-*N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide, 4-fluoro-*N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide and *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)-thiophene-2-carboxamide. These compounds were identified as the most promising candidates for further synthesis and biological evaluation.

Conclusions. Computer modeling demonstrated that a series of designed *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)-benzamide derivatives is characterized by a relatively safe toxicological profile, absence of mutagenic potential and favorable pharmacokinetic properties. Based on comprehensive *in silico* evaluation, four compounds exhibiting the most promising characteristics in terms of safety and potential bioactivity are recommended for further experimental studies.

Keywords: 1,2,4-triazole, indole core, *in silico* evaluation, safety.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):148-159

Створення нових сполук із залученням гетероциклічних систем залишається одним із ключових напрямів сучасної медичної хімії. Індольні фрагменти завдяки своїй структурній різноманітності та значному біологічному потенціалу посідають важливе місце з-поміж привілейованих скелетів біоактивних молекул [1,2,3,4]. Разом із тим, 1,2,4-тріазольне ядро сприяє формуванню широкого спектра фармакологічних активностей: антимікробної, протигрибкової, противірусної, антиоксидантної та транквілізуючої. Це робить його перспективним під час розробки нових терапевтичних агентів [5,6,7,8,9,10].

Ідея молекулярної гібридизації, що полягає в раціональному об'єднанні біоактивних фрагментів в одній молекулі, є перспективною стратегією для створення сполук із розширеним або посиленням біологічним профілем. Зокрема, кон'югація індольного та 1,2,4-тріазольного циклів в одній структурі відкриває нові можливості для одержання молекул із мультимішеневою дією, які можуть впливати на процеси клітинного циклу, ферментативної активності та сигнальних шляхів.

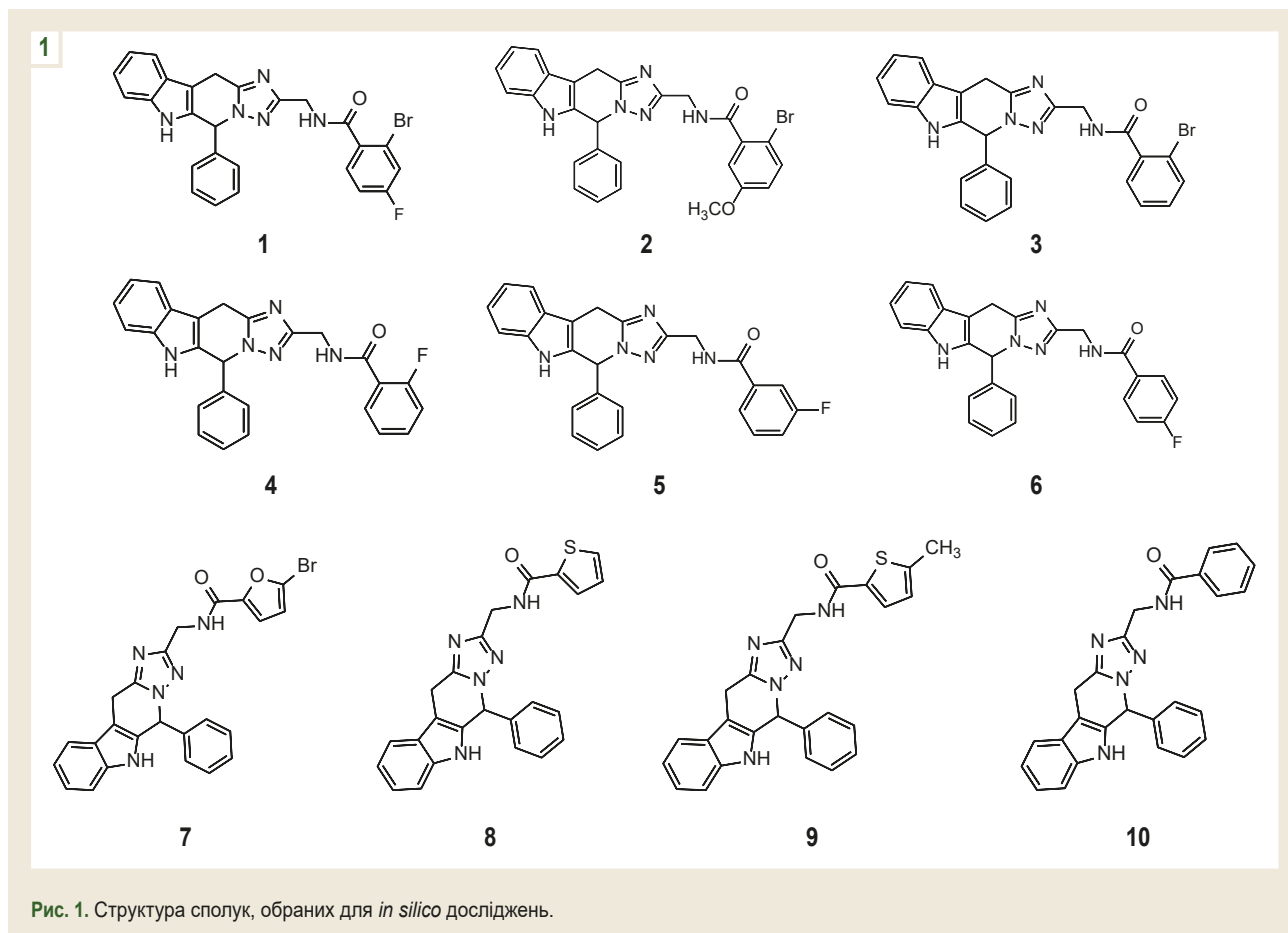
Мета роботи

In silico оцінювання токсикологічних властивостей, ADME-параметрів і результатів молекулярного докінгу проєктних сполук ряду *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамідів для обґрунтування доцільності їх синтезу та наступного створення оригінальної біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи дослідження

Віртуальну бібліотеку сполук для *in silico* досліджень сформували на основі аналізу даних із наукових джерел, беручи до уваги основні принципи органічної хімії. Це забезпечило раціональну інтеграцію відомих фармакофорних елементів у структурно конденсовані цільові системи (рис. 1).

Для оцінювання безпеки та потенційної токсичності сполук здійснено *in silico* прогнозування з використанням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool, версія 5.1.2) [11]. Цей інструмент ґрунту-



ється на застосуванні методів кількісного аналізу взаємозв'язку між структурою та активністю (QSAR), аналізі структурних аналогів для передбачення мутагенного потенціалу речовин. Мутагенний потенціал оцінювали шляхом виявлення характерних структурних фрагментів, що можуть індукувати генетичні мутації. На наступному етапі визначали вплив сполук на водні екосистеми шляхом прогнозування їхньої токсичності щодо *Daphnia magna* та *Pimephales promelas*. Рівень токсичності кількісно характеризували за допомогою показників LC_{50} , а прогнозовані значення гострої токсичності наведено як LD_{50} (мг/кг і моль/кг).

Для аналізу можливих молекулярних механізмів взаємодії сполук із білковими мішенями здійснено молекулярне докінгування. Вибір молекулярних мішеней обґрунтований прогнозованими напрямками біологічної активності сполук, структура яких містить фармакофорні фрагменти, що асоційовані з відповідною дією. Так, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) є ключовим ферментом у розвитку запального процесу, тому її інгібування визначають як показник потенційної протизапальної активності. Ланостерол 14 α -деметилаза, що бере участь у біосинтезі ергостеролу в клітинах грибів, є мішенню для протигрибкових препаратів. Пептидна деформілаза бактерій *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* – життєво необхідний фермент для білкового синтезу та функціонування мікроорганізмів, тому її інгібування

свідчить про можливу антимікробну активність. Кіназу анапластичної лімфоми, що відіграє важливу роль у розвитку окремих форм злоякісних пухлин, обрано як мішень для оцінювання потенційної протипухлинної дії.

Моделі лігандів побудовано за допомогою програмного забезпечення MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 та AutoDock Tools 1.5.6, а підготовку структур ензимів здійснено з використанням Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools 1.5.6. Молекулярний докінг виконано з використанням програми AutoDock Vina, що забезпечує високоточне моделювання взаємодій ліганд – білок у тривимірному просторі [12,13,14].

Аналіз фізико-хімічних властивостей і прогноз фармакокінетичних параметрів сполук здійснили, використовуючи онлайн-ресурс SwissADME.

Результати

Токсикологічні характеристики. Значення LC_{50} для *Daphnia magna* становили 5,01–6,21 ($-\log_{10}$ моль/л), а отже сполуки повинні мати помірну токсичність у водному середовищі. Для *Pimephales promelas* значення LC_{50} варіювали в межах 6,85–7,77 ($\log_{10}$ моль/л), тобто досліджені речовини мають характеризуватися низьким рівнем токсичності щодо цієї модельної гідробіоти.

Мутагенний потенціал усіх сполук нижчий за порогове значення 0,5, тому припускаємо, що вони не виявляти-

Таблиця 1. *In silico* оцінювання токсичності сполук

№	LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>), 48 год, -log ₁₀ моль/л / мг/л	LC ₅₀ (<i>Pimephales promelas</i>), 96 год, log ₁₀ моль/л / мг/л	Мутагенність	LD ₅₀ (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг
1	6,21 / 0,32	7,77 / $8,7 \times 10^{-3}$	0,28 / –	990 / 2,41
2	6,11 / 0,41	7,61 / $1,31 \times 10^{-2}$	0,10 / –	800 / 2,61
3	6,03 / 0,47	7,61 / $1,22 \times 10^{-2}$	0,24 / –	730 / 2,77
4	5,44 / 1,59	7,34 / $2,00 \times 10^{-2}$	0,24 / –	550 / 3,15
5	5,47 / 1,50	7,30 / $2,17 \times 10^{-2}$	0,28 / –	520 / 3,29
6	5,45 / 1,55	7,28 / $2,30 \times 10^{-2}$	0,27 / –	540 / 3,23
7	5,76 / 0,86	7,16 / $3,36 \times 10^{-2}$	0,24 / –	620 / 2,96
8	5,01 / 4,14	6,85 / $5,41 \times 10^{-2}$	0,45 / –	480 / 3,78
9	5,04 / 4,03	6,88 / $5,23 \times 10^{-2}$	0,32 / –	470 / 3,84
10	5,17 / 2,85	7,15 / $2,95 \times 10^{-2}$	0,30 / –	600 / 3,07

Таблиця 2. Фізико-хімічні параметри досліджених сполук

Показник	Сполука									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
M, г/моль	516,36	528,40	498,37	437,47	437,47	498,37	488,34	498,37	439,53	419,48
KBA	34	35	33	33	33	33	32	33	32	32
KABA	26	26	26	26	26	26	25	26	25	26
Csp ³	0,12	0,15	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,16	0,12
OЗ	5	6	5	5	5	5	5	5	5	5
ABЗ	4	4	3	4	4	3	4	3	3	3
ДВЗ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MP	130,27	136,80	130,31	122,57	122,57	130,31	122,57	130,31	125,45	122,61
ТППП, Å ²	75,60	84,83	75,60	75,60	75,60	75,60	88,74	75,60	103,84	75,60

муть мутагенної активності. Обраховані значення LD₅₀ для щурів становили 470–990 мг/кг. На підставі цих даних зробили висновок, що сполуки мають характеризуватись відносно низькою гострою токсичністю (табл. 1).

ADME-аналіз. Більшість досліджених сполук мають помірно високу молекулярну масу, що характерна для біологічно активних молекул. Перевищення 500 г/моль, зафіксоване для сполук 1–3, 6 і 8, може негативно позначатися на пероральній біодоступності за правилом Ліпінські. Усі структури характеризуються високою ароматичністю (кількість ароматичних важких атомів, KABA = 25–26) та низьким ступенем насиченості (Csp³ = 0,12–0,16). Це свідчить про переважання планарних π-кон'югованих систем. Підвищення Csp³ до 0,16 у сполуки 9 зумовлене наявністю метильної групи в тіофеновому фрагменті, що може впливати на розчинність і мембранну проникність. Структурна складність підтверджена загальною кількістю важких атомів (KBA = 32–35). Більшість сполук мають 5 обортових зв'язків (OЗ), що забезпечує гнучкість, а сполука 2 із 6 OЗ характеризується більшою конформаційною адаптивністю. Донорно-акцепторний профіль (2 донори

водневих зв'язків (ДВЗ) і 3–4 акцепторів водневих зв'язків (ABЗ)) сприяє специфічній взаємодії з біомолекулами. Значення молярної рефракції (MP) (122,57–136,80) свідчать про високу поляризованість і ліпофільність молекул. Топологічна площа полярної поверхні (ТППП) для більшості сполук становила 75,60–84,83 Å², що є сприятливим для абсорбції та проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Лише сполука 9 (103,84 Å²) може мати обмежену здатність проникати до центральної нервової системи (табл. 2).

Аналіз розчинності сполук 1–10 у воді показав, що більшість із них мають низьку водорозчинність; це корелює з їхньою високою молекулярною масою, вираженою ароматичністю та обмеженою кількістю насичених атомів карбону. За результатами моделювання за допомогою моделі ESOL, сполуки 4, 5, 6 і 10 мають найбільшу ймовірність прояву помірної водорозчинності; значення LogS – у діапазоні від -5,42 до -5,58, що відповідає розчинності від $1,16 \times 10^{-3}$ мг/мл до $1,59 \times 10^{-3}$ мг/мл і вказує на потенціал для ефективного перорального застосування. Сполуки 1, 2, 3, 7 та 8, на відміну від них, характеризуються мен-

Таблиця 4. Ліпофільність сполук

Показник	Сполука									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Log P _{ов} (iLogP)	3,45	3,38	3,04	3,00	2,86	2,73	3,12	3,01	3,23	3,00
Log P _{ов} (XLogP3)	5,09	4,96	4,99	4,40	4,40	4,40	4,72	4,31	4,71	4,30
Log P _{ов} (WLogP)	5,40	4,85	4,84	4,64	4,64	4,64	4,43	4,14	4,45	4,08
Log P _{ов} (MLogP)	4,25	3,55	3,88	3,68	3,68	3,68	2,72	2,94	3,15	3,32
Log P _{ов} (SILICOS-IT)	5,31	4,95	4,89	4,63	4,63	4,63	4,27	4,85	5,37	4,22
Консенсус Log P _{ов}	4,70	4,34	4,33	4,07	4,04	4,02	3,85	3,85	4,18	3,78

Таблиця 5. Фармакокінетика сполук

Сполука	ШКА	Подолання ГЕБ	P-гр субстрат	CYP1A2 інгібітор	CYP2C19 інгібітор	CYP2C9 інгібітор	CYP2D6 інгібітор	CYP3A4 інгібітор	Log K _p , см/с
1	Висока	–	+	+	+	+	+	–	-5,84
2	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-6,00
3	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-5,80
4	Висока	–	+	–	+	+	+	–	-5,84
5	Висока	–	+	–	+	+	+	–	-5,84
6	Висока	–	+	+	+	+	+	+	-5,93
7	Висока	–	+	+	+	+	+	+	-5,93
8	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-5,80
9	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-5,64
10	Висока	+	+	–	+	+	+	+	-5,81

шою ймовірністю задовільної розчинності у воді (LogS у межах від -6,09 до -6,48), що дає змогу класифікувати їх як малорозчинні.

Метод Ali підтвердив цю тенденцію: сполуки **4**, **5**, **6** і **10** мали вищу ймовірність прояву кращих розчинних властивостей порівняно з іншими молекулами. Результати моделі SILICOS-IT вказують на загальну низьку розчинність усіх сполук, а сполука **1** характеризується особливо низькими прогнозованими значеннями (LogS: -10,13), що свідчить про її майже нерозчинний у воді характер (табл. 3).

Аналіз значень Log P (октанол/вода), обрахованих за моделями iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP і SILICOS-IT, свідчить про виражену ліпофільність усіх досліджених сполук. Консенсусні Log P становлять 3,78–4,70, що свідчить про значний потенціал до гідрофобних взаємодій у біологічних системах. Найвищу ліпофільність мала сполука **1** (Log P = 4,70), що підтверджено максимальними значеннями за всіма методами. Сполуки **2** і **3** також мали високі значення Log P – 4,34 та 4,33 відповідно. Сполуки **4–6** мали дещо нижчі показники (4,02–4,07), але залишалися в межах високої ліпофільності. Серед сполук **7–10** найменш ліпофільною була сполука **10** (Log P = 3,78), а сполука **9** (Log P = 4,18) мала вищий потенціал до гідрофобних взаємодій (табл. 4).

Високий рівень прогнозованої шлунково-кишкової абсорбції (ШКА) свідчить про хорошу біодоступність, а низькі значення Log K_p (від -6,00 до -5,80 см/с) – про обмежену трансдермальну проникність. Усі сполуки, крім сполуки **10**, не проникають через ГЕБ, це сприяє зменшенню ризику впливу на центральну нервову систему. Сполука **10** потенційно здатна до ГЕБ-проникнення і потребує продовження вивчення оцінювання. Усі структури – субстрати Р-глікопротеїну (P-гр), що може знижувати їхню біодоступність і спричиняти лікарські взаємодії.

Метаболічний профіль показав інгібування CYP2C19, CYP2C9 і CYP2D6 усіма сполуками, а також CYP1A2 (сполуки **1** і **7**) та CYP3A4 (сполуки **2**, **3**, **7–10**). Натомість сполуки **1** і **4–6** не інгібують CYP3A4. Це сприяє зменшенню ризику порушення метаболізму супутніх препаратів (табл. 5).

За результатами *in silico* моделювання, досліджені сполуки мали високий потенціал лікоподібності за критеріями правил Ліпінські, Гоузе, Вебера, Ітана та Мюгге. Більшість сполук (**2–10**) повністю відповідали правилу п'яти Ліпінські або мали незначні відхилення: сполука **1** показала перевищення молекулярної маси та MLogP >4,15, а сполука **2** – лише молекулярної маси. За правилом Гоузе порушення виявлені для сполук **1–3** та **7** (надлишок маси або МР), а

Таблиця 6. Лікоподібність сполук

Показник	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фільтр Ліпінського	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+
Фільтр Гозе	–	–	–	+	+	+	–	–	+	+
Фільтр Вебера	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фільтр Ігана	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фільтр Мюгге	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+
Біодоступність	0,17	0,17	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

сполуки 4–6 та 8–10 повністю відповідали вимогам. Усі сполуки відповідали правилам Вебера та Ігана; порушення правила Мюгге встановлено лише для сполуки 1 через підвищену гідрофобність ($XLOGP3 > 5$). Прогнозований показник біодоступності для сполук 2–10 становив 0,55, а отже вони характеризуються помірно імовірністю хорошої оральної біодоступності. Для сполуки 1 цей показник знижений (0,17), і ці дані збігаються з попередніми щодо її численних прогнозованих відхилень (табл. 6).

Аналіз медико-хімічного профілю дав змогу встановити, що всі досліджені сполуки містять один структурний сигнал PAINS, пов'язаний з індолиним фрагментом. Це може свідчити про ризик неспецифічної активності. Фільтр Brenk токсикофорних фрагментів не виявив. За критеріями lead-likeness більшість сполук (1–5, 7–10) мали відхилення через перевищення молекулярної маси та гідрофобності, а сполука 6 характеризувалася мінімальними порушеннями.

Молекулярний докінг. Докінг сполук до активного сайту ЦОГ-2 дав змогу визначити мінімальну енергію комплексоутворення ($E_{\min}$) та виявити широкий спектр взаємодій (табл. 7, 8). На загальному фоні досліджених сполук особливо вирізняється 3-фторо-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]-піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід (5), що утворює з активним сайтом цього ензиму π -алкіл взаємодії з залишками аргініну (ARG A: 121), валіну (VAL A: 524), лейцину (LEU A: 353 та 532), проліну (PRO A: 529), π - σ -зв'язки з залишками аланіну (ALAA: 528) та валіну (VAL A: 89), π -аніонну взаємодію з залишками кислоти глутамінової (GLU A: 525), галогенні взаємодії з залишками гліцину (GLY A: 527), π -донорні Н-зв'язки з залишками тирозину (TYR A: 356). Посилюють визначені взаємодії міжмолекулярні водневі хімічні зв'язки з залишками серину (SER A: 120 та 354) і валіну (VAL A: 350), а також ван дер Ваальсів зв'язок із залишками валіну (VAL A: 117), лейцину (LEU A: 360), метіоніну (MET A: 523), проліну (PRO A: 86), серину (SER A: 531), тирозину (TYR A: 116 та 386) та фенілаланіну (PHE A: 519) (рис. 2). Разом із тим, значення $E_{\min}$ привертає увагу до *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло-[1',5':1,6]піридо-[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)тіофен-2-карбоксаміду (8) (табл. 7).

Значну результативність показала докінгова взаємодія з ланостерол 14 α -деметилазою. У цьому аспекті особливо перспективною є сполука 6 за значенням $E_{\min}$ та сполу-

ки 5 і 8 за природою та кількістю хімічних взаємодій (табл. 9, 10, рис. 3).

Результати докінгу до активного сайту пептидної деформілази *Escherichia coli* (*E. coli*) дають змогу зазначити певну обмеженість в контексті різноманіття хімічних зв'язків. Разом із тим, значення $E_{\min}$ є перспективними для виявлення серед досліджених структур потенційних антимікробних агентів. Наприклад, такою речовиною може бути сполука 9 (табл. 11, 12, рис. 4).

Більш перспективними вважаємо результати докінгу до активного центру пептидної деформілази *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Певний потенціал визначено для сполуки 6 (табл. 13, 14, рис. 5).

Речовини 4 і 7 повинні мати здатність до формування протиракової активності, оскільки, за результатами докінгу до активного сайту кінази анапластичної лімфони, вони виявились найбільш перспективними (табл. 15, 16).

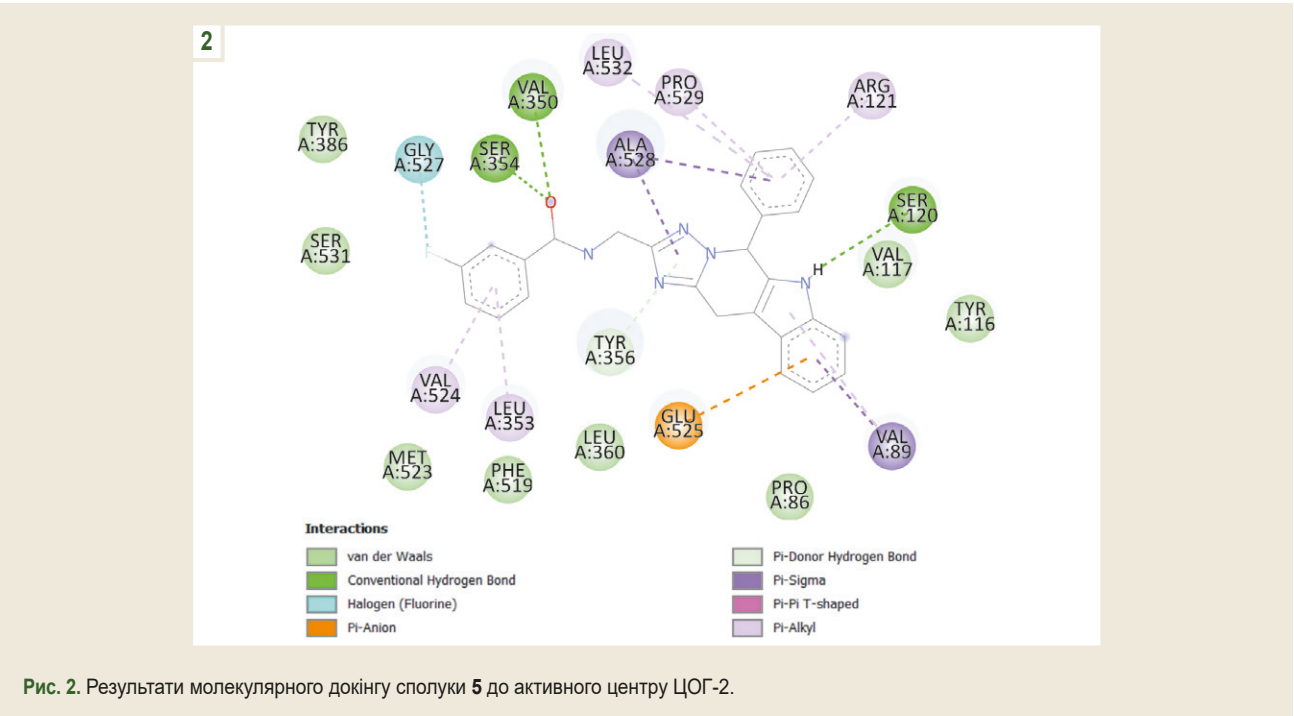
Обговорення

За результатами комп'ютерного моделювання встановлено, що досліджені сполуки мають виявляти помірну токсичність щодо *Daphnia magna* та низьку токсичність щодо *Pimephales promelas*. Жодна зі сполук не повинна мати мутагенного потенціалу, і це свідчить про їхню ймовірну генетичну безпечність.

Прогнозовані значення гострої пероральної токсичності для щурів (LD_{50} у межах 470–990 мг/кг) дають підстави зробити висновок, що сполуки 8 і 9 мають належати до 3 класу токсичності (помірно токсичні), а інші речовини слід визначити до 4 класу токсичності, тобто мають характеризуватися низьким рівнем токсичності.

Аналіз ADME-параметрів показав: більшість сполук характеризуються високою молекулярною масою, значною ароматичністю та низькою часткою насичених атомів Карбону. Такі структурні особливості сприяють ефективній взаємодії з біологічними мішенями через π - π -взаємодії, хоча можуть впливати на біодоступність. Розчинність досліджених сполук варіювала від помірної до низької. Сполуки 4–6 та 10 мали відносно кращі показники водорозчинності за моделлю ESOL, що є позитивним фактором для фармацевтичного застосування.

Результати молекулярного докінгу свідчать, що досліджені сполуки повинні мати високу спорідненість



Таблиця 7. Енергія міжмолекулярних взаємодій сполук із ЦОГ-2

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-7,2	3	-7,5	5	-9,7	7	-9,7	9	-8,0
2	-4,9	4	-7,2	6	-8,6	8	-10,5	10	-8,9
Целекоксиб	-13,4	–							

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

Таблиця 8. Природа та типи взаємодій досліджених структур із ЦОГ-2

№	Природа амінокислотних залишків
1	π-алкіл: LEU A: 93, ALAA: 528, VAL A: 350; π-σ: VAL A: 117; міжмолекулярний H-зв'язок: TYR A: 356, SER A: 120; C-H зв'язок: GLU A: 525; π-донорний H-зв'язок: GLU A: 525
2	π-алкіл: LEU A: 532, ALAA: 528, VAL A: 350, LEU A: 93; π-σ: VAL A: 117; міжмолекулярний H-зв'язок: SER A: 120; C-H зв'язок: TYR A: 356, PRO A: 86
3	π-алкіл, алкіл: VAL A: 89, LEU A: 93, ALAA: 528, VAL A: 350; π-σ: VAL A: 117; міжмолекулярний H-зв'язок: SER A: 120; C-H зв'язок: TYR A: 356, GLU A: 525; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356, GLU A: 525
4	π-алкіл: VAL A: 350, ALAA: 528, VAL A: 89; π-σ: VAL A: 117, LEU A: 93; C-H зв'язок: TYR A: 356; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; π-аніонний зв'язок: GLU A: 525; електростатична: GLU A: 525
5	ван дер Ваальсів зв'язок: TYR A: 386, SER A: 531, MET A: 523, PHE A: 519, LEU A: 360, VAL A: 117, TYR A: 116, PRO A: 86; π-алкіл: VAL A: 524, LEU A: 353, LEU A: 532, PRO A: 529, ARG A: 121; π-σ: ALAA: 528, VAL A: 89; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; міжмолекулярний H-зв'язок: VAL A: 350, SER A: 354, SER A: 120; π-аніонний: GLU A: 525; галогенний (F): GLY A: 527
6	π-алкіл: ARG A: 121; ван дер Ваальсів зв'язок: LEU A: 93, SER A: 120, LEU A: 532, LEU A: 360, HIS A: 90, VAL A: 524, VAL A: 350, SER A: 354; π-σ: VAL A: 117, VAL A: 89, ALAA: 528; міжмолекулярний H-зв'язок: ARG A: 514, TYR A: 116; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; галогенний (F): GLU A: 525, PRO A: 86
7	C-H зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-донорний H-зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-σ: VAL A: 524, LEU A: 353; амід-π стекінг: LEU A: 353; π-алкіл: ALAA: 528, VAL A: 350
8	C-H зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-донорний H-зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-σ: VAL A: 524, LEU A: 353; амід-π стекінг: LEU A: 353; π-алкіл: ALAA: 528, VAL A: 350
9	π-σ: LEU A: 360, LEU A: 532, VAL A: 350, ALAA: 528; π-S зв'язок: MET A: 114; π-алкіл, алкіл: LEU A: 93, VAL A: 89, VAL A: 117, VAL A: 524, LEU A: 353; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; π-аніонний: GLU A: 525
10	π-алкіл: PRO A: 529, LEU A: 532, ARG A: 121, LEU A: 353, VAL A: 350; π-σ: ALAA: 528, VAL A: 89; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356

3

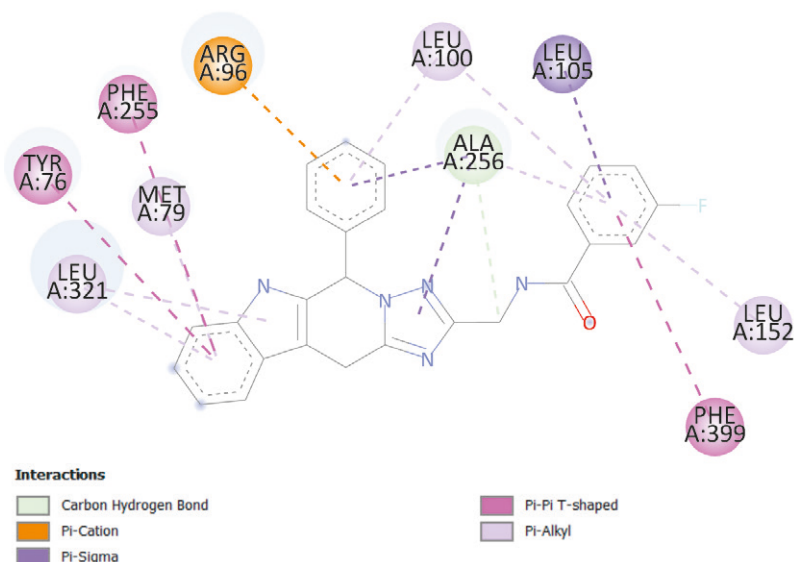


Рис. 3. Результати молекулярного докінгу сполуки 5 до активного центру ланостерол 14α-деметилази.

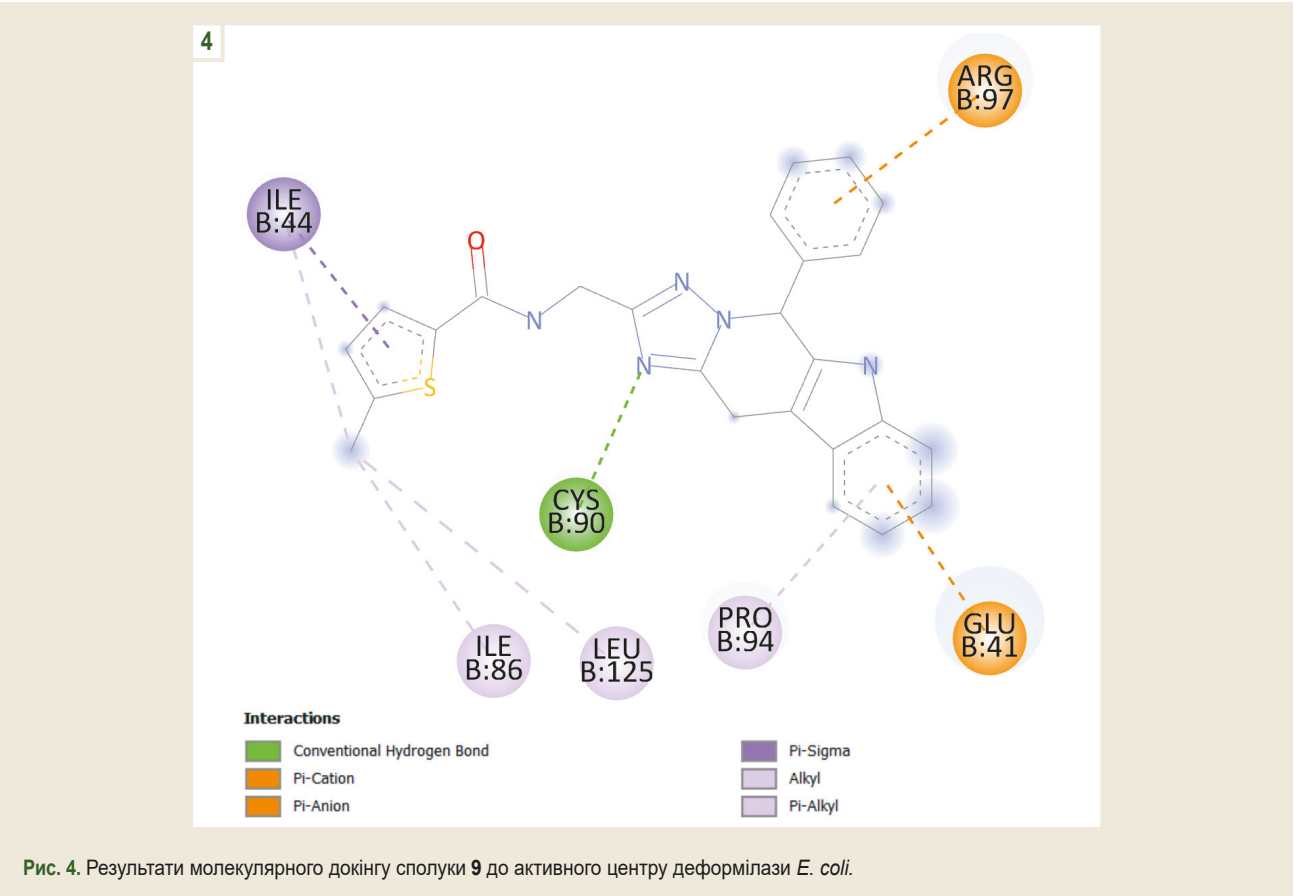
Таблиця 9. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених структур із ланостерол 14α-деметилазою

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-10,5	3	-10,7	5	-11,6	7	-10,8	9	-11,4
2	-10,4	4	-10,7	6	-11,7	8	-9,8	10	-11,5
Флуконазол	-10,9	–							

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

Таблиця 10. Природа та типи взаємодій з ланостерол 14α-деметилазою

№	Природа амінокислотних залишків
1	Міжмолекулярний Н-зв'язок: CYS A: 394, ARG A: 96; π-донорний Н-зв'язок: THR A: 260; π-σ: LEU A: 321; π-алкіл: MET A: 79; π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76
2	С-Н зв'язок: HIS A: 392, THR A: 260, PHE A: 387; π-донорний Н-зв'язок: HIS A: 392, THR A: 260, PHE A: 387; π-алкіл: ALA A: 256, LEU A: 321, MET A: 79; π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76; міжмолекулярний Н-зв'язок: CYS A: 394, GLY A: 396, ARG A: 96
3	π-алкіл, алкіл: LEU A: 321; π-S: CYS A: 394; π-σ: ALA A: 256; π-σ: LEU A: 321, THR A: 260; π-алкіл: ALA A: 256; π-π Т-подібний зв'язок: TYR A: 76; С-Н зв'язок: CYS A: 394
4	π-катіонний зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: LEU A: 100, MET A: 79, LEU A: 321, LEU A: 152; π-σ: LEU A: 105; π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76, PHE A: 399; С-Н зв'язок: ALA A: 256
5	С-Н зв'язок: GLY A: 396; π-катіонний зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: LEU A: 105, MET A: 79, LEU A: 321; π-σ: ALA A: 256; галогенний (F) зв'язок: LEU A: 100, HIS A: 101; π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76
6	π-алкіл, алкіл: LEU A: 321; π-S: CYS A: 394; π-σ: ALA A: 256, LEU A: 321, THR A: 260; π-алкіл: ALA A: 256; π-π Т-подібний зв'язок: TYR A: 76; С-Н зв'язок: CYS A: 394
7	Міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: ALA A: 256; С-Н зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-донорний Н-зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259; π-π стекінг: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259
8	Міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: ALA A: 256, MET A: 79, VAL A: 434, LEU A: 321; С-Н зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-донорний Н-зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259, PHE A: 78; π-π стекінг: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259, PHE A: 78
9	π-π Т-подібний зв'язок: PHE A: 83, TYR A: 76; π-алкіл, алкіл: LEU A: 152, LEU A: 100, ALA A: 104, LEU A: 105, MET A: 79, LEU A: 321; π-σ: ALA A: 256
10	π-катіонний зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: LEU A: 100, LEU A: 105, MET A: 79; π-σ: ALA A: 256, LEU A: 321; π-π Т-подібний зв'язок: TYR A: 76



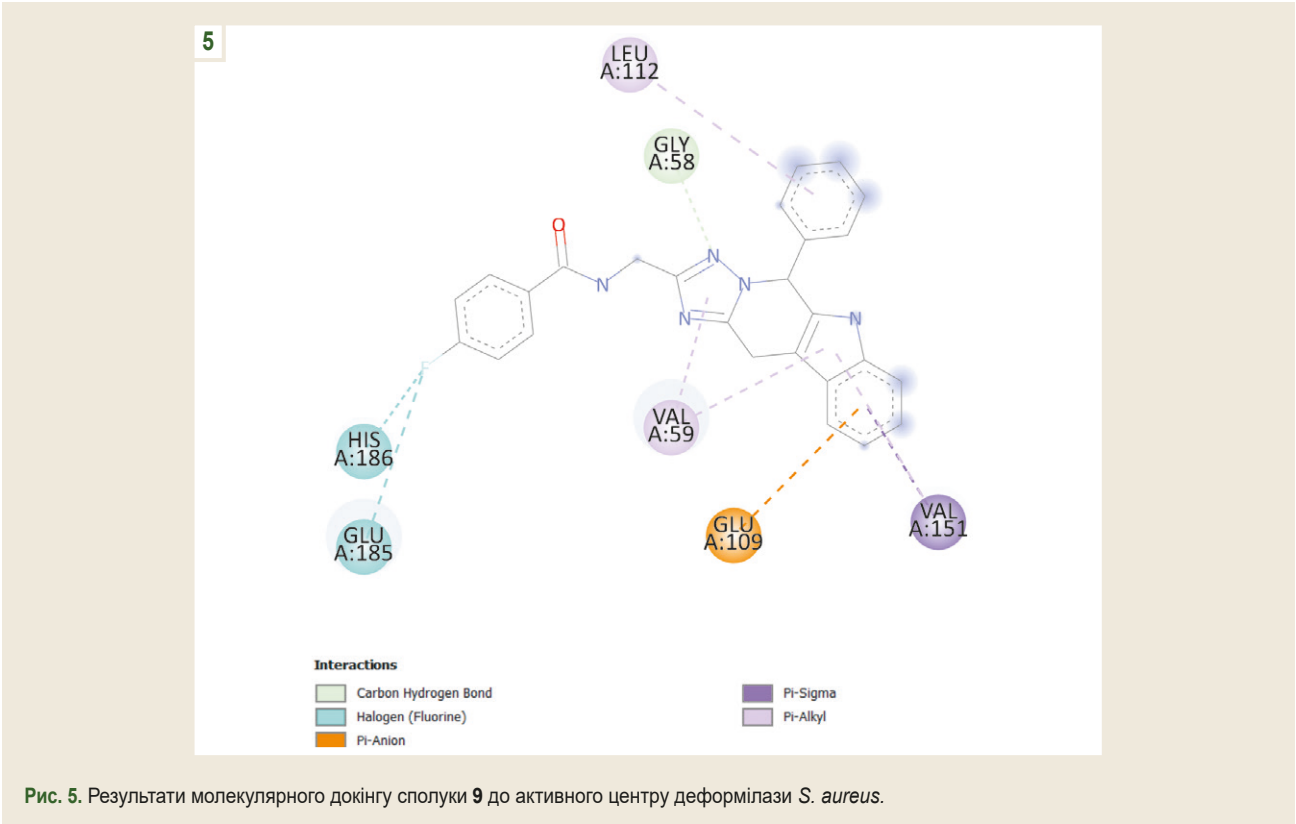
Таблиця 11. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із пептидною деформілазою *E. coli*

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-7.2	3	-7.1	5	-7.8	7	-7.8	9	-8.3
2	-7.0	4	-7.4	6	-8.1	8	-6.7	10	-8.1
Актіонін	-6,7	—							

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

Таблиця 12. Природа та типи взаємодій досліджених сполук із амінокислотними залишками пептидної деформілази *E. coli*

№	Типи взаємодій та амінокислотні залишки
1	галогенний (F) зв'язок: GLU B: 95; C-H зв'язок: GLU B: 41; π-алкіл: LEU B: 161; π-аніонний зв'язок: ASP B: 162
2	ван дер Ваальсів зв'язок: CYS B: 90; амід-π стекінг: GLY B: 89
3	C-H зв'язок: GLU B: 41; міжмолекулярний H-зв'язок: GLU B: 95; π-алкіл: PRO B: 94, LEU B: 161
4	π-алкіл: PRO B: 94; π-аніонний, π-катионний зв'язок: ARG B: 97, GLU B: 41, GLU B: 42; C-H зв'язок: GLU B: 41; міжмолекулярний H-зв'язок: GLU B: 41; галогенний (F) зв'язок: GLU B: 41
5	Галогенний (F) зв'язок: GLU B: 87; C-H зв'язок: GLU B: 42; π-аніонний, π-катионний зв'язок: ARG B: 97, GLU B: 41; π-σ: ILE B: 86; π-алкіл: LEU B: 91, LEU B: 125, PRO B: 94
6	ван дер Ваальсів зв'язок: CYS B: 90; π-донорний H-зв'язок: GLY B: 89; галогенний (F) зв'язок: LEU B: 91, GLU B: 41; міжмолекулярний H-зв'язок: ARG B: 97; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44
7	π-катионний зв'язок: ARG B: 97; міжмолекулярний H-зв'язок: GLY B: 89; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44
8	π-катионний зв'язок: ARG B: 97; міжмолекулярний H-зв'язок: GLY B: 89; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44
9	π-аніонний, π-катионний зв'язок: ARG B: 97; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44; міжмолекулярний H-зв'язок: CYS B: 90
10	π-алкіл: ILE B: 86, LEU B: 125, PRO B: 94; π-аніонний, π-катионний зв'язок: GLU B: 41



Таблиця 13. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук із пептидною деформілазою *S. aureus*

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-8,5	3	-8,4	5	-9,1	7	-7,9	9	-9,4
2	-8,0	4	-9,6	6	-9,8	8	-7,7	10	-9,6
Актіонін	-6,7	–							

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

Таблиця 14. Природа та типи взаємодій досліджених сполук із амінокислотними залишками пептидної деформілази *S. aureus*

№	Типи взаємодій та амінокислотні залишки
1	Галогенний (F) зв'язок: GLU A: 185; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; π-алкіл: VAL A: 151, VAL A: 59
2	π-алкіл: VAL A: 151, VAL A: 59; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; міжмолекулярний H-зв'язок: GLY A: 110
3	Міжмолекулярний H-зв'язок: GLY A: 110; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; π-алкіл: VAL A: 151
4	π-алкіл: VAL A: 59, LEU A: 112; π-σ: VAL A: 151; амід-π стекінг: GLY A: 110; електростатична взаємодія: GLU A: 185; міжмолекулярний H-зв'язок: SER A: 57; C-H зв'язок: SER A: 57
5	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59, VAL A: 151; ван дер Ваальсів зв'язок: ASN A: 111; C-H зв'язок: PRO A: 78, GLY A: 58; міжмолекулярний H-зв'язок: TYR A: 147; галогенний (F) зв'язок: HIS A: 186; амід-π стекінг: GLY A: 110; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154
6	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59; C-H зв'язок: GLY A: 58; галогенний (F) зв'язок: HIS A: 186, GLU A: 185; π-аніонний зв'язок: GLU A: 109; π-σ: VAL A: 151
7	C-H зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-донорний H-зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-аніонний зв'язок: GLU A: 185; π-алкіл: VAL A: 59; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154
8	C-H зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-донорний H-зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-аніонний зв'язок: GLU A: 185; π-алкіл: VAL A: 59; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154
9	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59; C-H зв'язок: GLY A: 58; амід-π стекінг: GLY A: 110; π-аніонний зв'язок: GLU A: 109; π-σ: VAL A: 151
10	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59, PRO A: 78; амід-π стекінг: GLY A: 110; C-H зв'язок: GLY A: 58; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; π-σ: VAL A: 151

Таблиця 15. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із кіназою анапластичної лімфоми

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-9,5	3	-9,2	5	-8,7	7	-10,1	9	-8,9
2	-8,6	4	-10,1	6	-8,5	8	-9,0	10	-9,4
Кризотиніб	-9,4	—							

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

Таблиця 16. Природа і типи взаємодій із кіназою анапластичної лімфоми

№	Типи взаємодій та амінокислотні залишки
1	Галогенний (фторидний) зв'язок: ARG A: 1253; π-алкіл: VAL A: 1130; C-H зв'язок: GLY A: 1269; π-σ: LEU A: 1122
2	Міжмолекулярний H-зв'язок: LEU A: 1122; π-σ: LEU A: 1122; π-алкіл: VAL A: 1130
3	π-алкіл, алкіл: LEU A: 1256, VAL A: 1130; C-H зв'язок: GLY A: 1269; π-σ: LEU A: 1122
4	π-σ: LEU A: 1256; π-алкіл: LEU A: 1122, ALA A: 1126, LYS A: 1150, ALA A: 1148, VAL A: 1130, LEU A: 1196
5	π-алкіл: VAL A: 1130, ALA A: 1148, LEU A: 1256; галогенний (фторидний) зв'язок: ASN A: 1254, ARG A: 1253; міжмолекулярний H-зв'язок: MET A: 1199; π-σ: LEU A: 1122; π-аніонний зв'язок: ASP A: 1203
6	π-алкіл: VAL A: 1130, ALA A: 1148, LEU A: 1256; галогенний (фторидний) зв'язок: MET A: 1199; C-H зв'язок: GLY A: 1202; π-σ: ARG A: 1253
7	π-алкіл: LEU A: 1256, ALA A: 1148, LEU A: 1122; π-аніонний зв'язок: ASP A: 1203
8	π-алкіл: LEU A: 1256, ALA A: 1148, LEU A: 1122; π-аніонний зв'язок: ASP A: 1203
9	π-алкіл: LEU A: 1256, ALA A: 1148, LEU A: 1122 (π-алкіл); міжмолекулярний H-зв'язок: ASP A: 1203; π-катионний зв'язок: LYS A: 1150
10	C-H зв'язок: MET A: 1199; π-алкіл: LEU A: 1198, VAL A: 1130, LEU A: 1196; міжмолекулярний H-зв'язок: ALA A: 1200; π-σ: LEU A: 1122; π-алкіл: ALA A: 1148, LYS A: 1150

до ланостерол-14α-деметилази, пептидної деформілази (*E. coli* та *S. aureus*), а також кінази анапластичної лімфоми. Прогнозовані значення E_{min} дають змогу зробити висновок, що сполуки мають демонструвати сильні міжмолекулярні взаємодії та можуть виявляти потенційну інгібувальну активність щодо зазначених мішеней.

Найвищу спорідненість до ланостерол-14α-деметилази, згідно з результатами молекулярного докінгу, мають виявляти сполуки **5, 6, 9 і 10**, значення E_{min} для яких становили від -11,4 ккал/моль до -11,7 ккал/моль. Ці рівні перевищують відповідний показник для флуконазолу (-10,9 ккал/моль), а отже названі сполуки потенційно ефективні як CYP51-інгібітори. Щодо пептидної деформілази *E. coli*, сполуки **6, 9 і 10** мають демонструвати значну спорідненість, оскільки їхні значення E_{min} (від -8,1 ккал/моль до -8,3 ккал/моль) є кращими за ті, що встановлені для референтної сполуки актіоніну (-6,7 ккал/моль).

Моделювання передбачає наявність значної кількості водневих зв'язків і гідрофобних взаємодій із ключовими амінокислотними залишками в активних центрах ферментів. Для пептидної деформілази *S. aureus* найбільш перспективними мають бути сполуки **4–6, 9 і 10** (E_{min} становить від -9,1 ккал/моль до -9,8 ккал/моль), що вказує на можливу антибактеріальну активність щодо грампозитивних патогенів. Окремі сполуки, особливо **4 і 7**, мають виявляти високу спорідненість до кінази анапластичної лімфоми (E_{min} – до -10,1 ккал/моль), що перевищує значення для кризотинібу (-9,4 ккал/моль),

і можуть бути потенційними багатофункціональними інгібіторами названих мішеней.

Висновки

1. На основі попереднього теоретичного дослідження структур нових *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)-метил)бензамідів обґрунтовано доцільність синтезу найбільш перспективних із них. Застосування *in silico* методів дало змогу оцінити токсикологічні та фармакокінетичні характеристики досліджених речовин. Встановлено, що сполуки характеризуються помірною або низькою токсичністю щодо водних організмів і не мають мутагенного потенціалу. Прогнозовані значення гострої токсичності для щурів вказують на відносно безпечний профіль у разі перорального введення.

2. Аналіз ADME-параметрів виявив високу ароматичність і низький рівень насичення атомів Карбону, що сприяє афінності до біомішеней, хоча може впливати на розчинність і біодоступність. Найкращі показники прогнозованої водорозчинності мали сполуки **4, 5, 6 і 10**.

3. За результатами комплексного оцінювання, найбільш перспективними для подальших досліджень визначено сполуки **1, 3, 6 і 8**. Результати комп'ютерного моделювання показали: ці речовини мають виявляти високу спорідненість до низки молекулярних мішеней, зокрема ланостерол-14α-деметилази, пептидної деформілази (*E. coli* та *S. aureus*) та кінази анапластичної лімфоми.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення протигрибкової, антибактеріальної та протипухлинної активності цих сполук у біологічних тест-системах.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-0421-5303

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

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Information about the authors:

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

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



Андрій Гоцуля (Andrii Hotsulia)
andrey.goculya@gmail.com

References

1. Yele V, Pindiprolu SK, Sana S, Ramamurty DS, Madasi JR, Vadlamani S. Synthesis and Preclinical Evaluation of Indole Triazole Conjugates as Microtubule Targeting Agents that are Effective against MCF-7 Breast Cancer Cell Lines. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(8):1047-55. doi: [10.2174/1871520620666200925102940](https://doi.org/10.2174/1871520620666200925102940)
2. Mahmoud E, Abdelhamid D, Mohammed AF, Almarhoon ZM, Bräse S, Youssif BG, et al. Design, synthesis, and antiproliferative activity of novel indole/1,2,4-triazole hybrids as tubulin polymerization inhibitors. *Pharmaceutics*. 2025;18(2):275. doi: [10.3390/ph18020275](https://doi.org/10.3390/ph18020275)
3. Berwal P, Rohilla S, Mathur N, Rani K. Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of novel indole-triazole conjugates. *Curr Drug Discov Technol*. 2024;21(6):e120324227917. doi: [10.2174/0115701638295739240222074426](https://doi.org/10.2174/0115701638295739240222074426)
4. Pravin NJ, Kavalapure RS, Alegaon SG, Gharge S, Ranade SD. Indoles as promising Therapeutics: A review of recent drug discovery efforts. *Bioorg Chem*. 2025;154:108092. doi: [10.1016/j.bioorg.2024.108092](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.108092)
5. Shcherbyna R, Panasenko O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R,-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
6. Samelyuk Y, Kaplaushenko A. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(5):1117-21.
7. Safonov A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020;44(2):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
8. Gotsulya A, Fedotov S, Zynych O, Trofimova T, Brytanova T. Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(3):1020-32. doi: [10.33483/jfpau.1280492](https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492)
9. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutij B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022;(2):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)
10. Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhanov S, et al. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia pharmaceutica*. 2023;91(2):26-6. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
11. US EPA O. Toxicity Estimation Software Tool (TEST) [Internet]. www.epa.gov. 2020. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
12. Biovia [Internet]. Dassault Systèmes. 2023 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>
13. Chemaxon [Internet]. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software] [cited 2025 Apr 11]. Available from: <http://www.chemaxon.com>
14. Protein Data Bank [Internet]; [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://www.wwpdb.org/>



Спектрофотометричне визначення мелоксикаму в лікарських препаратах

С. О. Васюк¹, А. С. Коржова²

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – розроблення і валідація спектрофотометричних методик кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах за реакцією з діазолем червоним 2Ж.

Матеріали і методи. Для аналізу використано: субстанцію мелоксикаму фармакопейної чистоти; лікарські препарати – «Мелоксикам» таблетки по 0,0075 г, «Мелоксикам» таблетки по 0,015 г, «Мелоксикам-Тева» розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл; реагент – діазоль червоний 2Ж кваліфікації «чда»; розчинники – 1,4-діоксан кваліфікації «чда» та вода очищена; аналітичне обладнання – спектрофотометр Specord-200 (Analytic Jena AG, Німеччина), ваги лабораторні електронні RADWAG XA 210.4Y, баню ультразвукову Sonorex Digitec DT100H, мірний лабораторний посуд класу А.

Результати. Розроблено нові, прості спектрофотометричні методики кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах за реакцією з діазолем червоним 2Ж. Максимум поглинання – при 350 нм. Підпорядкування основному закону світлопоглинання здійснюється у межах концентрацій 1,2–2,4 мг / 100 мл. Межа виявлення становить 1,09 мкг/мл, що свідчить про високу чутливість реакції. Відповідно до вимог Державної фармакопеї України, для розроблених методик визначено такі валідаційні характеристики, як лінійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, діапазон застосування, прецизійність, правильність і робастність.

Висновки. У результаті дослідження розроблено та валідовано спектрофотометричні методики кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах. Методики є простими, доступними та відповідають вимогам Державної фармакопеї України, тому можуть бути рекомендовані для застосування в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів.

Ключові слова: мелоксикам, спектрофотометрія, діазоль червоний 2Ж, кількісне визначення, валідація.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 160-167

Spectrophotometric determination of meloxicam in medicinal products

S. O. Vasyuk, A. S. Korzhova

Aim. To develop and validate methods for spectrophotometric determination of meloxicam in drugs by reaction with diazole red 2G.

Materials and methods. The following was used to perform the experiment: meloxicam substance pharmacopoeial purity; pharmaceutical drugs – “Meloxicam” tablets 0.0075 g, “Meloxicam” tablets 0.015 g, “Meloxicam-Teva” solution for injection 15 mg / 1.5 ml; as reagent – diazole red 2G of a reagent grade purity; solvents – 1,4-dioxane of a reagent grade purity and purified water; analytical equipment – spectrophotometer Specord-200 (Analytic Jena AG, Germany), scales laboratory electronic RADWAG XA 210.4Y, bath ultrasonic Sonorex Digitec DT100H, laboratory glassware of class A.

Results. New simple spectrophotometric methods for the quantitative determination of meloxicam in pharmaceuticals by reaction with diazole red G have been developed. The absorption maximum is recorded at 350 nm. The basic law of light absorption is followed in the concentration range of 1.2–2.4 mg / 100 ml. The limit of detection is 1.09 µg/ml, indicating a high sensitivity of the reaction. Linearity, limit of detection, limit of quantification, range of application, precision, accuracy and robustness were determined according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusions. As a result of the study, spectrophotometric methods for the quantitative determination of meloxicam in medicinal products were developed and validated. The methods are simple, affordable and comply with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, so they can be recommended for use in drug quality control laboratories.

Keywords: meloxicam, spectrophotometry, diazole red 2G, quantification, validation study.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):160-167

ARTICLE INFO



UDC 543.422.3:[615.453.6:615.252.349.7].074

DOI: [10.14739/2409-2932.2025.2.328975](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.328975)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):160-167

Keywords: meloxicam, spectrophotometry, diazole red 2G, quantification, validation study.

Received: 17.03.2025 // Revised: 08.05.2025 // Accepted: 14.05.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Мелоксикам належить до нестероїдних протизапальних засобів, що широко використовують у медицині для полегшення болю та зменшення запалення [1]. Крім знеболювального, мелоксикам має виражений жарознижувальний і протизапальний ефекти. Широке застосування мелоксикаму в медицині зумовлює доцільність розроблення нових селективних, чутливих та економічних методів його кількісного визначення у лікарських формах.

Мелоксикам у субстанції, згідно з Європейською фармакопеею, визначають методом неводного титрування з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності [2]. Відповідно до Державної фармакопеї України (ДФУ), кількісне визначення мелоксикаму в таблетках здійснюють методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) зі спектрофотометричним детектором [3]. Аналогічно визначають мелоксикам у препаратах за Фармакопеею США [4].

У фаховій літературі описано методики кількісного визначення мелоксикаму переважно спектрофотометричним і хроматографічними методами. Розроблено ВЕРХ-методику зі спектрофотометричним детектуванням для кількісного визначення мелоксикаму в нанокapsулах [5], фармацевтичних монопрепаратах [6,7,8], комбінованих препаратах [9], у плазмі крові [10,11].

Відома методика визначення мелоксикаму методом ТШХ після кислотного або лужного гідролізу з наступним денситометричним визначенням [12].

Basu S. K. & Sanchita M. S. розробили дві методики визначення мелоксикаму в таблетках: методом прямої УФ-спектрофотометрії в метанолі та за реакцією з заліза амонію сульфатом [13].

Описано методику визначення мелоксикаму в таблетках методом УФ-спектрофотометрії за довжини хвилі 346 нм в 0,1 М розчині HCl у метанолі [14]. Запропоновано також методику визначення мелоксикаму в лікарських препаратах за реакцією з N-бромосукцинімідом як окисником. Утворений синій продукт реакції спектрофотометрують за довжини хвилі 610 нм [15].

Індійські вчені запропонували кілька методик, одна з яких полягає у використанні методу прямої УФ-спектрофотометрії в середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду за довжини хвилі 269 нм, інша передбачає проведення реакції з заліза хлоридом, внаслідок чого утворюється забарвлений продукт із максимумом поглинання при 476 нм [16].

Науковці з Румунії запропонували методику визначення мелоксикаму за реакцією з хлоридом алюмінію в метанолі з утворенням продукту з максимумом поглинання при 375 нм [17].

Єгипетські вчені запропонували методику одночасного визначення мелоксикаму і бупівакаїну в препараті методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвиль 274,6 нм та 374,6 нм за першою похідною [18].

Описано спектрофотометричне визначення мелоксикаму після його окиснення калію перманганатом у середовищі натрію гідроксиду і вимірювання абсорбції за 610 нм [19].

Donchenko A. et al. запропонували методику визначення мелоксикаму в таблетках, що ґрунтується на утворенні іонного асоціату з бромтимоловим синім [20].

Незважаючи на те, що до сьогодні розроблено чимало методик, актуальним залишається впровадження простіших, економічніших підходів із мінімальним впливом на довкілля.

Мета роботи

Розроблення і валідація спектрофотометричних методик кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах за реакцією з діазолем червоним 2Ж.

Матеріали та методи

Усі застосовані хімічні речовини та реагенти – аналітичного або фармацевтичного класу. Для дослідження використано: субстанцію мелоксикаму (Derivados Químicos, S.A., Spain (series No. 269001T01D)); «Мелоксикам» таблетки по 0,0075 г (АТ «Лекхім», Україна); «Мелоксикам» таблетки по 0,015 г (АТ «Лекхім», Україна); «Мелоксикам-Тева» розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл (Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Ізраїль). Реагент – діазоль червоний 2Ж. Усі реагенти – кваліфікації «чда». Як розчинник використовували 1,4-діоксан кваліфікації «чда» і воду очищену.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord-200 (Analytic Jena AG, Німеччина), ваги лабораторні електронні RADWAG XA 210.4Y, баня ультразвукова Sonorex Digitec DT100H, мірний лабораторний посуд класу А.

Результати

Методологію дослідження наведено на *рис. 1*.

Експериментально встановлено, що мелоксикам реагує з діазолем червоним 2Ж у водно-діоксановому середовищі з утворенням забарвленого продукту реакції. У процесі розроблення методики встановлено оптимальні умови перебігу реакції мелоксикаму з діазолем червоним 2Ж.

Вибір розчинника для цієї реакції обґрунтований даними про розчинність мелоксикаму та діазолу червоного 2Ж. Мелоксикам малорозчинний у воді, метанолі, етанолі, проте добре розчинний в 1,4-діоксані. Тому використано діоксановий розчин мелоксикаму і водний розчин реагенту.

Для вибору оптимального об'єму реагенту до 1,00 мл 0,03 % розчину мелоксикаму в 1,4-діоксані додавали 1,00 мл, 2,00 мл та 3,00 мл реагенту. Реакційну суміш в колбі місткістю 25,00 мл доводили водою до позначки. Оптимальний об'єм реагенту, визначений за максимальним значенням оптичної густини, становить 2,00 мл 0,1 % розчину (*рис. 2*).

Спектр поглинання, вимірюваний за оптимальних умов проведення реакції, наведено на *рис. 3*. Отриманий забарвлений продукт реакції стабільний щонайменше протягом 30 хв.

Обраховано такі параметри, як молярний показник поглинання $1,62 \times 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, коефіцієнт Сендела – 0,0217, межа виявлення – 1,09 мкг/мл. На підставі цих

1

Методологія дослідження

Аналіз наукових літературних джерел

Підбір умов проведення реакції:

- вибір розчинника;
- визначення кількості реагенту;
- визначення показників чутливості;
- розроблення методики кількісного визначення

Кількісне визначення мелоксикаму в лікарських препаратах:

- Мелоксикам таблетки по 0,0075 г;
- Мелоксикам таблетки по 0,015 г;
- Мелоксикам-Тева розчин для ін'єкцій 15 мг/1,5 мл

Валідація розробленої методики кількісного визначення мелоксикаму:

- лінійність;
- межа виявлення;
- межа кількісного визначення;
- діапазон застосування;
- прецизійність;
- правильність;
- робастність

Рис. 1. Методологія дослідження кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах.

2

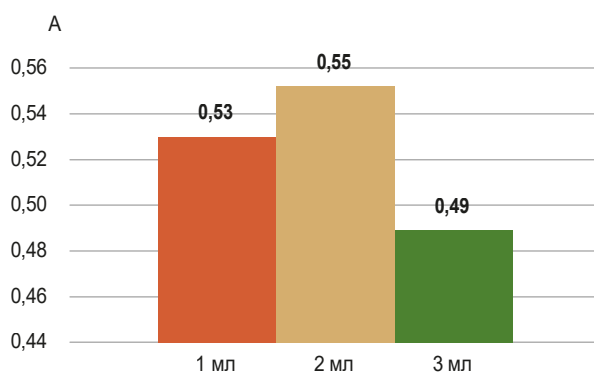


Рис. 2. Залежність оптичної густини продукту реакції від кількості реагенту.

даних зробили висновок про високу чутливість реакції мелоксикаму з діазолем червоним 2Ж.

Загальна методика визначення мелоксикаму

Приготування розчину порівняння мелоксикаму. 0,0450 г субстанції мелоксикаму розчиняли в мірній колбі на 100,00 мл у 1,4-діоксані, доводили до позначки та перемішували. З отриманого розчину брали 1,00 мл і переносили до мірної колби на 25,00 мл, додавали 2,00 мл 0,1 % розчину діазолу червоного 2Ж у воді очищеній, доводили водою очищеною до позначки.

Приготування компенсацийного розчину. До мірної колби на 25,00 мл вносили 2,00 мл 0,1 % розчину діазолу червоного 2Ж у воді очищеній, доводили цим самим розчинником до позначки і перемішували.

Визначення мелоксикаму в лікарських препаратах

Під час аналізу розчину для ін'єкцій «Мелоксикам-Тева» 1,00 мл лікарської форми поміщали до мірної колби місткістю 25,00 мл і доводили до позначки 1,4-діоксаном; 1,00 мл одержаного розчину переносили до мірної колби місткістю 25,00 мл.

Для аналізу таблеток «Мелоксикам» 0,015 г (0,0540–0,0660), «Мелоксикам» 0,0075 г (0,0268–0,0332) точну наважку розтертої таблеткової маси вносили до мірної колби місткістю 100,00 мл, додавали 10–15 мл 1,4-діоксану, нагрівали на ультразвуковій бані (для розчинення діючої речовини), охолоджували та доводили 1,4-діоксаном до позначки, ретельно перемішували. Одержаний розчин фільтрували, перші порції фільтрату відкидали, а

Таблиця 1. Обрахунок повної невизначеності методики кількісного визначення таблеток «Мелоксикам» 0,0075 г

Операція пробопідготовки		Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Досліджуваний розчин			
1	Взяття наважки таблеткової маси	m	0,20 мг / 60 мг·100 = 0,33
2	Доведення об'єму в мірній колбі на 100,00 мл	100	0,12
3	Взяття аліквоти піпеткою на 1,00 мл	1	0,74
4	Доведення об'єму в мірній колбі на 25,00 мл	25	0,23
Розчин порівняння			
5	Взяття наважки мелоксикаму	m	0,20 мг / 45 мг·100 = 0,44
6	Доведення об'єму в мірній колбі на 100,00 мл	100	0,12
7	Взяття аліквоти піпеткою на 1,00 мл	1	0,74
8	Доведення об'єму в мірній колбі на 25,00 мл	25	0,23
$\Delta SP = \sqrt{(0,33^2 + 0,12^2 + 0,74^2 + 0,23^2 + 0,44^2 + 0,12^2 + 0,74^2 + 0,23^2)} = 1,24 \%$ Повна невизначеність аналітичної методики становить: $\Delta As = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,24^2 + 0,70^2} = 1,42 \%$			

Таблиця 2. Повна невизначеність методик кількісного визначення мелоксикаму в лікарських формах

Лікарський препарат	Δ_{SP} , %	Δ_{As} , %	$\max \Delta_{As}$, %
«Мелоксикам» таблетки по 0,0075 г	1,24	1,42	2,4
«Мелоксикам» таблетки по 0,015 г	1,36	1,53	1,6
«Мелоксикам-Тева» розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл	1,42	1,58	3,2

з наступних брали 1,00 мл і переносили до мірної колби місткістю 25,00 мл. Далі додавали по 2,00 мл насиченого розчину діазолу червоного 2Ж у воді очищеній. Реакційну суміш доводили водою очищеною до позначки та перемішували. Оптичну густину вимірювали на фоні компенсаційного розчину за довжини хвилі 350 нм. Кількісний вміст препарату обраховували за загальновідомою формулою.

Відповідно до вимог ДФУ, для розроблених методик визначено валідаційні характеристики: лінійність, межу виявлення, межу кількісного визначення, діапазон застосування, прецизійність, правильність і робастність [3].

Прогноз повної невизначеності методик

Для оцінювання коректності відтворення розроблених методик обраховували повну невизначеність, що має бути меншою за максимально допустиму невизначеність ($\max \Delta_{As}$). Повну невизначеність аналізу (Δ_{As}) обраховують як суму невизначеності пробопідготовки та невизначеності кінцевої аналітичної операції:

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{sp}^2 + \Delta_{FAO}^2)},$$

де Δ_{sp} – невизначеність пробопідготовки;

Δ_{FAO} – прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції.

Під час обрахунку невизначеності пробопідготовки враховували вимоги Державної фармакопеї України щодо

гранично припустимих похибок для мірного посуду, ваг і приладів. Як приклад наведено обрахунок невизначеності для кількісного визначення таблеток мелоксикаму по 0,0075 г (табл. 1, рис. 4).

За даними, що наведено в таблиці 1 і на рис. 4, основний внесок у невизначеність робить піпетка на 1,00 мл – операції 3 і 7.

Повну невизначеність усіх методик аналізу мелоксикаму в лікарських препаратах наведено в таблиці 2.

Лінійність вивчали з використанням 9 модельних розчинів із вмістом від 80 % до 120 % від номінального вмісту аналізованої речовини методом стандарту. Одержані результати статистично опрацювали методом найменших квадратів, згідно з вимогами ДФУ (табл. 3). Калібрувальний графік побудували в нормалізованих координатах (рис. 5).

За даними, що наведені в таблиці 3, методика відповідає усім вимогам щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджено на всьому діапазоні концентрацій. Розраховані межа виявлення (МВ) і межа кількісного визначення (МКВ) свідчать про великий «запас міцності» розробленої методики:

$$MB = 3,3 \times S_a / b = 3,3 \times 0,9289 / 1,001 = 3,062 \%;$$

$$MKB = 10 \times S_a / b = 10 \times 0,9289 / 1,001 = 9,280 \%.$$

Діапазон застосування методики становить не менше ніж 80–120 %, що відповідає вимогам ДФУ.

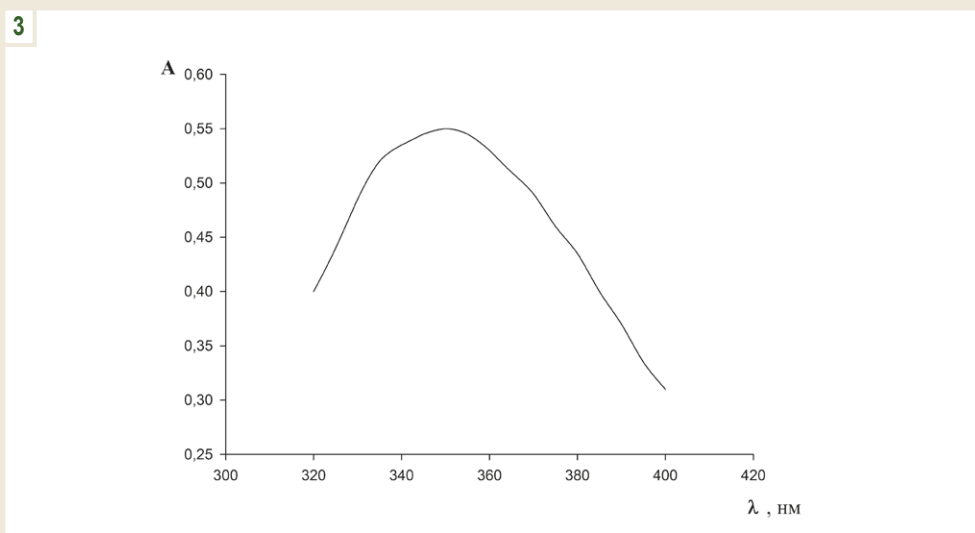


Рис. 3. Спектр поглинання продукту реакції мелоксикаму з діазолем червоним 2Ж.

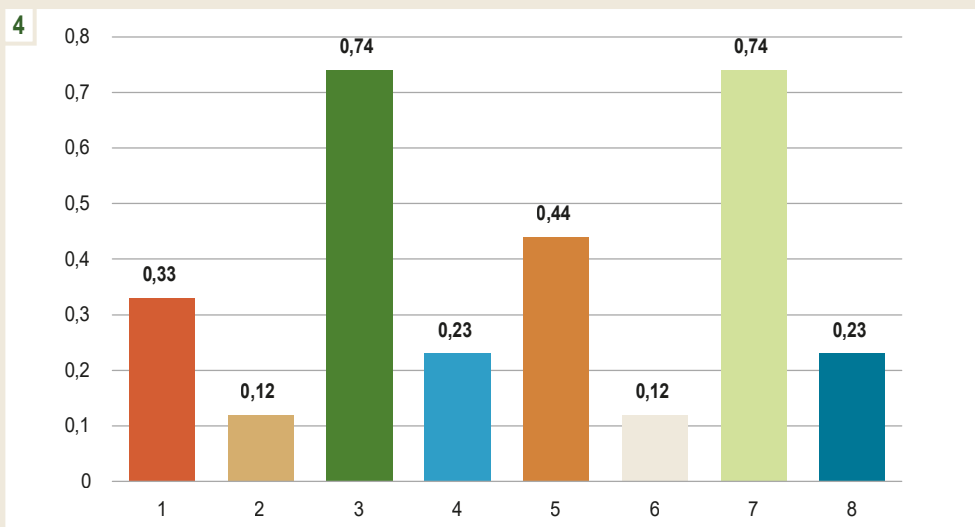


Рис. 4. Розподіл невизначеності пробопідготовки за операціями для кількісного визначення таблеток «Мелоксикам» по 0,0075 г.

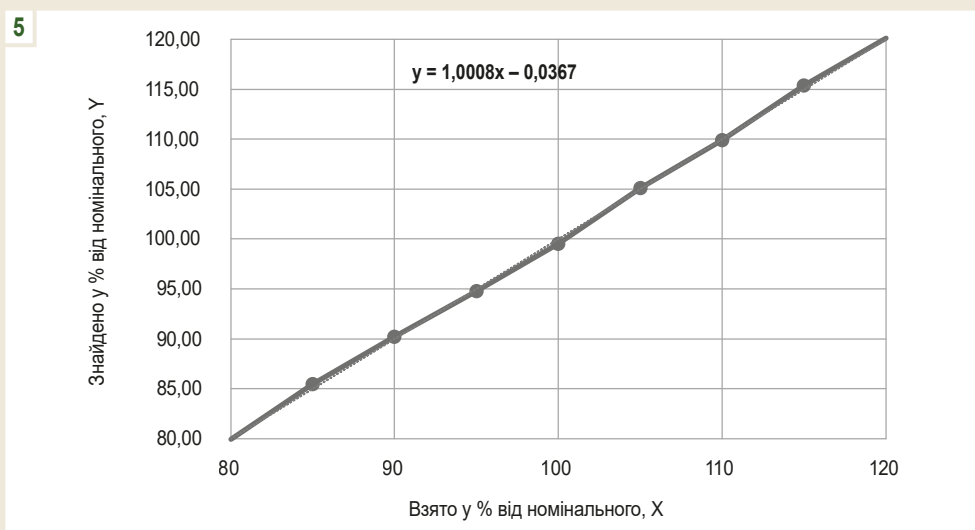


Рис. 5. Графік залежності оптичної густини від концентрації мелоксикаму в нормалізованих координатах.

Таблиця 3. Результати вивчення лінійності методики кількісного визначення мелоксикаму

Показник	Значення	Критерії прийнятності (для n = 9)	Оцінювання результатів
Кутовий коефіцієнт лінійної залежності b	1,001	–	–
Стандартне відхилення S_b	0,009213	–	–
Вільний член лінійної залежності a	-0,03667	$\leq (95 \%, 7) \cdot S_a$ $\leq 1,89 \times 0,9289 = 1,756$	виконується
Стандартне відхилення S_a	0,9289	–	–
Залишкове стандартне відхилення S_o	0,3192	$\leq \Delta_{As} (\%) / t (95 \%, 7)$ $\leq 1,60 / 1,89 = 0,8466$	виконується
Коефіцієнт кореляції методики R	0,9998	$\geq 0,9981$	виконується

Таблиця 4. Оцінювання прецизійності результатів кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах (n = 9, p = 0,95)

Показник	Значення
«Мелоксикам» таблетки по 0,0075 г	
$Z_{\text{сер.}}, \%$	100,3
Відносне стандартне відхилення $S_z, \%$	0,9757
Відносний довірчий інтервал (однобічний) $\Delta z = S_z \times t(95 \%, n - 1) = S_z \times 1,86$	1,815
Критичне значення для збіжності результатів $\max \Delta_{As}, \%$ (B = 7,5) $\leq 1,82 \% \leq 2,4 \%$	2,4
«Мелоксикам» таблетки по 0,015 г	
$Z_{\text{сер.}}, \%$	100,5
Відносне стандартне відхилення $S_z, \%$	0,7770
Відносний довірчий інтервал (однобічний) $\Delta z = S_z \times t(95 \%, n - 1) = S_z \times 1,86$	1,445
Критичне значення для збіжності результатів $\max \Delta_{As}, \%$ (B = 5) $\leq 1,45 \% \leq 1,6 \%$	1,6
«Мелоксикам-Тева» розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл	
$Z_{\text{сер.}}, \%$	95,95
Відносне стандартне відхилення $S_z, \%$	1,311
Відносний довірчий інтервал (однобічний) $\Delta z = S_z \times t(95 \%, n - 1) = S_z \times 1,86$	2,438
Критичне значення для збіжності результатів $\max \Delta_{As}, \%$ (B = 10) $\leq 2,44 \% \leq 3,2 \%$	3,2

Прецизійність вивчали на рівні збіжності. Для цього з трьох наважок готували три розчини, з якими виконували по три паралельні вимірювання (всього 9). За результатами, що одержали, обраховано метрологічні характеристики (табл. 4).

Обраховані величини свідчать про точність методик в обраних діапазонах концентрацій, оскільки однобічний довірчий інтервал не перевищує максимальну допустиму невизначеність аналізу.

Правильність розроблених методик кількісного визначення мелоксикаму в складі лікарських препаратів визначали за ДФУ методом добавок. Для цього до трьох однакових наважок лікарського препарату додавали різні кількості розчину порівняння мелоксикаму та аналізували тричі. Отримані значення наведено у відсотках від теоретичного, обраховано середнє $Z_{\text{сер.}}$ (табл. 5).

За даними, що наведено в таблиці 5, систематичні похибки не перевищують критеріїв незначущості. Це свідчить про правильність розроблених методик.

Остаточний висновок про правильність результатів робили, порівнюючи одержані значення систематичної похибки з максимально припустимою невизначеністю аналізу $|Z_{\text{сер.}} - 100| \leq 0,32 \max \Delta_{As}$ (табл. 5).

Робастність оцінювали на етапі розроблення методик. Для цього вивчали вплив кількості реагенту та стабільність аналізованих розчинів у часі.

Обговорення

Підсумувавши аналіз відомостей наукової літератури щодо методів аналізу мелоксикаму в біологічних рідинах і лікарських формах, дійшли висновку, що запропоновані хроматографічні методи [10,11] є вибірковими і

Таблиця 5. Визначення правильності кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах методом добавок

Показник	Значення
«Мелоксикам» таблетки по 0,0075 г	
$Z_{\text{сер.}} \%$	99,09
Систематична похибка $\delta = Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,01
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \max \delta = 0,32 \cdot \max \Delta_{\text{As}} = 0,32 \times 2,4 = 0,77$ $0,01 \% < 0,77 \%$	виконується
«Мелоксикам» таблетки по 0,015 г	
$Z_{\text{сер.}} \%$	100,4
Систематична похибка $\delta = Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,4
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \max \delta = 0,32 \times \max \Delta_{\text{As}} = 0,32 \times 1,6 = 0,51$ $0,4 \% < 0,51 \%$	виконується
«Мелоксикам-Тева» розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл	
$Z_{\text{сер.}} \%$	95,75
Систематична похибка $\delta = Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,25
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \max \delta = 0,32 \times \max \Delta_{\text{As}} = 0,32 \times 3,2 = 1,02$ $0,25 \% < 1,02 \%$	–

чутливими, але потребують тривалої пробопідготовки, дорогого обладнання та витратних матеріалів. Окремі спектрофотометричні методики недостатньо селективні або потребують тривалого часу для виконання [19].

Тому розроблення простої, економічної та чутливої спектрофотометричної методики кількісного визначення мелоксикаму в лікарських формах, безумовно, є актуальним для вдосконалення контролю якості фармацевтичних препаратів.

Під час дослідження встановлено такі валідаційні характеристики, як лінійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, правильність, точність і робастність. Розроблена методика чутлива, експресна та стабільна до незначних змін умов середовища. Апробація методики, здійснена на трьох лікарських препаратах, підтверджує правильність і точність отриманих результатів.

Недоліком розробленої методики в аспекті «зеленої» хімії є використання 1,4-діоксану для розчинення мелоксикаму. Проте в спектрофотометрованому розчині вміст діоксану невеликий і становить 4 %.

Висновки

1. Розроблено та валідовано прості, чутливі, економічні спектрофотометричні методики кількісного визначення мелоксикаму в лікарських препаратах за реакцією з діазолем червоним 2Ж.

2. За такими валідаційними характеристиками, як лінійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, діапазон застосування, прецизійність, правильність і робастність розроблені методики валідні та відповідають вимогам Держаної фармакопеї України.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1569-9374

Коржова А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2034-9010

Information about the authors:

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

Korzhova A. S., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Світлана Васюк (Svitlana Vasyuk)
svitlanavasyuk@gmail.com

References

- Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- Council of Europe. Meloxicam. In: European pharmacopoeia: Publ. in accordance with the convention on the elaboration of a European pharmacopoeia; 2016. p. 2994-6.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.
- United States Pharmacopoeial Convention. Meloxicam. In: United States pharmacopoeia: The National Formulary; 2019. p. 2767-9.

5. Ianiski FR, Laporta LV, Rubim AM, Luchese C. Validation of high performance liquid chromatography method for determination of meloxicam loaded PEGylated nanocapsules. *Braz J Pharm Sci.* 2015;51(4):823-32. doi: [10.1590/S1984-82502015000400008](https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000400008)
6. Bandarkar FS, Vavia PR. A stability indicating HPLC method for the determination of meloxicam in bulk and commercial formulations. *Trop J Pharm Res.* 2009;8(3): 257-64. doi: [10.4314/tjpr.v8i3.44543](https://doi.org/10.4314/tjpr.v8i3.44543)
7. Çelik RS, Bayrak B, Kadioglu Y. Development and validation of HPLC-UV method for determination of meloxicam in tablet dosage formulation. *Pharmata.* 2023;3(3):59-63. doi: [10.5152/pharmata.2023.23008](https://doi.org/10.5152/pharmata.2023.23008)
8. Sahoo NK, Sahu M, Rao PS, Rani NS, Devi JI, Ghosh G. Validation of assay indicating method development of meloxicam in bulk and some of its tablet dosage forms by RP-HPLC. *Springerplus.* 2014;3:95. doi: [10.1186/2193-1801-3-95](https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-95)
9. Ahmad R, Hailat M, Zakaraya Z, Al Meanazel O, Abu Dayyih W. Development and Validation of an HPLC Method for the Determination of Meloxicam and Pantoprazole in a Combined Formulation. *Analytica.* 2022;3(2):161-77. doi: [10.3390/analytica3020012](https://doi.org/10.3390/analytica3020012)
10. Csifo E, Croitoru, Fülöp I, Muntean D-L. Development of a HPLC-UV method for determination of meloxicam in human plasma and pharmaceutical dosage forms. *Acta Medica Marisiensis.* 2014;60(4):142-5. doi: [10.2478/amma-2014-0031](https://doi.org/10.2478/amma-2014-0031)
11. Sawada H, Korenaga K, Kawamura N, Mizu H, Yamauchi H. A simple and easy method for determination of meloxicam in rat muscle and plasma. *Chromatography.* 2011;32(3):121-6. doi: [10.15583/jpchrom.2011.010](https://doi.org/10.15583/jpchrom.2011.010)
12. Sivarami Reddy BK. Development and Validation of HPLC Assay Method for Determination of Mesalamine in Bulk Drug and Tablet Formulation. *International Journal of Scientific Engineering and Research.* 2014;2(6):52-6. doi: [10.70729/ij2013309](https://doi.org/10.70729/ij2013309)
13. Basu SK, Sanchita MS. Spectrophotometric Estimation of Meloxicam in Dosage Forms. *Asian journal of chemistry.* 2009;21(7):5184-8. Available from: <https://asianpubs.org/index.php/ajchem/article/view/18291/18240>
14. Hasan SH, Othman NS, Surkhi KM. Development and Validation of a UV-Spectrophotometric Method for Determination of Meloxicam in Bulk and in Tablet Formulations. *International Journal of Pharma Sciences and Research.* 2015;6(7):1040-5. Available from: <https://www.ijpsr.info/docs/IJPSR15-06-07-010.pdf>
15. Hasan SH, Othman NS, Surkhi KM. Spectrophotometric method for determination of meloxicam in pharmaceutical formulations using N-bromosuccinimide as an oxidant. *International Journal of Pharma Sciences and Research.* 2014;5(12):963-9. Available from: <https://www.ijpsr.info/docs/IJPSR14-05-12-046.pdf>
16. Dhandapani B, Eswara Murali S, Susrutha N, Swetha R, Rani S, Babu S, et al. Spectrophotometric estimation of meloxicam in bulk and its pharmaceutical formulations. *International journal of pharma sciences and research.* 2010;1(4):217-21.
17. Mandrescu MA, Pac AF, Dorneanu V. Spectrophotometric Determination of Meloxicam. *Rev Chim.* 2009;60(2):160-3.
18. El-Malla SF, Hamza AA, Elagamy SH. Simultaneous determination of meloxicam and bupivacaine via a novel modified dual wavelength method and an advanced chemometric approach. *Sci Rep.* 2024;14(1):1893. doi: [10.1038/s41598-024-51885-z](https://doi.org/10.1038/s41598-024-51885-z)
19. Ndueche CA, Ogbeide UM, Okeri HA. Colorimetric Determination of Meloxicam in Bulk and Tablet Dosage Forms. *J Sci Pract Pharm.* 2022;9(1):465-73. doi: [10.47227/jsppharm.v9i1.3](https://doi.org/10.47227/jsppharm.v9i1.3)
20. Donchenko A, Vasyuk S, Nahorna N. Extraction-free spectrophotometric determination of meloxicam using bromothymol blue. *Ank Univ Eczaci Fak Derg.* 2023;47(3): 752-60. doi: [10.33483/jfpau.1240900](https://doi.org/10.33483/jfpau.1240900)



Визначення терміну придатності активного фармацевтичного інгредієнта морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

А. Г. Каплаушенко^{id A,E,F}, С. О. Васюк^{id A,E,F}, А. І. Авраменко^{id B,C,D,E}, М. Ж. Койчев^{B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Під час дослідження визначили терміну придатності активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату шляхом оцінювання його кількісних показників при зберіганні.

Мета роботи – визначити термін придатності АФІ морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату методом прискореного старіння.

Матеріали і методи. Використано фізико-хімічний метод прискореного старіння, а також метод спектрофотометрії в УФ-області (прилад SPECORD 200-222U214) для встановлення кількісних показників АФІ під час зберігання. Характеристики лінійної залежності та метрологічні характеристики УФ-СФ-методики визначили, застосувавши методи математичної статистики. Наважки АФІ брали за допомогою ваг аналітичних KERN ABT 120-5DM.

Результати. Встановлено, що після закінчення терміну експериментального зберігання (при 40 °С), що відповідає терміну придатності 2 роки (зберігання за кімнатної температури), активний фармацевтичний інгредієнт, а саме морфолінієва сіль 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти відповідає вимогам тимчасової фармакопейної статті. На цій підставі в проєкті зазначено термін придатності 2 роки. Виходячи з того, що морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат має атом Сульфору (II), який може окиснюватись, зберігати препарати на основі цього АФІ необхідно в захищеному від світла місці.

Висновки. Результати дослідження обґрунтовують термін зберігання морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату за кімнатної температури протягом не менше ніж 2 років без втрати якості.

Ключові слова: термін придатності, морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, прискорене старіння лікарських препаратів.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 168-173

Determination of the shelf life of the API morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate

A. H. Kaplaushenko, S. O. Vasyuk, A. I. Avramenko, M. Zh. Koichev

This study determined the shelf life of the active pharmaceutical ingredient (API) morpholinium 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate by determining its quantitative storage characteristics.

Aim. The aim of the work was to determine the shelf life of the API morpholinium 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate using the accelerated aging method.

Materials and methods. The work used the physicochemical method of accelerated aging, as well as the method of spectrophotometry in the UV region (SPECORD 200-222U214 device) to establish quantitative indicators of the API during its storage, the characteristics of the linear dependence and metrological characteristics of the UV-SF method are given using the method of mathematical statistics. API samples were taken using analytical balances KERN AVT 120-5DM.

Results. It was established that after the completion of the experimental storage period (at 40 °C), which corresponds to a shelf life of two years (storage at room temperature), the active pharmaceutical ingredient, namely the morpholinium salt of 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid, complies with the requirements of the temporary pharmacopoeial monograph. Based on

ARTICLE INFO



UDC 547.792:615.31-021.62]:615.014.41"4"
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.2.325965](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.325965)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):168-173

Keywords: drug shelf life, morpholinium 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, accelerated aging of medicinal products.

Received: 10.03.2025 // Revised: 05.05.2025 // Accepted: 08.05.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

this, the proposed shelf life in the project is set at two years. Considering that morpholinium 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate contains a divalent sulfur atom in its structure, it may be susceptible to oxidation. Therefore, medicinal products based on this API should be stored in a place protected from light.

Conclusions. The study results provide a basis for asserting that morpholinium 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate can be stored at room temperature for at least two years without loss of quality.

Keywords: drug shelf life, morpholinium 2-(4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, accelerated aging of medicinal products.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):168-173

Фармацевтична розробка лікарських засобів включає комплекс досліджень, що передбачають синтез активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, підтвердження будови та індивідуальності, визначення потенційної фармакологічної активності та встановлення показників токсичності [1,2,3].

Після першого етапу вивчення АФІ проходить стадію поглибленого доклінічного вивчення. Перед початком реєстрації необхідно також провести первинну стандартизацію потенційної субстанції та визначити ключові аспекти потенційної лікарської форми. Укладання «Методів контролю якості» потенційної субстанції та лікарської форми передбачає визначення терміну придатності АФІ [4,5,6,7].

У результаті дослідження кінетичних закономірностей перебігу різноманітних процесів встановлено: процес зберігання активного фармацевтичного інгредієнта, що супроводжується хімічною видозміною діючої речовини, підпорядковується кінетичним закономірностям процесів першого порядку [8,9,10,11]. Визначення терміну придатності лікарського засобу в Україні чітко регламентовано [12].

Зауважимо, що такі дослідження можна здійснювати двома методами: методом прискореного старіння, коли активний фармацевтичний інгредієнт зберігається при підвищеній температурі протягом 6 місяців, а також методом зберігання при звичайній температурі [13,14,15,16,17].

У роботі наведено теоретичне та практичне обґрунтування визначення терміну придатності АФІ морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату методом прискореного старіння, що значно скорочує тривалість дослідження, сприяючи в такий спосіб зменшенню витрат на процес реєстрації субстанції.

Мета роботи

Визначити термін придатності АФІ морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату методом прискореного старіння.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували нормативну документацію й визначали сучасні тенденції, що супроводжують процес вивчення активних фармацевтичних інгредієнтів. Зокрема зосере-

дилися на питанні щодо визначення терміну придатності АФІ та потенційних лікарських засобів.

Для визначення терміну придатності АФІ морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату використано метод прискореного старіння, а також метод спектрофотометрії в УФ-області для встановлення кількісних показників АФІ під час його зберігання. Метрологічні характеристики УФ-СФ-методики визначили, застосувавши методи математичної статистики.

Запропонована методика характеризується лінійною залежністю показників світлопоглинання від концентрації розчину. УФ-спектри вимірювали за допомогою приладу SPECORD 200-222U214 (Німеччина) в кварцових кюветах із товщиною робочого шару 1 см. У всіх випадках використано розчинники, що мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті».

Сpektри поглинання, що отримані в результаті експерименту, опрацювали, використавши ліцензоване програмне забезпечення WinASPECT 2.2.1.0.

Морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат зважували на аналітичних терезах KERN ABT 120-5DM.

Методика експерименту: 2,50 мл 1,0 % (або 1,00 мл 2,5 %) розчину діючої речовини, а саме морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату вносять у мірну колбу на 100,0 мл, доводять водою очищеною до мітки, перемішують. У колбу на 25,00 мл переносять 2,00 мл одержаного розчину, знову доводять водою очищеною до мітки, перемішують.

Оптичну густину одержаного розчину на фоні води очищеної як компенсаційного розчину вимірювали при 275 нм за допомогою приладу SPECORD 200-222U214. Визначення здійснили методом стандарту.

Для порівняння використано 2,00 мл 0,025 % розчину морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату. Масову концентрацію діючої речовини обрахували за формулою:

$$C_{\%} = (A \times C_0 \times 1000 \times 25) / (A_0 \times p \times 2 \times 1),$$

де A – оптична густина розчину морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату; A_0 – оптична густина розчину порівняння; C_0 – молярна концентрація розчину порівняння (0,002 г АФІ у 100 мл води очищеної); p – точна наважка діючої речовини (АФІ), г; l – товщина шару рідини, см.

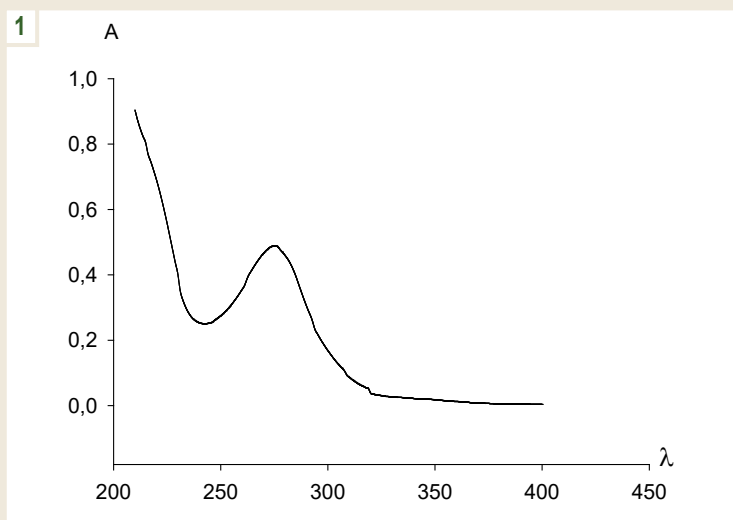


Рис. 1. Спектр поглинання розчину морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетату в УФ-області.

Результати

Процедура визначення терміну придатності лікарського засобу регламентована «Настановою з виробництва готових лікарських засобів» (СТ-Н МОЗ 42-3.4:2020), що затверджена наказом МОЗ України. За визначенням фахівців Європейської медичної агенції, термін придатності промислової серії лікарського засобу слід відраховувати від дати його випуску, але якщо проміжок між датою виробництва та датою випуску перевищує 30 днів, то від дати виробництва.

Цивільний кодекс України (ст. 251-254 гл. 18) містить таке положення: «термін – це конкретний момент в часі, з яким пов'язана дія або подія, що має юридичну вагу. Він може бути встановлений календарною датою або прив'язаний до події, яка обов'язково настане. Відлік терміну стартує з наступного дня після зазначеної календарної дати чи після настання відповідної події. Якщо термін визначено у місяцях, він закінчується у число останнього місяця даного періоду».

Під час дослідження здійснили якісне та кількісне визначення АФІ морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату.

Якісні реакції на потенційну субстанцію морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату.

У пробірку поміщають 0,1 г морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, додають 1 мл води очищеної (або використовують заздалегідь приготовані 1,0 % або 2,5 % водні розчини). Суміш нагрівають до кипіння. Стандартний лакмусовий папір, змочений водою, синіє над парами, що виходять з пробірки (морфолін).

При нагріванні в полум'ї газового пальника папір, що змочений розчином Плюмбум (ІІ) ацетату Н, в парах, що виходять з отвору пробірки, набуває бурого забарвлення, а згодом стає чорним (Сульфур).

У фарфоровій чашці випаровують 0,1 г морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (або 5 мл заздалегідь приготованого 1,0 % чи 2,5 мл 2,5 % розчину) і висушують на повітрі, сухий залишок поміщають у пробірку, додають приблизно 0,1 г диметиламінобензальдегіду Р, 2 мл суміші ацетангідриду Р і 2 мл кислоти ацетатної Р (1 : 1), нагрівають. Отриманий розчин забарвлюється в яскраво-сунічний колір (АФІ).

У пробірку поміщають близько 0,1 г досліджуваної речовини, додають 1 мл води очищеної (5 мл 1,0 % чи 2,5 мл 2,5 % розчину), 1 мл розчину Купрум (ІІ) сульфату. Відбувається випадіння осаду блакитного кольору (2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат).

У пробірку поміщають близько 0,1 г досліджуваної речовини, додають 1 мл води очищеної (5 мл 1,0 % чи 2,5 мл 2,5 % розчину), 1 мл розчину Ферум (ІІІ) хлориду. Відбувається утворення осаду жовтого кольору (морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат).

У пробірку поміщають 0,1 г АФІ, додають 1 мл води очищеної (5 мл 1,0 % чи 2,5 мл 2,5 % розчину), 1 мл реактиву Бушарда. Відбувається випадіння осаду коричневого кольору (АФІ).

Кількісне визначення АФІ здійснили на основі поглинання світла в ультрафіолетовій ділянці спектра, характерного для речовини. Водні розчини морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату характеризуються наявністю інтенсивного піку при 275 нм (рис. 1).

Встановили відповідність закону Бера для діапазону концентрацій морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. Результати експериментальних досліджень наведено в таблиці 1. Обраховані параметри лінійності відповідають Державній фармакопеї України [12]. Лінійну залежність між ве-

Таблиця 1. Характеристики лінійної залежності світлопоглинання АФІ

Параметр, одиниці вимірювання	Значення
$\lambda_{\max}$, нм	275
$A_{1\%}^{1\text{см}}$	299
Підпорядкованість закону Бера, мг / 100 мл	1,2–3,6
Рівняння регресії	$A = b \times C + a$
Кутовий коефіцієнт b	0,2952
Вільний член a	0,008200
Sa	0,005400
Sb	0,002200
Коефіцієнт кореляції r (n = 5)	0,9999
RSD (%)	0,646

Таблиця 2. Результати кількісного визначення морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в 1,0 % та 2,5 % розчинах

Об'єм, мл	Знайдено АФІ, %	Метрологічні характеристики
1,0 % розчин		
2,00	0,966	$\bar{x} = 0,956$
2,00	0,967	$S^2 = 7,78 \times 10^{-5}$
2,00	0,948	$S = 8,82 \times 10^{-3}$
2,00	0,954	RSD = 0,922 %
2,00	0,956	$\Delta x = 2,27 \times 10^{-2}$
2,00	0,946	$\varepsilon = 2,37 \%$
2,5 % розчин		
1,00	2,37	$\bar{x} = 2,37$
1,00	2,36	$S^2 = 3,07 \times 10^{-4}$
1,00	2,38	$S = 1,75 \times 10^{-2}$
1,00	2,36	RSD = 0,738 %
1,00	2,39	$\Delta x = 4,50 \times 10^{-2}$
1,00	2,34	$\varepsilon = 1,90 \%$

личиною оптичної густини та молярною концентрацією виготовленого точного розчину морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату описує рівняння: $A = 0,2952C + 0,0082$.

Результати кількісного визначення 1,0 % та 2,5 % розчинів АФІ наведено в таблиці 2. Показники, що одержано, характеризуються низьким значенням RSD. На підставі цих даних зробили висновок про збіжність методик.

Результати органолептичного аналізу та кількісного вимірювання АФІ 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату наведено в таблиці 3.

Обговорення

Встановлено, що після закінчення терміну експериментального зберігання при підвищеній температурі у 40 °C потенційний лікарський засіб відповідає вимогам тимча-

сової фармакопейної статті, що регламентує дворічний термін придатності. На цій підставі в проєкті зазначено термін придатності 2 роки.

Виходячи до того, що до складу лікарського засобу входить АФІ, який містить атом двовалентного Сульфуру (імовірність окиснення), зберігати препарат необхідно в захищеному від світла місці.

Термін придатності С при температурі зберігання ($t^\circ = 20^\circ\text{C}$) пов'язаний з експериментальним терміном придатності Се при підвищеній температурі експериментального зберігання ($t^\circ = 40^\circ\text{C}$) наступною наближеною залежністю: $C = \text{До} \times \text{Се}$.

Коефіцієнт відповідності К при ($t^\circ_{\text{експ.}} - t^\circ_{\text{збер.}} = 20^\circ\text{C}$) становить 4.

Кількісний аналіз морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату показав, що втрату діючої речовини у процесі прискореного старіння

Таблиця 3. Результати аналізу розчину морфоліній 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату 1,0 % для ін'єкцій у процесі зберігання за методом прискореного старіння

№ серії	Показник якості				Висновок про придатність
	pH	Кількісний вміст діючої речовини в 1 мл	Метрологічні характеристики	Зовнішній вигляд	
Термін експерименту – 60 діб, еквівалентний термін зберігання – 240 діб					
I	7,0	0,0102 0,0101	$\bar{x} = 0,00102$ $S_x = 2,23 \times 10^{-5}$ $S_x^2 = 5,45 \times 10^{-5}$ $\Delta x = 1,41 \times 10^{-4}$ $\Delta x^2 = 5,74 \times 10^{-5}$ $\epsilon = 0,295\%$	Прозора рідина жовтуватого кольору, позитивні реакції на діючу речовину	Придатний
II	7,0	0,0102 0,0102			
III	7,0	0,0103			
Термін експерименту – 120 діб, еквівалентний термін зберігання – 480 діб					
I	7,0	0,0102 0,0101	$\bar{x} = 0,0100$ $S_x = 3,96 \times 10^{-5}$ $S_x^2 = 9,71 \times 10^{-5}$ $\Delta x = 2,49 \times 10^{-4}$ $\Delta x^2 = 1,02 \times 10^{-4}$ $\epsilon = 1,02 \%$	Прозора рідина жовтуватого кольору, позитивні реакції на діючу речовину	Придатний
II	7,0	0,00997 0,00997			
III	7,0	0,0100 0,0100			
Термін експерименту – 180 діб, еквівалентний термін зберігання – 720 діб					
I	7,0	0,00923 0,00930	$\bar{x} = 0,00926$ $S_x = 6,52 \times 10^{-5}$ $S_x^2 = 1,73 \times 10^{-4}$ $\Delta x = 4,247 \times 10^{-4}$ $\Delta x^2 = 1,60 \times 10^{-4}$ $\epsilon = 1,73 \%$	Прозора рідина жовтуватого кольору, позитивні реакції на діючу речовину	Придатний
II	7,1	0,00959 0,00929			
III	7,0	0,00920 0,00903 0,00916			

Температура досліджу – 40 °C; вид упаковки – ампули по 5 мл зі скла марки НС-3.

при 40 °C через 180 діб не зафіксовано. Не виявлено зміни pH досліджених розчинів усіх серій.

Визначення терміну придатності:

$$C = 46 \times 16 = 736 \text{ діб} = 2 \text{ роки.}$$

Отже, термін придатності субстанції морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату при номінальній температурі (20 °C) – не менше ніж 2 роки.

Висновки

1. Відповідно до чинної нормативної бази визначили термін придатності активного фармацевтичного інгредієнта морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.

2. Встановлено, що морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат може зберігатися за кімнатної температури протягом не менше ніж 2 років.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяки

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-3704-5539

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

ORCID ID: 0000-0002-1569-9374

Авраменко А. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9953-3373

Койчев М. Ж., студент, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Information about the authors:

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

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

Avramenko A. I., PhD, Associate Professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Koichev M. Zh., Student, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Антоніна Авраменко (Antonina Avramenko)
aavramenko@zsmu.edu.ua

References

1. Ahmad M, Khaled S, Raja J, Junaid A, Mazin D, Al-Hammadi Y, et al. A blockchain-based approach for drug traceability in healthcare supply chain. *IEEE Access*. 2021;9:9728-43. doi: [10.1109/ACCESS.2021.3049920](https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3049920)
2. Sachuk RM, Velesik TA, Stravsky YS, Gutiy BV, Katsaraba OA, Ponomareva SA, et al. Pharmacotechnological quality indicators of the veterinary drug based on calcium gluconate. *Sci Tech Bull State Sci Res Control Inst Vet Med Prod Feed Addit Inst Anim Biol*. 2023;24(1):163-70. Ukrainian. doi: [10.36359/scivp.2023-24-1.22](https://doi.org/10.36359/scivp.2023-24-1.22)
3. Kychan MB, Vasiv RO, Sachuk RM, Kalynovska LV. Pharmacochemical and technological quality indicators of the veterinary medicinal product based on birch tar. *Sci Tech Bull State Sci Res Control Inst Vet Med Prod Feed Addit Inst Anim Biol*. 2024;25(1):52-61. Ukrainian. doi: [10.36359/scivp.2024-25-1.07](https://doi.org/10.36359/scivp.2024-25-1.07)
4. Usenko DL, Kaplaushenko AH, Varynskyi BO. [Determination of the isotonicity 1 % solution of sodium 2-((4-amino-5-thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2024;17(1):31-4. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2024.1.292556](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.292556)
5. Shevchenko VO, Shpychak OS, Rolik-Attia SM. [Risk assessment as an important factor in the process of developing the composition of the injection solution]. *Pharmaceutical journal*. 2023;78(5):53-61. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.5.23.06](https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.06)
6. Kolpakova OA, Kucherenko NV. [Study of stability of anti-scarring ointment with water-soluble protein-polysaccharidic complex of the fungus *Pleurotus ostreatus* during the storage]. *Pharmaceutical journal*. 2022;77(2):73-9. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.2.22.07](https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.07)
7. Remínek R, Foret F. Capillary electrophoretic methods for quality control analyses of pharmaceuticals: A review. *Electrophoresis*. 2021;42(1-2):19-37. doi: [10.1002/elps.202000185](https://doi.org/10.1002/elps.202000185)
8. Luo X, Chen L, Yang J, Li S, Li M, Mo Q, et al. Electrochemically simultaneous detection of ascorbic acid, sulfite and oxalic acid on Pt-Pd nanoparticles/chitosan/nitrogen doped graphene modified glassy carbon electrode: A method for drug quality control. *Microchem J*. 2021;169:106623. doi: [10.1016/j.microc.2021.106623](https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106623)
9. Sardella M, Belcher G, Lungu C, Ignoni T, Camisa M, Stenver DI, et al. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:20420986211038436. doi: [10.1177/20420986211038436](https://doi.org/10.1177/20420986211038436)
10. Das TK, Sreedhara A, Colandene JD, Chou DK, Filipe V, Grapentin C, et al. Stress Factors in Protein Drug Product Manufacturing and Their Impact on Product Quality. *J Pharm Sci*. 2022;111(4):868-86. doi: [10.1016/j.xphs.2021.09.030](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.09.030)
11. Haji M, Kerbache L, Al-Ansari T. Food quality, drug safety, and increasing public health measures in supply chain management. *Processes*. 2022;10(9):1715. doi: [10.3390/pr10091715](https://doi.org/10.3390/pr10091715)
12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.
13. He S, Wu L, Li X, Sun H, Xiong T, Liu J, et al. Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(8):2362-95. doi: [10.1016/j.apsb.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.019)
14. Separovic L, Simabukuro RS, Couto AR, Bertanha ML, Dias FR, Sano AY, et al. Measurement uncertainty and conformity assessment applied to drug and medicine analyses – a review. *Crit Rev Anal Chem*. 2023;53(1):123-38. doi: [10.1080/10408347.2021.1940086](https://doi.org/10.1080/10408347.2021.1940086)
15. Abuhejail RM, Alzoman NZ, Darwish IA. Three Innovative Green and High-Throughput Microwell Spectrophotometric Methods for the Quantitation of Ceritinib, a Potent Drug for the Treatment of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: An Application to the Analysis of Capsules and Drug Uniformity Testing. *Molecules*. 2023;28(20):7054. doi: [10.3390/molecules28207054](https://doi.org/10.3390/molecules28207054)
16. Eruaga MA, Itua EO, Bature JT. Enhancing medication quality control in Nigeria: a comprehensive analysis of regulatory challenges and solutions. *International medical science research journal*. 2024;4(3):284-94. doi: [10.51594/imsrj.v4i3.920](https://doi.org/10.51594/imsrj.v4i3.920)
17. Bature JT, Eruaga MA, Itua EO. Integrating pharmacogenomic testing into personalized medicine practices in the USA: Implications for medication quality control and therapeutic efficacy. *GSC Biol Pharm Sci*. 2024;26(3):19-26. doi: [10.30574/gscbps.2024.26.3.0081](https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.26.3.0081)



Дослідження інформаційно-безпекового середовища фармацевтичних організацій в умовах трансформації фармацевтичної практики

Н. О. Ткаченко^{A,C,E,F}, С. С. Мисюра^{B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Наведено результати дослідження інформаційно-безпекового фармацевтичного середовища (ІБФС) в умовах трансформації фармацевтичної практики в Україні.

Мета роботи – дослідити класифікації суб'єктів ІБФС за належністю до внутрішнього або зовнішнього середовища та виявити вплив соціально-економічних характеристик на сприйняття фармацевтичною спільнотою цих суб'єктів.

Матеріали і методи. Емпіричну базу становили результати анкетного опитування 228 фахівців фармацевтичного сектора (науково-педагогічних працівників, працівників аптечних закладів і фармацевтичних компаній). Опитування здійснено за анкетною, що сформована за результатами нарративного огляду наукової літератури. Статистичний аналіз передбачав обрахунок коефіцієнта альфа Кріппендорфа для оцінювання узгодженості думок, бутстрап-аналіз для перевірки стабільності результатів, а також χ^2 -критерій для виявлення залежності класифікаційних суджень від професійних характеристик респондентів.

Результати. Встановлено низький загальний рівень узгодженості класифікації суб'єктів ІБФС, що свідчить про відсутність єдиної професійної позиції. Найвищу узгодженість мали науково-педагогічні працівники ($\alpha = 0,55$), результати яких використано як базис для остаточної класифікації. Аналіз χ^2 -критерію показав, що класифікація істотно залежить від посади та досвіду роботи респондентів. Остаточну модель ІБФС побудовано за даними багаторівневого оцінювання: загальних відсоткових оцінок, стабільності думок у підгрупах і результатів науково-педагогічних працівників.

Висновки. Дослідження дало змогу виявити глибоку гетерогенність у сприйнятті структури ІБФС серед професіоналів фармацевтичної сфери охорони здоров'я, що потребує формування спільного розуміння ролей і функцій суб'єктів у цифровому середовищі. Отримані дані можуть бути використані для вдосконалення управлінських стратегій у фармації та інтеграції принципів інформаційної безпеки на всіх рівнях організації фармацевтичної допомоги.

Ключові слова: інформаційна безпека, інформаційні системи у фармації, експертний консенсус, цифрове здоров'я, цифрове фармацевтичне середовище, організаційне середовище.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 174-185

Research of the information security environment of pharmaceutical organizations in the context of the transformation of pharmaceutical practice

N. O. Tkachenko, S. S. Mysiura

The article presents the results of a study of the information security environment of the pharmaceutical sector (ISEP) amid the transformation of pharmaceutical practice in Ukraine.

The aim of the work was to investigate the classification of ISEP entities based on their affiliation with internal or external environments and to identify the influence of socio-economic characteristics on the perception of these entities by the pharmaceutical community.

Materials and methods. The empirical basis of the study consisted of a survey of 228 pharmaceutical sector specialists, including academic staff, employees of pharmacy establishments, and pharmaceutical companies. The survey was based on a questionnaire developed through a narrative literature review. Statistical analysis included the calculation of Krippendorff's alpha coefficient to assess the consistency of opinions, bootstrap analysis to test the stability of the results, and the χ^2 -test to reveal the dependence of classification judgments on the respondents' professional characteristics.

ARTICLE INFO



UDC 615.1:002.1:005.72:007:004.056
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.328340

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):174-185

Keywords: information protection, pharmacy information systems, pharmaceutical information, expert consensus, digital health, digital pharmaceutical environment, organizational environment.

Received: 09.04.2025 // Revised: 02.06.2025 // Accepted: 10.06.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

Results. A generally low level of agreement in the classification of ISEP entities was found, indicating a lack of a unified professional position. The highest level of agreement was demonstrated by academic staff ($\alpha = 0.55$), whose results served as the basis for the final classification. The χ^2 -test analysis revealed that the classification significantly depended on respondents' positions and work experience. The final ISEP model was constructed based on a multilevel assessment approach, considering general percentage evaluations, the stability of opinions within subgroups, and the results provided by academic staff.

Conclusions. The study revealed deep heterogeneity in the perception of ISEP structure among pharmaceutical professionals, highlighting the need to develop a shared understanding of the roles and functions of entities in the digital environment. The obtained data can be utilized to improve management strategies in pharmacy practice and to integrate information security principles at all levels of pharmaceutical care organization.

Keywords: information protection, pharmacy information systems, pharmaceutical information, expert consensus, digital health, digital pharmaceutical environment, organizational environment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):174-185

Процеси трансформації та цифровізації системи охорони здоров'я створили нові можливості для забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги. Однак водночас призвели до зростання ризиків інформаційного характеру. Запровадження телемедицини, e-Health, електронного рецепту, онлайн-консультування, різноманітних фармацевтичних платформ (наприклад, *tabletki.ua*, *apteki.ua*, *liki.net.ua*, *eliku.in.ua*.) формують нове інформаційно-безпечове середовище (ІБС) фармацевтичних організацій (ФО), яке потребує комплексного вивчення та наукового обґрунтування.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) разом із Міжнародною фармацевтичною федерацією (FIP) наголошують, що безпека пацієнтів є одним із ключових орієнтирів фармацевтичної практики і має ґрунтуватися не лише на правильному виборі лікарського засобу [1,2], але й на безпечному управлінні даними, комунікацією та інформаційними процесами, що відбуваються в інформаційному середовищі ФО [3,4,5]. Досвід країн ЄС, Канади, США свідчить, що більшість критичних помилок, пов'язаних із лікарськими засобами, виникають внаслідок поєднання людського фактора й технологічних недоліків інформаційної системи (зокрема, електронного рецептування або логістики лікарських засобів) [6,7].

У такому форматі практичної фармації для пацієнтів виникають нові виклики: недостатня верифікація особи, обмежена можливість консультації під час дистанційного відпуску лікарського засобу, неналежне інформування щодо призначень, а також ризики витоку персональних медичних даних, ризики щодо автономії пацієнта та спільного ухвалення рішень в системі охорони здоров'я [8,9]. Крім того, з'являються виклики й для фармацевтів і лікарів, а саме високий рівень цифрового навантаження, потрапляння у зону юридичної відповідальності у разі помилки, яка загрожує здоров'ю пацієнта, ризик несанкціонованого доступу до системи, підвищена вразливість до фішингових атак або підробки електронного підпису тощо [8,9,10].

В українських реаліях ці виклики загострюються внаслідок війни, нестабільної інфраструктури, збільшення частки телемедичних і дистанційних сервісів, нерівномірного доступу до цифрових рішень у різних регіонах [11,12,13]. Водночас відсутність чіткої системи управління інформа-

ційною безпекою в аптеках, нормативної бази щодо захисту даних у фармацевтичному контексті, низький рівень підготовки фармацевтів у сфері цифрової безпеки й щодо питань медіакомпетентності створюють системні ризики для всієї фармацевтичної допомоги [14,15].

Тому дослідження ІБС ФО актуалізуються в напрямі підвищення якості обслуговування, якості фармацевтичної інформації в системі охорони здоров'я, збереження довіри пацієнтів та захисту професійної діяльності фармацевтів у нових цифрових реаліях.

Мета роботи

Дослідити класифікації суб'єктів ІБФС за належністю до внутрішнього або зовнішнього середовища та виявити вплив соціально-економічних характеристик на сприйняття фармацевтичною спільнотою цих суб'єктів.

Матеріали і методи дослідження

Емпіричну базу дослідження становили результати анкетного опитування представників фармацевтичної спільноти, зокрема науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування, які викладають дисципліни управлінсько-організаційного характеру та мають фармацевтичну освіту, а також фахівців, які працюють в аптечних закладах та оптових фармацевтичних компаніях.

Під час роботи використано такі методи: анкетування представників фармацевтичної спільноти ($n = 228$); наративний огляд наукової літератури для формування інформаційної бази анкети; статистичний аналіз даних із використанням критерію альфа Кріппендорфа (пакети *irr*, *readxl*, *ggplot2* у середовищі R) для оцінювання узгодженості класифікаційних суджень; бутстрап-аналіз (1000 ітерацій) для перевірки стабільності коефіцієнтів; χ^2 -критерій і χ^2 -критерій з поправкою на правдоподібність у середовищі IBM SPSS 23.0 для перевірки гіпотез щодо впливу соціально-економічних характеристик (посада, стаж, освіта) на узгодженість думок респондентів.

Для перевірки систематичної узгодженості думок використано критерій альфа Кріппендорфа для номінальних даних. Обрахунки виконано в програмному середовищі R, використали пакети *irr*, *readxl*, *ggplot2*, за формулою: $\alpha = 1 - D_o / D_e$, де D_o – виявлена дисперсія

1



Рис. 1. Схема етапів проведення дослідження.

(observed disagreement), тобто фактичний ступінь незгоди між оцінювачами; De – очікувана дисперсія (expected disagreement), тобто передбачуваний ступінь незгоди, якби оцінки були випадковими.

При цьому враховували, що $\alpha = 1$, тобто існує повне погодження між оцінювачами – всі поставили однакову оцінку для всіх об'єктів; $\alpha = 0$ – немає погодження між оцінювачами, тобто їхні оцінки випадкові; $\alpha < 0$ – значна невідповідність, навіть більша, ніж при випадковому розподілі оцінок (надмірний рівень незгоди або це може бути пов'язано з помилкою в даних).

Практична інтерпретація значень: 0,81–1,00 – відмінне погодження; 0,61–0,80 – хороше погодження; 0,41–0,60 – середнє погодження; 0,21–0,40 – слабе погодження; 0,00–0,20 – дуже слабе погодження; від'ємні значення – невідповідності настільки значні, що навіть випадкові оцінки призводять до більшого погодження.

Для оцінювання стабільності отриманого значення альфа Кріппендорфа виконано бутстрап-аналіз із 1000 повторень, який дає змогу оцінити довірчий інтервал для коефіцієнта узгодженості та визначити стійкість рівня згоди експертів.

Дослідження передбачало кілька етапів, що наведені на рис. 1.

Інформаційно-безпечне фармацевтичне середовище (ІБФС) проєктували на підставі результатів опитування. Спеціально розроблено анкету, що включала кілька блоків запитань. Перша частина опитувальника дала змогу сформулювати соціально-демографічну характеристику респондентів, друга – розподілити суб'єкти ІБФС за належністю до внутрішнього / зовнішнього сегмента та з'ясувати основні проблеми фармації у площині інформаційної безпеки (ІБ), третя – розподілити об'єкти ІБФС за належністю до внутрішнього / зовнішнього сегмента.

Розробці анкети передували наративний науковий огляд вітчизняних та іноземних праць з порушеного питання, який дав змогу зібрати інформаційний контент, на якому базувалися питання анкети. Крім того, друга та третя частина анкети включали роз'яснювальний матеріал щодо понять «інформаційна безпека», «фармацевтичний сектор охорони здоров'я», «зовнішнє середовище», «внутрішнє середовище», «конфіденційна інформація», «інформація про фізичну особу».

Наприклад, інформаційну безпеку визначали як стан захищеності інформаційного середовища особи, підприємства, суспільства або держави, для якого відповідний комплекс заходів запобігає появі негативних наслідків впливу на інформаційне середовище та його складові при

умисних, несанкціонованих та неумисних маніпуляцій з інформацією.

Фармацевтичний сектор охорони здоров'я – сукупність підприємств, організацій і установ (суб'єкти – юридичні й фізичні особи), зайнятих у процесі створення, виробництва, реалізації лікарських субстанцій, препаратів і медичних виробів, забезпечення контролю їхньої якості, а також підготовки та перепідготовки кадрів; це відкрита система, на яку впливають зовнішні фактори.

Зовнішнє середовище прямого впливу включає фактори, що безпосередньо впливають на діяльність суб'єктів і самі зазнають зворотного впливу: споживачі, поставальники ресурсів, заклади охорони здоров'я, закони і державні органи тощо. Як зовнішнє середовище непрямого впливу слід розуміти фактори, які безпосередньо не впливають на діяльність фармацевтичних організацій, але так чи інакше на ній позначаються: політичні, соціокультурні чинники, стан економіки, міжнародні події тощо.

До апробації анкети залучено науково-педагогічних працівників (НПП) кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Дослідження здійснили, дотримуючись положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [16]. Анкету погодила комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 8 від 18.10.2023 р.). Анкетування здійснили протягом лютого – жовтня 2024 року.

Результати

Для характеристики генеральної сукупності фахівців у фармацевтичному секторі України сформували ймовірнісну репрезентативну вибірку ($n = 228$) шляхом простого звичайного відбору (табл. 1).

Респондентам після ознайомлення з довідковою інформацією до другого розділу анкети запропоновано розподілити суб'єктів ІБФС за належністю до внутрішнього / зовнішнього сегмента системи або не включати до ІБФС. Узагальнені результати думок анкетованих за частотами від загальної кількості наведено в таблиці 2. Встановлено, що щодо більшості «суб'єктів ІБФС» респонденти не досягають навіть 50 % узгодженості, а подеколи різниці між відсотковим розподілом відповідей немає (НПП закладів освіти фармацевтичного і медичного спрямування) або вона є незначною (здобувачі фармацевтичної освіти).

Для перевірки систематичної узгодженості думок і підтвердження отриманих значень обраховували коефіцієнт альфа Кріппендорфа для номінальних даних, а для оцінювання стабільності отриманого значення здійснили бутстреп-аналіз із 1000 повторень. На кожному етапі бутстреп-аналізу (табл. 3) брали випадкову вибірку з повторенням серед об'єктів оцінювання і серед респондентів-експертів, для кожної бутстреп-ре-

плікації обчислювали коефіцієнт альфа Кріппендорфа. За результатами 1000 симуляцій обчислено квантилі (2,5 %, 50,0 %, 97,5 %), які визначають довірчий інтервал, та для унаочнення результатів побудовано гістограми.

Для оцінювання узгодженості використано коефіцієнт альфа Кріппендорфа, значення якого варіюють від -1 до 1, де 1 означає повну згоду, а 0 – відсутність згоди. Загалом, за даними таблиці 3, для всіх респондентів узгодженість думок є дуже слабкою (0,063), що свідчить про істотні розбіжності у визначенні меж середовища. Тобто глобальна міра узгодженості, що враховує всі об'єкти дослідження, усіх експертів і всі категорії відповідей під час оцінювання стабільності результатів, не перетнула межу 0,1. Найвищу узгодженість визначено серед НПП (0,381), хоча і її класифікують як слабку. Це підкреслює гетерогенність уявлень про інформаційну безпеку у фармацевтичній сфері. Тому, зважаючи на значущі частотні відмінності, що встановлені під час загальновибіркового оцінювання більшості суб'єктів (що фактично не дає змоги однозначно встановити належність суб'єкта до певного середовища), а також враховуючи загальновибірковий коефіцієнт альфа Кріппендорфа, вирішили оцінити рівень узгодженості думок респондентів щодо класифікації суб'єктів у підгрупах з наступним обранням як класифікаційного базису відповідей тих респондентів, коефіцієнт Кріппендорфа в яких має найбільше значення. За даними, що наведені в таблиці 3, найбільш систематичними в оцінках були НПП: під час перевірки стабільності результату коефіцієнт Кріппендорфа досягав значення 0,55 (середнє погодження). Отже, результати опитування НПП стали ключовим критерієм для подальшої класифікації суб'єктів за середовищем.

Оскільки отримані загальні та підгрупові результати узгодженості вказують на гетерогенність думок респондентів, надалі вивчали, що саме впливає на бачення місця названих об'єктів у системі безпеки (вплив соціально-економічних факторів: посада, освіта тощо).

Для перевірки гіпотези щодо впливу на узгодженість думок соціально-економічного статусу фахівців використано критерій χ^2 .

Для цього визначено нульову гіпотезу H_0 (розподіл думок / рівень узгодженості не залежить від групи фахівців за соціально-економічним статутом (розподіл випадковий)) та альтернативну гіпотезу H_1 (розподіл залежить від групи фахівців).

Також обраховували χ^2 із поправкою на правдоподібність через наявність очікуваних частот менше ніж 5 у таблиці спряження, малий розмір вибірки та значну варіативність даних (табл. 4). Застосування цієї поправки робить тест більш надійним і забезпечує коректну інтерпретацію результатів.

Щодо більшості суб'єктів визначено залежність класифікації від посади та досвіду роботи опитуваних, тобто встановили професійну різницю за сприйняттям суб'єктів. Фах не мав значного впливу на узгодженість

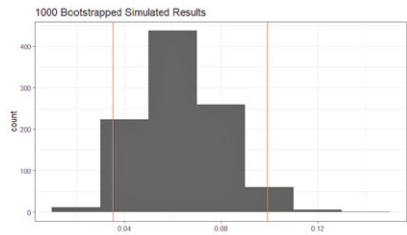
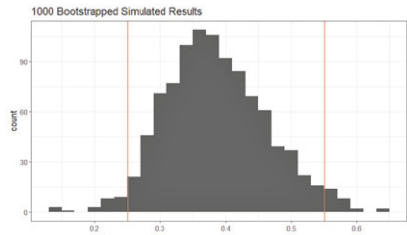
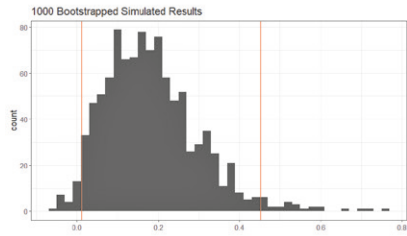
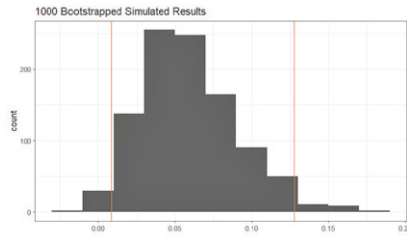
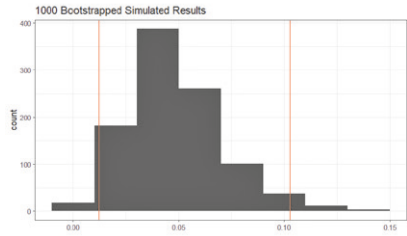
Таблиця 1. Соціально-демографічна характеристика респондентів

Ознака		Кількість
Вік	До 25 років	136
	Від 25 до 34 років	42
	Від 35 до 44 років	19
	Від 45 до 54 років	16
	55 років і старше	15
Посада	Науково-педагогічний працівник	39
	Менеджер фармацевтичної компанії	6
	Завідувач аптеки	29
	Фармацевт	72
	Асистент фармацевта	48
	Інше	34
Стаж роботи за фахом	До 5 років	147
	5–10 років	24
	11–15 років	17
	16–20 років	8
	Понад 20 років	32
Стать	Жіноча	207
	Чоловіча	21

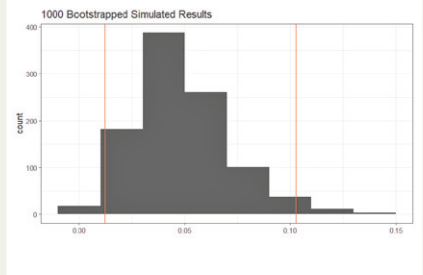
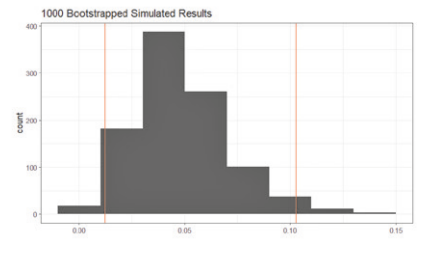
Таблиця 2. Розподіли суб'єктів за належністю до різних сегментів ІБФС

Суб'єкт	Зовнішнє середовище	Внутрішнє середовище	Жодне
Лікарі та інший медичний персонал	57,02 %	27,19 %	15,35 %
Фармацевтичні працівники	28,95 %	51,32 %	19,30 %
Пацієнти	64,91 %	22,81 %	11,84 %
Родичі пацієнтів	60,96 %	26,75 %	11,84 %
Друзі пацієнтів	67,98 %	17,11 %	14,47 %
НПП закладів освіти фармацевтичного і медичного спрямування	42,98 %	42,98 %	13,60 %
Здобувачі фармацевтичної освіти	42,11 %	43,42 %	14,04 %
Здобувачі медичної освіти	46,49 %	37,72 %	15,35 %
Розробники цифрових технологій (фізичні особи)	45,61 %	42,98 %	10,96 %
Організації – розробники цифрових технологій	54,39 %	35,53 %	9,65 %
Організації, що формують і реалізують інформаційно-аналітичне забезпечення фармацевтичної діяльності	47,37 %	36,84 %	15,35 %
Законодавчі органи влади	61,84 %	28,95 %	8,77 %
Виконавчі органи влади	66,67 %	23,68 %	9,21 %
Міжнародні організації (ВООЗ, ООН, FIP)	57,46 %	23,68 %	18,42 %
Заклади освіти фармацевтичного спрямування	31,14 %	52,19 %	16,23 %
Заклади охорони здоров'я (крім аптекних)	34,65 %	51,32 %	13,60 %
Фармацевтичні підприємства – виробники	37,28 %	42,54 %	19,74 %
Фармацевтичні підприємства – дистриб'ютори	39,04 %	36,84 %	23,68 %
Аптечні заклади	32,02 %	35,09 %	32,46 %
Науково-дослідні установи фармацевтичного профілю	39,47 %	42,54 %	17,54 %
Громадські організації фармацевтичного спрямування	32,46 %	52,19 %	14,91 %
Громадські організації, що опікуються питаннями охорони здоров'я	44,30 %	42,98 %	12,28 %

Таблиця 3. Результати оцінювання узгодженості думок (коефіцієнт альфа Кріппендорфа)

Група респондентів	Коефіцієнт альфа Кріппендорфа	Довірчий інтервал $\alpha = 0,05$	Коефіцієнт альфа Кріппендорфа (бутстрап-аналіз)	Результати симуляції
Усі респонденти (n = 228)	0,063	0,035–0,099	0,063	
НПП (n = 39)	0,381	0,25–0,55	0,385	
Менеджер (n = 6)	0,055	0,011–0,452	0,182	
Завідувач аптеки (n = 29)	0,037	0,008–0,127	0,059	
Фармацевт (n = 72)	0,034	0,015–0,081	0,042	

Продовження таблиці 3.

Група респондентів	Коефіцієнт альфа Кріппендорфа	Довірчий інтервал $\alpha = 0,05$	Коефіцієнт альфа Кріппендорфа (бутстреп-аналіз)	Результати симуляції
Асистент фармацевта (n = 48)	0,036	0,012–0,102	0,048	
Інша (n = 34)	0,077	0,032–0,178	0,094	

Таблиця 4. Оцінювання впливу соціально-економічних характеристик респондентів на узгодженість думок за результатами використання критерію χ^2

Суб'єкт	Оцінювання впливу посади		Оцінювання впливу фаху		Оцінювання впливу досвіду роботи	
	χ^2	χ^2 із поправкою на правдоподібність	χ^2	χ^2 із поправкою на правдоподібність	χ^2	χ^2 із поправкою на правдоподібність
Лікарі та інший медичний персонал	$\chi^2 = 35,50$, $p = 0,00010$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$G = 33,45$, $p = 0,00023$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 3,53$, $p = 0,471$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,75$, $p = 0,440$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 23,19$, $p = 0,003$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 30,81$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Фармацевтичні працівники	$\chi^2 = 54,47$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 45,21$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,74$, $p = 0,607$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,47$, $p = 0,491$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 23,67$, $p = 0,003$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 22,42$, $p = 0,004$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Пацієнти	$\chi^2 = 16,08$, $p = 0,097$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 20,33$, $p = 0,026$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 3,41$, $p = 0,493$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 4,76$, $p = 0,313$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 6,63$, $p = 0,576$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 7,67$, $p = 0,465$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Родичі пацієнтів	$\chi^2 = 15,27$, $p = 0,122$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 17,27$, $p = 0,068$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 1,33$, $p = 0,855$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,10$, $p = 0,716$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 11,36$, $p = 0,182$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 11,79$, $p = 0,161$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Друзі пацієнтів	$\chi^2 = 9,68$, $p = 0,469$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 11,22$, $p = 0,340$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 4,14$, $p = 0,387$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 4,26$, $p = 0,372$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,06$, $p = 0,979$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,05$, $p = 0,979$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
НПП закладів освіти фармацевтичного і медичного спрямування	$\chi^2 = 39,31$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 37,80$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 6,19$, $p = 0,185$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 7,480$, $p = 0,099$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 32,90$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 30,22$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Здобувачі фармацевтичної освіти	$\chi^2 = 35,03$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 33,35$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 3,38$, $p = 0,496$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,95$, $p = 0,412$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 26,64$, $p = 0,001$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 25,31$, $p = 0,001$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Здобувачі медичної освіти	$\chi^2 = 43,63$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 52,87$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 1,80$, $p = 0,771$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,96$, $p = 0,563$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 24,32$, $p = 0,002$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 25,84$, $p = 0,001$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$

Продовження таблиці 4.

Суб'єкт	Оцінювання впливу посади		Оцінювання впливу фаху		Оцінювання впливу досвіду роботи	
	χ^2	χ^2 із поправкою на правдоподібність	χ^2	χ^2 із поправкою на правдоподібність	χ^2	χ^2 із поправкою на правдоподібність
Розробники цифрових технологій	$\chi^2 = 40,29$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 41,86$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 5,74$, $p = 0,219$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 6,08$, $p = 0,193$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 19,27$, $p = 0,013$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 21,11$, $p = 0,007$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Організації-розробники цифрових технологій	$\chi^2 = 39,35$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 42,23$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 3,56$, $p = 0,468$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 4,31$, $p = 0,366$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 20,62$, $p = 0,008$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 20,24$, $p = 0,009$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Організації, що формують і реалізують інформаційно-аналітичне забезпечення фармацевтичної діяльності	$\chi^2 = 49,01$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 45,62$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,18$, $p = 0,702$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,59$, $p = 0,628$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 23,54$, $p = 0,003$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 21,70$, $p = 0,005$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Законодавчі органи влади	$\chi^2 = 16,37$, $p = 0,089$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 17,22$, $p = 0,069$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,63$, $p = 0,620$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,44$, $p = 0,487$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 7,26$, $p = 0,509$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 7,76$, $p = 0,456$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Виконавчі органи влади	$\chi^2 = 9,74$, $p = 0,463$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 10,52$, $p = 0,396$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 3,03$, $p = 0,552$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 4,95$, $p = 0,292$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 7,57$, $p = 0,483$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 8,15$, $p = 0,419$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Міжнародні організації (ВООЗ, ООН, FIP)	$\chi^2 = 14,31$, $p = 0,159$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 16,18$, $p = 0,095$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 5,79$, $p = 0,215$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 5,94$, $p = 0,204$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 23,08$, $p = 0,003$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 27,52$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Заклади освіти фармацевтичного спрямування	$\chi^2 = 52,50$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 52,56$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 1,77$, $p = 0,777$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,53$, $p = 0,639$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 46,43$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 47,74$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Заклади охорони здоров'я (крім аптек)	$\chi^2 = 44,78$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 54,40$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 8,37$, $p = 0,079$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 7,77$, $p = 0,1$ $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 8,67$, $p = 0,370$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 9,23$, $p = 0,323$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Фармацевтичні підприємства – виробники	$\chi^2 = 21,55$, $p = 0,018$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 19,52$, $p = 0,034$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 1,44$, $p = 0,837$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,22$, $p = 0,695$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 21,92$, $p = 0,005$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 22,78$, $p = 0,004$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Фармацевтичні підприємства – дистрибутори	$\chi^2 = 20,66$, $p = 0,024$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 21,56$, $p = 0,017$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,37$, $p = 0,667$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,12$, $p = 0,538$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 22,85$, $p = 0,004$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 26,95$, $p = 0,001$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Аптечні заклади	$\chi^2 = 17,94$, $p = 0,056$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 18,66$, $p = 0,045$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,79$, $p = 0,593$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,17$, $p = 0,529$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 14,62$, $p = 0,067$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 18,68$, $p = 0,017$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Науково-дослідні установи фармацевтичного профілю	$\chi^2 = 46,05$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 44,68$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 3,08$, $p = 0,543$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,64$, $p = 0,456$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 27,93$, $p = 0,003$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 25,74$, $p = 0,001$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Громадські організації фармацевтичного спрямування	$\chi^2 = 29,93$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 32,40$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 2,37$, $p = 0,667$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 3,66$, $p = 0,454$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 8,53$, $p = 0,383$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 7,46$, $p = 0,487$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$
Громадські організації, що опікуються питаннями охорони здоров'я	$\chi^2 = 29,15$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 30,47$, $p = 0,000$, $df = 10$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 1,76$, $p = 0,779$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$G = 2,41$, $p = 0,660$, $df = 4$, $\alpha = 0,05$	$\chi^2 = 38,24$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$	$G = 41,18$, $p = 0,000$, $df = 8$, $\alpha = 0,05$

думок у всіх групах опитаних. Отже, соціально-економічні фактори, як-от посада і досвід, формують різні погляди на інформаційну безпеку у фармацевтичній сфері. Для суб'єктів, у яких χ^2 виявився статистично незначущим, можна вважати, що класифікація суб'єкта є стійкою з-поміж спеціалістів, що може підтверджувати її об'єктивність. Тобто об'єкт дійсно логічно і правильно визначено до певної категорії чи середовища.

Для остаточної класифікації суб'єктів за їхньою належністю до середовища укладено *таблицю 5*, що ґрунтується на сукупності даних, які включають загальні відсоткові розподіли думок респондентів, оцінювання стійкості класифікації з урахуванням соціально-економічних характеристик респондентів (за трьома додатковими критеріями) та відсоткові розподіли думок НПП, для яких визначено найвищий рівень узгодженості. Отже, у таблиці наведено

Таблиця 5. Остаточний розподіл суб'єктів ІБФС за результатами опитування та оцінювання стійкості класифікації

Суб'єкт середовища	Класифіковано до середовища за результатами загальних відсоткових оцінок респондентів	Стійкість класифікації суб'єкта за результатами оцінювання критерію χ^2 залежно від посади респондента (так/–)	Стійкість класифікації суб'єкта за результатами оцінювання критерію χ^2 залежно від фаху респондента (так/–)	Стійкість класифікації суб'єкта за результатами оцінювання критерію χ^2 залежно від досвіду респондента (так/–)	Класифіковано до середовища за результатами оцінок НПП
Лікарі та інший медичний персонал	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Зовнішнє середовище
Фармацевтичні працівники	Внутрішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Пацієнти	Зовнішнє середовище	Так	Так	Так	Зовнішнє середовище
Родичі пацієнтів	Зовнішнє середовище	Так	Так	Так	Зовнішнє середовище
Друзі пацієнтів	Зовнішнє середовище	Так	Так	Так	Зовнішнє середовище
НПП закладів освіти фармацевтичного і медичного спрямування	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Здобувачі фармацевтичної освіти	Внутрішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Здобувачі медичної освіти	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Зовнішнє середовище
Розробники цифрових технологій (фізичні особи)	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Зовнішнє середовище
Організації – розробники цифрових технологій	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Зовнішнє середовище
Організації, що формують і реалізують інформаційно-аналітичне забезпечення фармацевтичної діяльності	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Законодавчі органи влади	Зовнішнє середовище	Так	Так	Так	Зовнішнє середовище
Виконавчі органи влади	Зовнішнє середовище	Так	Так	Так	Зовнішнє середовище
Міжнародні організації (ВООЗ, ООН, FIP)	Зовнішнє середовище	Так	Так	–	Зовнішнє середовище
Заклади освіти фармацевтичного спрямування	Внутрішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Заклади охорони здоров'я (крім аптечних закладів)	Внутрішнє середовище	–	Так	Так	Зовнішнє середовище
Фармацевтичні підприємства – виробники	Внутрішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Фармацевтичні підприємства – дистриб'ютори	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Аптечні заклади	Внутрішнє середовище	Так	Так	Так	Внутрішнє середовище
Науково-дослідні установи фармацевтичного профілю	Внутрішнє середовище	–	Так	–	Внутрішнє середовище
Громадські організації фармацевтичного спрямування	Внутрішнє середовище	–	Так	Так	Внутрішнє середовище
Громадські організації, що опікуються питаннями охорони здоров'я	Зовнішнє середовище	–	Так	–	Зовнішнє середовище

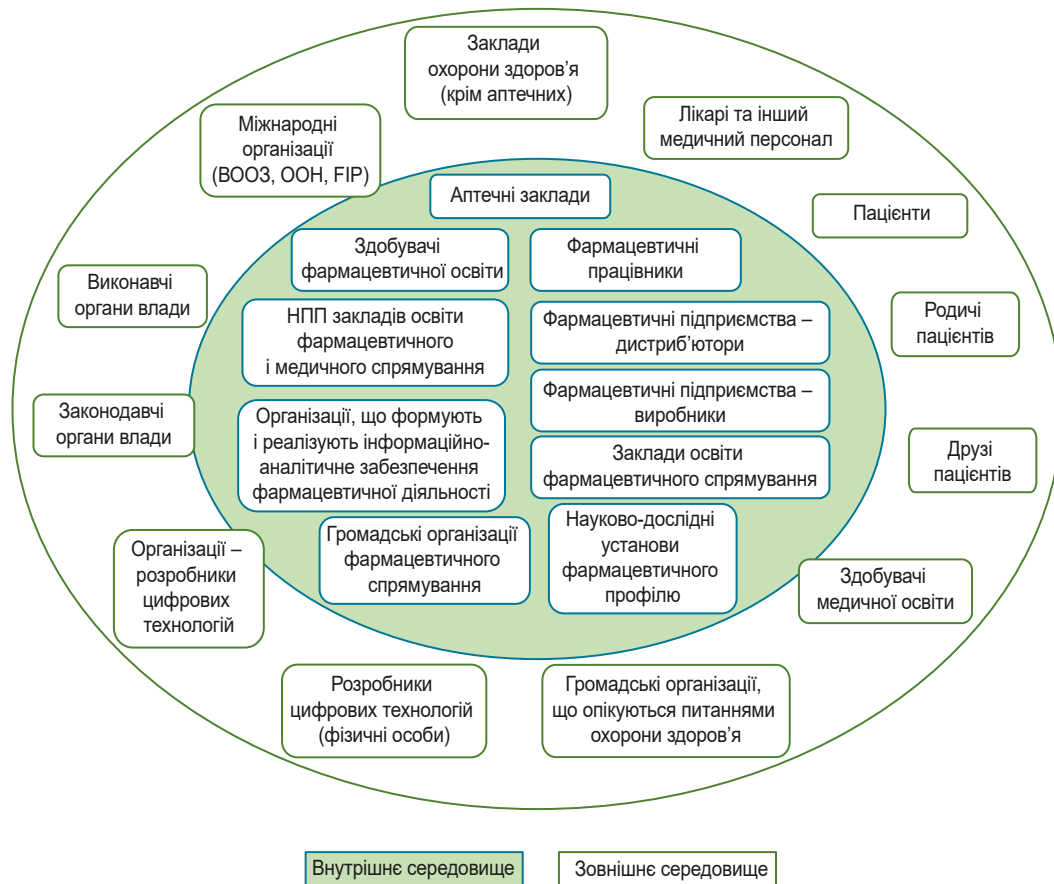


Рис. 2. Схематична модель ІБФС (власна розробка),

консолідовану позицію щодо місця кожного суб'єкта у внутрішній або зовнішній структурі ІБФС, враховуючи статистичну значущість і стійкість класифікації в кожній групі респондентів. Суб'єкти, щодо яких більшість респондентів висловили однозначну позицію, класифіковані до відповідного середовища без змін. Якщо виявлено розбіжності, класифікацію обґрунтовували думкою НПП.

Обговорення

Враховуючи результати дослідження, проектування (рис. 2) зовнішнього та внутрішнього сегмента ІБФС здійснювали так:

- для елементів-суб'єктів, щодо яких відповіді респондентів виявилися стійкими до соціально-економічних особливостей (3 із 3 показників стійкості або 2 із 3 показників стійкості), а також загальновибіркова класифікація узгоджувалася з класифікацією НПП, приймали як «одноголосно» та вносили до відповідного сегмента ІБФС;
- для всіх інших суб'єктів обрано результати класифікації НПП.

Як загальні принципи формування ключових суб'єктів внутрішнього і зовнішнього середовища ІБФС визначено:

- розподіл на основі взаємодії та впливу – ІБФС класифікують у внутрішнє та зовнішнє середовище для розмежування суб'єктів, що безпосередньо залучені до фармацевтичної діяльності, та тих, хто впливає на неї ззовні;
- врахування узгодженості думок – формування середовища враховує думки представників фармацевтичної спільноти щодо належності різних суб'єктів до різних сегментів;
- визначення ключових суб'єктів, що формують ІБФС, та їхньої ролі в забезпеченні інформаційної безпеки. Внутрішнє середовище включає суб'єкти, що безпосередньо здійснюють фармацевтичну діяльність і забезпечують її функціонування: фармацевтичних працівників, аптечні заклади, фармацевтичні підприємства (виробники та дистриб'ютори), заклади освіти фармацевтичного спрямування, науково-дослідні установи фармацевтичного профілю, громадські організації фармацевтичного спря-

мування, розробників цифрових технологій (фізичних осіб), організації, що формують і реалізують інформаційно-аналітичне забезпечення фармацевтичної діяльності, здобувачів фармацевтичної освіти. Зовнішнє середовище охоплює суб'єкти, що не є частиною фармацевтичної організації, але впливають на її діяльність, інформаційні процеси та якість функціонування системи (у тому числі надання фармацевтичної допомоги): пацієнтів, лікарів та інший медичний персонал, заклади охорони здоров'я (крім аптек), законодавчі та виконавчі органи влади, міжнародні організації (ВООЗ, ООН, FIP), родичів і друзів пацієнтів, організації – розробники цифрових технологій, здобувачів медичної освіти, громадські організації, що опікуються питаннями охорони здоров'я.

У результаті дослідження встановлено істотну гетерогенність поглядів представників фармацевтичної спільноти щодо визначення меж ІБС ФО. Наприклад, немає єдиної думки про те, чи включати до цього середовища пацієнтів, лікарів, IT-розробників, регуляторні органи тощо і в якій ролі (внутрішні чи зовнішні суб'єкти). Це свідчить про недостатню сформованість спільного розуміння ключових гравців (суб'єктів), їхньої ролі в системі інформаційної безпеки фармації, що є критично важливим для ефективного функціонування ФО в умовах цифрової трансформації.

Порівнюючи результати цього дослідження з даними попередніх, що здійснені в Україні, зауважимо: проблему ІБ у фармацевтичному секторі висвітлено передусім у контексті загальних викликів цифрової трансформації системи охорони здоров'я. Зокрема, акцентовано на ризиках, пов'язаних із впровадженням електронних рецептів, телемедицини та онлайн-платформ, що корелює з висновками цього дослідження щодо необхідності чіткого визначення суб'єктів ІБС в умовах розширення цифрових каналів взаємодії.

Однак, на відміну від загальних оглядів, це дослідження сфокусовано на розбіжностях у сприйнятті суб'єктів ІБС різними групами фармацевтичних фахівців, виявляючи вплив їхньої посади та досвіду роботи на уявлення. Це є важливим внеском у розуміння внутрішніх чинників, що формують ІБС ФО в Україні. Крім того, поділ на внутрішнє та зовнішнє середовища є певним спрощенням складної системи взаємодії між суб'єктами фармацевтичної діяльності, що може призвести до втрати важливих нюансів і зв'язків.

Аналізуючи міжнародний досвід, підсумували, що питання ІБ у фармації розглядають у широкому контексті захисту персональних даних пацієнтів (GDPR) і забезпечення кібербезпеки критичної інфраструктури. Дослідження часто наголошують на необхідності інтеграції систем ІБ у всі аспекти фармацевтичної діяльності, включаючи виробництво, дистрибуцію та відпуск лікарських засобів [15,17,18].

В Україні фокус поки що зміщений на етап роздрібної реалізації та цифрових платформ, що може бути пов'язано з більш активним впровадженням e-Health сервісів саме на цьому рівні.

Однак результати дослідження підкреслюють необхідність включення до ІБС ширшого кола суб'єктів: виробників, дистриб'юторів, НПП і розробників цифрових технологій. Це відповідає тенденціям провідних європейських досліджень.

Висновки

1. Встановлено значну гетерогенність поглядів представників вітчизняної фармацевтичної спільноти щодо визначення меж та основних суб'єктів ІБФС. Це свідчить про доцільність узгодження підходів до розуміння ключових елементів системи інформаційної безпеки. Відмінності, що нині є, можуть призводити до неузгодженості в політиках і практиках інформаційної безпеки, знижуючи її ефективність. Тому важливо розробити чіткі визначення та настанови, щоб усі суб'єкти фармацевтичної діяльності однаково визначали поняття про інформаційно-безпекове фармацевтичне середовище.

2. На класифікацію суб'єктів інформаційно-безпекового середовища фармацевтичних організацій впливають соціально-економічні фактори (посада, досвід роботи). Це підтверджує важливість врахування професійних відмінностей під час розробки стратегій управління інформаційною безпекою. Можливо, потрібні різні підходи до навчання та підвищення обізнаності про інформаційну безпеку для різних груп фармацевтичних фахівців.

3. Дослідження інформаційно-безпекового середовища фармацевтичних організацій в Україні потребують розширення перспективи, враховуючи міжнародний досвід: дослідження інформаційної безпеки у фармації часто зосереджені на роздрібній торгівлі та цифрових платформах, як-от онлайн-аптеки. Проте комплексний підхід дасть змогу точніше оцінити ризики та розробити ефективні стратегії захисту фармацевтичної інформації і для фармацевтичного сектора зокрема, і для охорони здоров'я загалом.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження можуть бути спрямовані на визначення ключових об'єктів ІБФС і розроблення моделей управління інформаційної безпеки у фармацевтичних організаціях, враховуючи встановлені розбіжності у сприйнятті суб'єктів, а також на адаптацію європейського досвіду до українських реалій.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяка

Автори статті висловлюють вдячність Збройним силам України за можливість працювати, здійснювати дослідження та публікувати їхні результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-8566-5938

Мисюра С. С., аспірант каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0002-2127-4994

Information about the authors:

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

Mysiura S. S., Postgraduate Student of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Наталя Ткаченко (Natalia Tkachenko)
tkachenkonat2@gmail.com

References

1. Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>
2. Global patient safety report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095458>
3. International Pharmaceutical Federation (FIP); Kusynová Z, Aslani P, Nam-Anh N, editors. Patient safety. Pharmacists' role in medication without harm. The Hague: International Pharmaceutical Federation (FIP); 2020. Available from: <https://www.fip.org/file/4757>
4. International Pharmaceutical Federation. Fip statement of policy. The role of pharmacists in promoting patient safety. Available from: <https://www.fip.org/file/4788>
5. Almeman A. The digital transformation in pharmacy: embracing online platforms and the cosmeceutical paradigm shift. J Health Popul Nutr. 2024;43(1):60. doi: 10.1186/s41043-024-00550-2
6. Farghali AA, Borycki EM. A Preliminary Scoping Review of the Impact of e-Prescribing on Pharmacists in Community Pharmacies. Healthcare (Basel). 2024;12(13):1280. doi: 10.3390/healthcare12131280
7. Josendal AV, Bergmo TS. From Paper to E-Prescribing of Multidose Drug Dispensing: A Qualitative Study of Workflow in a Community Care Setting. Pharmacy. 2021;9(1):41. doi: 10.3390/pharmacy9010041
8. Hulsen T, Friedecký D, Renz H, Melis E, Vermeersch P, Fernandez-Calle P. From big data to better patient outcomes. Clin Chem Lab Med. 2022;61(4):580-586. doi: 10.1515/cclm-2022-1096
9. Sideri K, Cockbain J, Van Biesen W, De Hert M, Decruyenaere J, Sterckx S. Digital pills for the remote monitoring of medication intake: a stakeholder analysis and assessment of marketing approval and patent granting policies. J Law Biosci. 2022;9(2):lsac029. doi: 10.1093/jlb/lsac029
10. Tkachenko NO, Mysyura SS. Expert assessment of the quality of pharmaceutical information in the area of patient safety and pharmaceutical safety. Farmatsevtichnyi Zhurnal. 2024;(5):3-25. Ukrainian. doi: 10.32352/0367-3057.5.24.01
11. Myronyuk IS, Slabkyi GO, Shcherbinska OS, Bilak-Lukyanchuk VJ. [Consequences of the war with the Russian Federation for public health in Ukraine]. Reproductive Health of Woman. 2022;(8):26-31. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291
12. van Dongen D-M, Obrizan M. [Medical care in Ukraine during the war]. 2025 Mar 5 [cited 2025 Apr 6]. Ukrainian. Available from: <https://voxukraine.org/medychna-dopomoga-v-ukrayini-u-chas-vijny>
13. Sakhnatska N, Aliekperova N, Kosyachenko K, Kostenko A. The application of digital tools in Ukrainian pharmacies within holistic marketing. Pharmacia. 2023;70(3):625-33. doi: 10.3897/pharmacia.70.e108555
14. Potapova TM, Sliesarchuk VY, Lohvynenko NV. [Global experience and prospects of the application of artificial intelligence in the educational process and in pharmaceutical practice]. Medical Education. 2024;(1):53-9. Ukrainian. doi: 10.11603/m.2414-5998.2024.1.14582
15. Ievtushenko OM, Grynko AM. [Global experience in the application of digital technologies in the process of providing pharmaceutical care (research fragment)]. Social Pharmacy in Health Care. 2023;8(4):14-22. Ukrainian. doi: 10.24959/sphhcj.22.273
16. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 4th ed. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
17. Shojaei P, Vlahu-Gjorgievska E, Chow Y-W. Security and privacy of technologies in health information systems: A systematic literature review. Computers. 2024;13(2):41. doi: 10.3390/computers13020041
18. Tkachenko N, Pankevych O, Mahanova T, Hromovych B, Lesyk R, Lesyk L. Human Healthcare and Its Pharmacy Component from a Safety Point of View. Pharmacy. 2024;12(2):64. doi: 10.3390/pharmacy12020064



Оцінювання ролі та участі фармацевтичних працівників у наданні паліативної допомоги

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

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – вивчення поглядів фармацевтичних працівників щодо їхнього місця та ролі у наданні паліативної допомоги пацієнтам із тяжкими або невиліковними захворюваннями.

Матеріали і методи. Матеріал для дослідження – результати онлайн-анкетування фармацевтичних працівників різних аптечних закладів, що здійснене з використанням Google Forms. Під час опрацювання результатів застосували соціологічний, системно-аналітичний, математико-статистичний методи та метод порівняльного аналізу. Загалом проаналізували 51 анкету.

Результати. Аналіз показав, що лише 8,1 % фармацевтичних працівників регулярно, а 24,3 % епізодично опрацьовують запити щодо надання порад із паліативного лікування. Водночас 70,3 % респондентів визнали, що мають недостатній рівень обізнаності щодо надання паліативної допомоги. При цьому виникають такі труднощі: відсутність протоколів із надання паліативної допомоги, недостатня обізнаність щодо спілкування з паліативними пацієнтами та членами їхніх сімей, обмеженість у наданні медикаментозної допомоги. Лише 2,7 % опитаних отримували інформацію з цієї тематики під час спеціалізованих тренінгів. Під час консультування паліативних пацієнтів 78,4 % працівників надавали рекомендації щодо дозування та режиму приймання ліків. Свою готовність до роботи з паліативними пацієнтами на середньому рівні оцінили 51,4 % учасників опитування. Згідно з результатами опитування, 86,5 % опитаних вважають роль фармацевта додатковою, хоча й важливою в системі надання паліативної допомоги.

Висновки. Фармацевтичні працівники визнають свою роль у паліативній допомозі важливою, але юридично недостатньо визначеною. Серед основних проблем, що визначають фармацевтичні працівники під час роботи із паліативним хворими, – відсутність протоколів, обмеженість медикаментозної підтримки та недосконала підготовка до комунікації з пацієнтами та їхніми родинами. Удосконалення законодавчого регулювання ролі фармацевтів, організація спеціалізованих навчальних програм, розширення застосування телемедицини та телефармації, а також покращення забезпечення ліками можуть значно посилити ефективність фармацевтів у паліативній допомозі.

Ключові слова: паліативна допомога, роль фармацевта, фармацевтична етика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 186-192

Assessment of the role and participation of pharmacists in the provision of palliative care

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

The aim of the study was to investigate the position of pharmacists regarding their place and role in providing palliative care to patients with serious or terminal illnesses.

Materials and methods. The data from a survey of pharmacists from various pharmacies conducted through an online survey in Google Forms were used for the analysis. The results were processed using sociological, systematic and analytical, mathematical and statistical methods and the method of comparative analysis. A total of 51 questionnaires were processed.

Results. The analysis showed that only 8.1 % of pharmacists regularly, and 24.3 % occasionally, face requests for advice on palliative care. At the same time, 70.3 % of respondents admitted that they have insufficient awareness of palliative care. There are certain difficulties: lack of protocols for palliative care, insufficient awareness of communication with palliative patients and their families, limited medical care. Only 2.7 % of respondents received information on this topic during specialized trainings. When counseling palliative care patients, 78.4 % of employees provided recommendations on the dosage and regimen of medications. Their readiness to work with palliative care patients was assessed as average by 51.4 % of the survey participants. It was found that 86.5 % of respondents consider the role of a pharmacist to be additional but important in the palliative care system, while legally insufficiently defined.

ARTICLE INFO



UDC 615.15:616-039.75]:615.15-024.5
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.321314

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):186-192

Keywords: palliative care, role of pharmacist, pharmaceutical ethics.

Received: 21.01.2025 // Revised: 27.02.2025 // Accepted: 04.03.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

Conclusions. Pharmacists recognize their role in palliative care as important, but legally insufficiently defined. The main problems include the lack of protocols, limited medication support, and imperfect preparation for communication with patients and their families. Improving the legislative regulation of the role of pharmacists, organizing specialized training programs, expanding the use of telemedicine and telepharmacy, and improving the supply of medicines can significantly increase the effectiveness of pharmacists in palliative care.

Keywords: palliative care, role of pharmacist, pharmaceutical ethics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):186-192

Паліативна допомога є невід’ємною складовою сучасної системи охорони здоров’я, що спрямована на полегшення стану пацієнтів із невиліковними хворобами та покращення якості їхнього життя.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров’я, паліативна допомога – це низка комплексних і системних заходів, мета яких полягає в тому, щоб максимально забезпечити якість життя невиліковно хворих та їхніх рідних. Цей комплекс заходів передбачає раннє виявлення і точну діагностику причин болю та порушень функцій різних систем органів, призначення необхідного лікування, симптоматичну терапію, належний догляд, а також надання соціальної, психологічної, моральної та духовної підтримки [1]. У рамках паліативної допомоги пацієнти з невиліковними хворобами та їхні рідні мають право на отримання необхідних лікарських засобів [2].

За рішенням комітету ООН з економічних, соціальних і культурних прав, держави зобов’язані забезпечити дотримання права людини на охорону здоров’я, гарантуючи для всіх рівний доступ до профілактичних, лікувальних і паліативних послуг [3]. Сьогодні в Україні право хворих на комплексну паліативну допомогу на державному рівні забезпечено недостатньо. Для вирішення цієї проблеми необхідно вжити термінових заходів, а також вирішити низку законодавчих, організаційних, фінансових і медико-соціальних питань [4]. Один із механізмів вирішення цієї проблеми полягає у формуванні професійних команд кваліфікованих фахівців, включаючи фармацевтів, для надання паліативної допомоги.

Кубарева І. В. і співавт. дослідили погляди фахівців охорони здоров’я на роль і функції фармацевтичних працівників у сучасній системі надання паліативної допомоги. У результаті виявлено середній рівень узгодженості щодо ролі та функцій фармацевтичних працівників у наданні паліативних послуг, а також визначено основні напрями співпраці фармацевтів з іншими медичними фахівцями для ефективного впровадження паліативної допомоги [5]. Крім того, здійснили дослідження, що мало на меті вивчення думок і поглядів експертів з надання паліативної допомоги дітям щодо доцільності включення фармацевтичного працівника до складу мультидисциплінарної команди та обґрунтування його ролі і функцій [6]. У результаті визначено важливу роль фармацевтичних працівників у консультуванні фахівців із паліативної допомоги та сімей пацієнтів, підвищенні рівня обізнаності щодо змін у фармацевтичному законодавстві, контролі асортименту й визначенні потреби в лікарських засобах, а також у наданні рекомендацій щодо правил застосування, моніторингу побічних ефектів та інших функцій, пов’язаних з обігом лікарських засобів.

Особливий інтерес викликають дослідження, у яких проаналізовано специфіку надання паліативної допомоги вдома, розглянуто роль медичних працівників у забезпеченні якісного догляду, а також акцентовано на важливості мультидисциплінарного підходу для задоволення фізичних, психологічних і соціальних потреб пацієнтів і їхніх родин [7].

Втім, роль і місце фармацевтичних працівників у системі надання паліативної допомоги залишаються недостатньо дослідженими.

Мета роботи

Вивчення поглядів фармацевтичних працівників щодо їхнього місця та ролі у наданні паліативної допомоги пацієнтам із тяжкими або невиліковними захворюваннями.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували дані анкет фармацевтичних працівників аптечних мереж, зокрема ТОВ «Аптека-Магнолія» (АНЦ, аптека «Копійка», аптека «ШАРА»), групи компаній «Подорожник», ПФ «Гама-55», ТОВ «Фармастор» та ТОВ «Мед Сервіс груп». Онлайн-анкетування проведено з використанням Google Forms. Опитувальник умовно поділений на п’ять тематичних блоків: знання та досвід у сфері паліативної допомоги; оцінювання ролі фармацевта в цьому процесі; практичні аспекти й проблеми; навчання та професійний розвиток, а також особиста інформація.

Для опрацювання результатів анкетування застосували соціологічний, системно-аналітичний, математико-статистичний методи та метод порівняльного аналізу. Загалом опрацьовано 51 анкету.

Результати

Аналіз результатів анкетування дав змогу визначити професійний рівень респондентів (табл. 1).

Результати аналізу відповідей на запитання, які увійшли до першого блоку (знання та досвід у паліативній допомозі) показали: 62,2 % фармацевтів частково обізнані щодо концепції паліативної допомоги; 24,3 % не знайомі з цією концепцією (рис. 1).

Також встановлено, що тільки 10,8 % фармацевтичних працівників мають досвід роботи з паліативними пацієнтами, у практиці 18,9 % респондентів інколи траплялися такі випадки. Більшість респондентів (70,3 %) не мали такого досвіду (рис. 2).

Згідно з результатами опитування, 54,1 % фармацевтів одержали інформацію про паліативну допомогу від колег

Таблиця 1. Професійний рівень респондентів залежно від стажу роботи та спеціалізації

Критерій	Характеристика	%
Стаж роботи у фармацевтичній сфері	Менше ніж 1 рік	21,6
	1–3 роки	27,0
	4–5 років	24,4
	Більше ніж 5 років	27,0
Спеціалізація	Фармацевт	56,8
	Молодший фармацевт	40,5

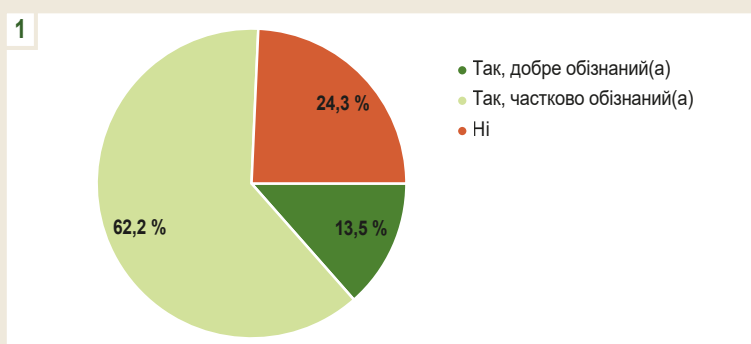


Рис. 1. Діаграма відповідей респондентів щодо обізнаності з питань паліативної допомоги.

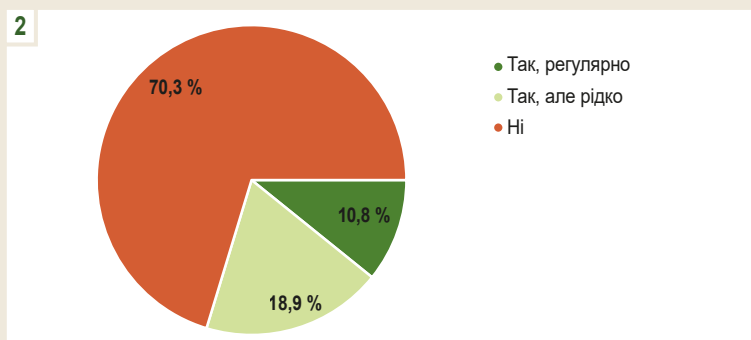


Рис. 2. Діаграма відповідей респондентів щодо досвіду роботи з паліативними пацієнтами.

або медичних працівників; 48,6 % респондентів здобули ці знання з літератури або онлайн-ресурсів. Лише 2,7 % опитаних отримали інформацію на спеціалізованих тренінгах (рис. 3).

Запитання другого блоку спрямовані на оцінювання ролі фармацевта в паліативній допомозі. Встановлено, що більшість учасників опитування (86,5 %) вважають, що фармацевт відіграє додаткову, але важливу роль у системі надання паліативної допомоги. Лише 10,8 % опитаних визначили роль фармацевтичного працівника як незначну в цій системі (рис. 4).

Результати відповідей на запитання про те, які функції фармацевтів є найбільш важливими для паліативних пацієнтів, такі: консультації щодо дозування та режиму приймання препаратів – 78,4 %; надання інформації про побічні дії ліків – 70,3 %; підбір лікарських засобів – 67,6 %; допомога в управлінні взаємодією ліків – 35,1 % (рис. 5).

Запитання третього блоку спрямовані на вивчення практичних аспектів і проблем у системі надання паліативної допомоги фармацевтичними працівниками. Відповіді на запитання про те, чи звертаються пацієнти або члени їхніх сімей за порадами щодо паліативного лікування, структуровані так: 8,1 % фармацевтів підтвердили постійні звернення, 24,3 % – несистематичні звернення; 27,1 % респондентів зазначили, що до них звертаються рідко; 40,5 % фармацевтичних працівників зауважили, що до них ніколи не зверталися з таким запитом (рис. 6).

Під час опитування виявлено основні труднощі, що виникали у фармацевтичних працівників під час роботи з паліативними пацієнтами: недостатній рівень знань з паліативної допомоги – 48,6 %; немає стандартних протоколів роботи – 48,6 %; труднощі в спілкуванні з паліативними пацієнтами та членами їхніх сімей – 45,9 %; немає необхідних лікарських засобів – 32,4 % (рис. 7).

3

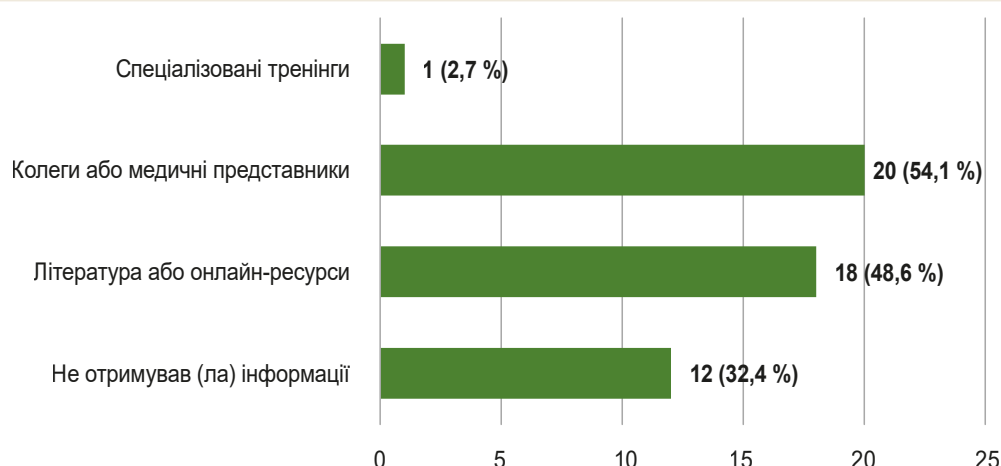


Рис. 3. Діаграма відповідей респондентів щодо джерел інформації про паліативну допомогу.

4

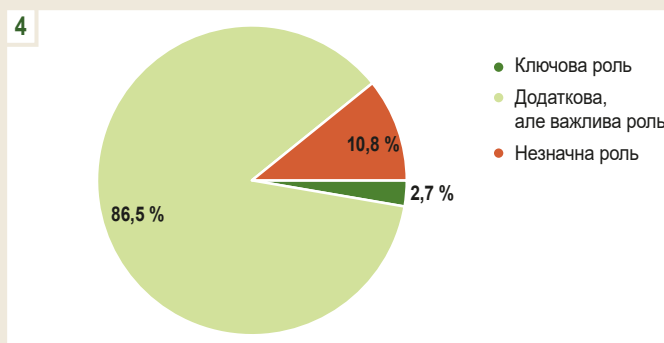


Рис. 4. Діаграма відповідей респондентів щодо оцінювання ролі фармацевта у паліативній допомозі.

5

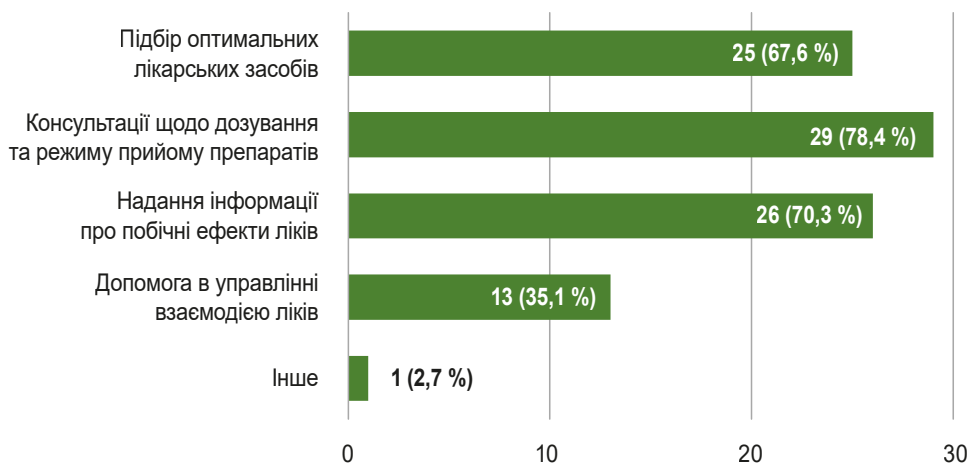


Рис. 5. Діаграма відповідей респондентів щодо найважливіших функцій для паліативних пацієнтів.

Крім того, у відкритій відповіді фармацевтичні працівники зазначили, що для ефективної роботи з паліативними пацієнтами бракує стандартних протоколів роботи, джерел інформації, досвіду роботи, знань і практичних навичок.

Четвертий блок включав запитання щодо навчання та розвитку практичних навичок для роботи з пацієнтами,

які потребують паліативної допомоги. На запитання про те, чи проходили фармацевтичні працівники спеціалізоване навчання з паліативної допомоги, 89,2 % респондентів відповіли негативно, 10,8 % зауважили, що планують це зробити (рис. 8).

Також 83,8 % фармацевтичних працівників, які брали участь в опитуванні, вважають, що для фармацевтів

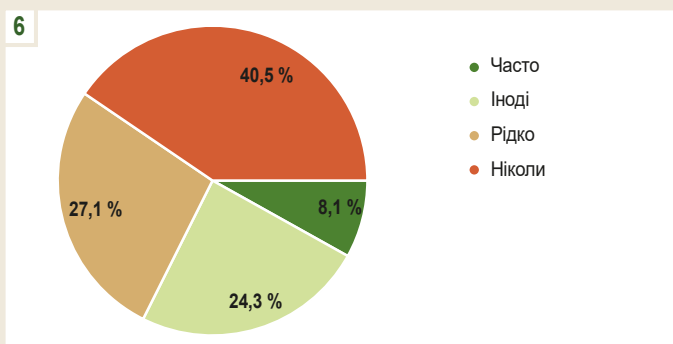


Рис. 6. Діаграма відповідей респондентів щодо звернення паліативних пацієнтів або членів їхніх сімей за порадами до фармацевтів.

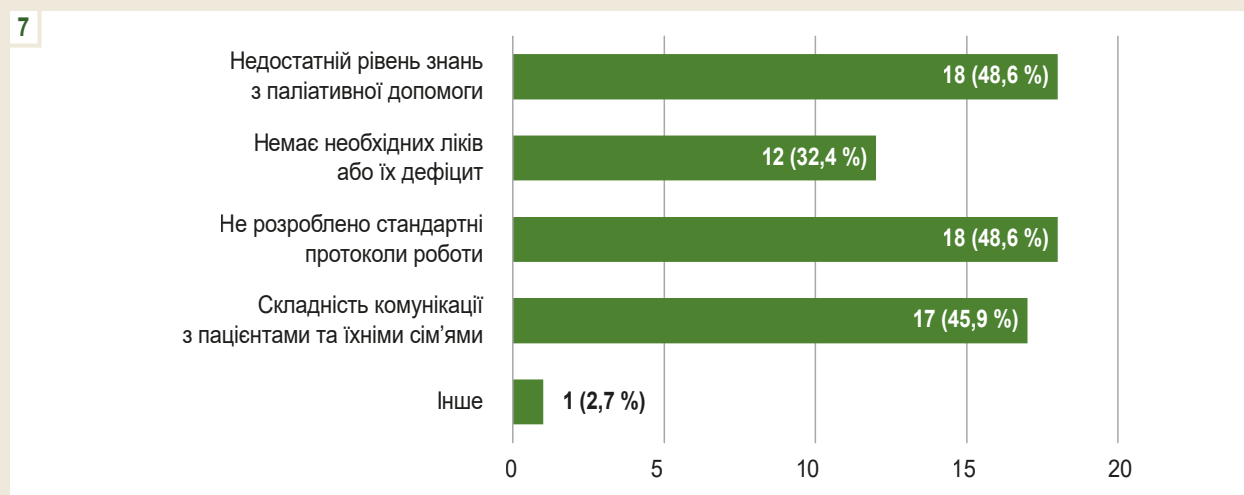


Рис. 7. Діаграма відповідей респондентів щодо оцінювання основних труднощів під час роботи.

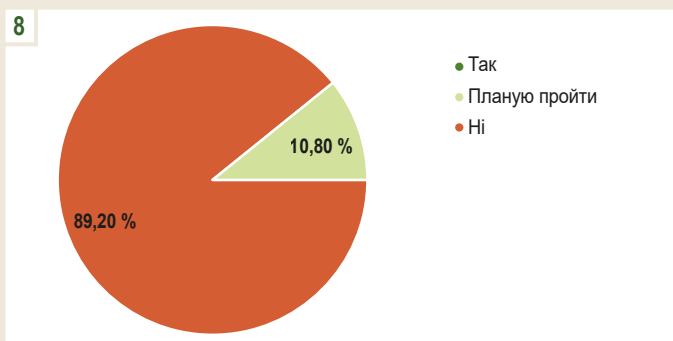


Рис. 8. Діаграма відповідей респондентів щодо навчання з паліативної допомоги.

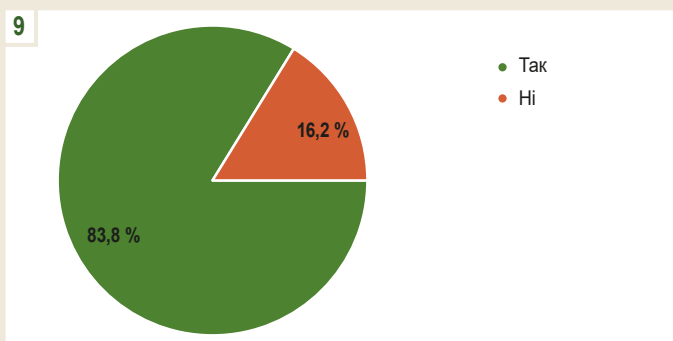


Рис. 9. Діаграма відповідей респондентів щодо потреби проведення для фармацевтів тренінгів із питань паліативної допомоги.

необхідно проводити регулярні тренінги з паліативної допомоги (рис. 9).

Респонденти оцінили свій рівень готовності до роботи з паліативними пацієнтами як середній (51,4 %) і низький (48,6 %). На відкритий запит щодо пропозицій з підвищення ефективності фармацевтичної допомоги паліативним пацієнтам респонденти запропонували такі заходи: удосконалення законодавчої бази з цього питання, спрощення порядку отримання знеболювальних засобів, впровадження сучасних телекомунікаційних технологій (телемедицина, телефармація), а також збільшення кількості тренінгів з питань паліативної допомоги.

Обговорення

Згідно з наказом МОЗ України «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні» від 04.06.2020 р. № 1308, однією з основних складових паліативної допомоги є медична, до складу якої входить медикаментозна терапія [8]. Спеціалізовану паліативну допомогу надає мультидисциплінарна команда, до складу якої входять медичні працівники і фахівці різних спеціальностей, зокрема лікарі, медичні сестри, соціальні працівники, психологи та фармацевти. Такий підхід дає змогу комплексно задовольнити фізичні, психологічні та соціальні потреби пацієнтів.

За результатами аналізу зарубіжних наукових публікацій [9,10,11] і досліджень вітчизняних науковців [5], фармацевтичні фахівці є важливими членами мультидисциплінарної команди, яка надає паліативну допомогу, і ухвалюють рішення самостійно в межах своїх професійних прав і компетенцій.

Разом з тим результати опитування (анкетування) фармацевтичних працівників засвідчили, що 8,1 % з них постійно, а 24,3 % несистематично опрацьовують запити щодо надання порад із паліативного лікування. Досвід роботи з паліативними пацієнтами мають лише 10,8 % респондентів.

Фармацевтичні працівники визначили низку проблем, що виникають під час роботи з паліативними пацієнтами та членами їхніх сімей, зокрема відсутність стандартних протоколів надання допомоги (медикаментозної та психологічної) для цих хворих, труднощі під час спілкування з пацієнтами, а також обмежений доступ до окремих лікарських засобів, як-от знеболювальних.

Згідно з результатами опитування, більшість фармацевтичних працівників (86,3 %) вважають свою роль у системі паліативної допомоги додатковою, але важливою. Переважна більшість опитаних (83,8 %) респондентів вважають доцільними регулярні тренінги для фармацевтів із питань паліативної допомоги, оскільки багатьом із них бракує необхідних знань і практичних навичок.

Свій рівень готовності до роботи з паліативними пацієнтами та членами їхніх сімей 56,4 % фармацевтичних працівників оцінили як середній.

Опитані фармацевти також підкреслили важливість чіткішого визначення їхнього місця та ролі в процесі

надання паліативної допомоги. Це дасть змогу покращити ефективність роботи та забезпечити більш комплексний підхід до лікування й догляду за паліативними пацієнтами.

Так, фармацевти запропонували розробити чіткі протоколи та стандарти, що будуть регулювати їхню участь у виборі лікарських засобів, а також у наданні консультацій щодо дозування, побічних ефектів і взаємодії ліків. Такі ініціативи сприятимуть удосконаленню системи паліативної допомоги та забезпеченню високого рівня підтримки для пацієнтів і їхніх родин.

Висновки

1. Фармацевтичні працівники визначають свою роль у паліативній допомозі як важливу, але юридично вона залишається недостатньо регламентованою. Лише 8,1 % фармацевтів регулярно отримують запити від паліативних пацієнтів, а 70,3 % опитаних зауважили нестачу знань і практичних навичок для роботи з такими хворими.

2. Серед основних проблем названо відсутність стандартних протоколів, обмеження в медикаментозній підтримці та недостатню підготовку до комунікації з пацієнтами та їхніми родинами.

3. Удосконалення законодавчого регулювання ролі фармацевтів, організація спеціалізованих навчальних програм, поширення засобів і підходів телемедицини та телефармації, а також покращення забезпечення ліками можуть значно підвищити ефективність діяльності фармацевтів у паліативній допомозі.

Етичне схвалення

Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету дала згоду на здійснення дослідження (протокол № 4 від 03.04.2025 року) та підтвердила, що стаття не містить даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичним нормам.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-6102-3455

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

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Зарічна Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3711-4453

Британова Т. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький

державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1805-4552](https://orcid.org/0000-0003-1805-4552)

Information about the authors:

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

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

Zarichna T. P., PhD, Associate Professor of the Department of the Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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



Андрій Гоцуля (Andrii Hotsulia)

andrey.goculya@gmail.com

References

1. Palliative care [Internet]. Who.int. [cited 2025 Jan 4]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
2. Savka VH. [Human rights in the field of palliative care]. Medsestrynstvo. 2020;(1):15-8. Ukrainian. doi: [10.11603/2411-1597.2020.1.11031](https://doi.org/10.11603/2411-1597.2020.1.11031)
3. CESCR. General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health (Art. 12) E/C.12/2000/4. 2000 Aug 11. Available from: <https://www.refworld.org/legal/general/cescr/2000/en/36991>
4. Livak PE, Korgenko IO, Baidiuk NV. [Palliative assistance to the seriously ill or illy patients in the last period of life and their relatives]. Scientific Notes of Vernadsky National University. Series: Psychology. 2022;33:49-54. Ukrainian. doi: [10.32838/2709-3093/2022.1/08](https://doi.org/10.32838/2709-3093/2022.1/08)
5. Kubareva IV, Beketova MS, Blagun OD. [The study of opinions of healthcare professionals on the role and functions of pharmaceutical workers in the modern system of palliative care for children. Soc. pharm. health care]. Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. 2021;7(3):12-20. Ukrainian. doi: [10.24959/sphhcj.21.233](https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.233)
6. Kubareva IV, Beketova MS. Vyvchennia dumky fakhivtsiv okhorony zdorovia shchodo roli provizora u systemi paliativnoi dopomohy ditiam [Study of the opinions of healthcare professionals regarding the role of pharmacists in the palliative care system for children]. In: Science and Life. Processing of articles the International scientific conference 2017 Nov 16-17. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleneny Mustek 2017; p. 181-5. Ukrainian. Available from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/14038>
7. Foygelman Y. [Organization of palliative care at home: Specific features and management]. Medsestrynstvo. 2023;(3):36-40. Ukrainian. doi: [10.11603/2411-1597.2022.3.13525](https://doi.org/10.11603/2411-1597.2022.3.13525)
8. Ministry of Health of Ukraine. Pro udoskonalennia orhanizatsii nadання paliativnoi dopomohy v Ukraini [On improving the organization of palliative care in Ukraine]. Order dated 2020 Jun 4, No. 1308 [Internet]. 2024 Dec 24 [cited 2025 Jan 5]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0609-20#Text>
9. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. An overview of pharmacist roles in palliative care: A worldwide comparison. Medycyna Paliatywna w Praktyce. 2016;10(4):160-73.
10. Herndon CM, Nee D, Atayee RS, Craig DS, Lehn J, Moore PS, et al. ASHP Guidelines on the Pharmacist's Role in Palliative and Hospice Care. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(17):1351-67. doi: [10.2146/ajhp160244](https://doi.org/10.2146/ajhp160244)
11. Atayee RS, Edmonds KP. A Specialist Palliative Pharmacist Enriches the Interdisciplinary Team: A Case Series Discussion Illustrating the Entrustable Professional Activities for Specialist Hospice and Palliative Care Pharmacists. J Palliat Med. 2023;26(12):1755-1758. doi: [10.1089/jpm.2023.0186](https://doi.org/10.1089/jpm.2023.0186)



P-селектин і sST2 як прогностичні біомаркери серцево-судинних подій у пацієнтів із множинною мієломою після протипухлинної терапії та тяжкого перебігу COVID-19

Б. Б. Самура^{id A,C,D,E,F}, М. О. Панасенко^{id B,C,D,E}, Т. О. Самура^{id B,C}, І. В. Чорна^{id C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Розглянуто вплив тяжкого перебігу COVID-19 на серцево-судинний ризик у пацієнтів із множинною мієломою, які перебувають у стані ремісії після протипухлинної терапії. Актуальність теми зумовлена зростанням частоти кардіоваскулярних ускладнень у цій когорті пацієнтів, що зумовлює потребу у пошуку надійних біомаркерів для ранньої стратифікації ризику.

Мета роботи – оцінити прогностичну значущість рівнів sST2 і P-селектину як маркерів серцево-судинних подій у хворих на множинну мієлому після COVID-19.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 125 пацієнтів із множинною мієломою в стані часткової або повної ремісії. Усі пацієнти перебували під спостереженням протягом 12 місяців; реєстрували кардіоваскулярні події, включаючи інфаркти міокарда, інсульти, аритмії та серцеву недостатність. Рівні sST2 і P-селектину визначали методом ELISA.

Результати. У 29 (27,1 %) пацієнтів зареєстровано щонайменше одну серцево-судинну подію. Встановлено достовірно вищі рівні sST2 (48,6 нг/мл порівняно з 28,6 нг/мл) та P-селектину (74,1 нг/мл порівняно з 58,05 нг/мл) у пацієнтів з ускладненнями ($p < 0,05$). ROC-аналіз показав хорошу діагностичну цінність обох біомаркерів: AUC для sST2 становила 0,813, а для P-селектину – 0,737. Комбінована модель (sST2 >28,5 нг/мл і P-селектин >67,0 нг/мл) показала найвищу прогностичну точність.

Висновки. Підвищені рівні sST2 і P-селектину є надійними предикторами серцево-судинних подій у пацієнтів із множинною мієломою після COVID-19. Результати дослідження свідчать про доцільність впровадження мультибіомаркерного підходу до кардіомоніторингу в онкогематологічній практиці. Це дасть змогу своєчасно ідентифікувати пацієнтів високого ризику й адаптувати терапевтичну стратегію.

Ключові слова: множинна мієлома, COVID-19, sST2, P-селектин, кардіоваскулярні події.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 193-196

P-selectin and sST2 as prognostic biomarkers of cardiovascular events in patients with multiple myeloma following anticancer therapy and severe COVID-19

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

This study investigates the prognostic value of sST2 and P-selectin as biomarkers for cardiovascular risk in patients with multiple myeloma (MM) who are in remission following anticancer therapy and have experienced severe COVID-19. The topic is of increasing clinical relevance due to the growing incidence of cardiovascular complications in this patient population, highlighting the need for reliable tools for early risk stratification.

The aim of the study was to assess the prognostic significance of sST2 and P-selectin levels as markers of cardiovascular events in multiple myeloma patients after COVID-19.

Materials and methods. The study included 125 patients with MM in partial or complete remission. All participants were followed for 12 months, during which cardiovascular events – including myocardial infarction, stroke, arrhythmias, and heart failure – were recorded. Serum levels of sST2 and P-selectin were measured using ELISA.

Results. Cardiovascular events were observed in 29 (27.1 %) patients. Patients who experienced such events had significantly higher median levels of sST2 (48.6 ng/mL vs. 28.6 ng/mL) and P-selectin (74.1 ng/mL vs. 58.05 ng/mL) compared to those without complications ($p < 0.05$). ROC analysis demonstrated good diagnostic performance, with an AUC of 0.813 for sST2 and 0.737 for P-selectin. A combined biomarker model (sST2 >28.5 ng/mL and P-selectin >67.0 ng/mL) yielded the highest predictive accuracy.

ARTICLE INFO



UDC 616.1-02:616-006.44-06:[616.98:578.834COV]-07:577.112
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.2.329039](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.329039)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):193-196

Keywords: multiple myeloma, COVID-19, sST2, P-selectin, cardiovascular diseases.

Received: 11.04.2025 // Revised: 30.05.2025 // Accepted: 09.06.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Conclusions. Elevated serum levels of sST2 and P-selectin are independent predictors of cardiovascular events in patients with MM after severe COVID-19. These findings support the use of a multi-biomarker approach in cardio-oncohematological monitoring to facilitate the early identification of high-risk patients and personalization of therapeutic strategies.

Keywords: multiple myeloma, COVID-19, sST2, P-selectin, cardiovascular diseases.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):193-196

Множинна мієлома є другим за поширеністю гематологічним злоякісним захворюванням після неходжкінських лімфом. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічна захворюваність на множинну мієлому становить понад 160 тисяч нових випадків, а поширеність – понад 350 тисяч пацієнтів у світі [1]. Сучасна протипухлинна терапія, зокрема застосування інгібіторів протеасом, імуномодуляторів і моноклональних антитіл, істотно покращила результати лікування і підвищила тривалість життя пацієнтів [2,3].

Разом з тим ці методи лікування пов'язані з ризиком кардіотоксичності, а отже підвищують частоту виникнення серцево-судинних подій, зокрема серцевої недостатності, аритмій і тромбоемболій [4]. У пацієнтів із множинною мієломою, особливо похилого віку, вже наявні фактори ризику серцево-судинних захворювань можуть посилюватися під впливом терапії, що потребує мультидисциплінарного моніторингу та стратифікації ризиків [5].

Ситуація ускладнилася в умовах пандемії COVID-19, коли у пацієнтів з імуносупресією визначали тяжкий перебіг хвороби з високим ризиком тромботичних ускладнень та ураження міокарда. SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини через рецептор ACE2, що спричиняє дисфункцію ендотелію, системне запалення та активацію коагуляційного каскаду [6,7]. Це особливо небезпечно для онкогематологічних хворих [8].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває вивчення кардіомаркерів і прозапальних цитокінів, що можуть сприяти ранній стратифікації ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із множинною мієломою після перенесеного COVID-19. Дані останніх досліджень [9,10] свідчать про перспективність інтеграції таких біомаркерів у стандартну клінічну практику для прогнозування ускладнень і корекції терапевтичної стратегії.

Мета роботи

Оцінити прогностичну значущість рівнів sST2 і P-селектину як маркерів серцево-судинних подій у хворих на множинну мієлому після COVID-19.

Матеріали і методи дослідження

До проспективного дослідження залучено 125 пацієнтів із множинною мієломою, які перебували у стані повної або часткової ремісії після протипухлинної терапії. Під час спостереження чітко дотримувались усіх вимог щодо клінічних досліджень.

Хворих поділили на групи залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж усього періоду спо-

стереження. Діагностику та стадіювання захворювання здійснили відповідно до чинних клінічних настанов. Пацієнти отримували лікування за схемами, що включали бортезоміб, леналідомід, дексаметазон, мелфалан, циклофосфамід та антрациклінові препарати.

Якщо в пацієнтів діагностовано артеріальну гіпертензію, призначали лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністами рецепторів до ангіотензину II, антиагрегантами, статинами. Метформін призначено пацієнту з цукровим діабетом 2 типу. У групі хворих з кардіоваскулярними подіями частіше застосовували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики.

У 35 пацієнтів в анамнезі зафіксовано тяжкий перебіг COVID-19, що підтверджено виділенням РНК SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції з носоглоткового слизу. Ці пацієнти потребували госпіталізації та кисневої підтримки.

Усі учасники дослідження перебували під спостереженням протягом 12 місяців. Під час цих візитів фіксували кардіоваскулярні події: коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), транзиторна ішемічна атака, інсульт, смерть унаслідок будь-якої причини; смерть унаслідок кардіоваскулярної причини, госпіталізація через кардіоваскулярні причини, серцева недостатність, що встановлена вперше, прогресування множинної мієломи, інсульти, що підтверджені комп'ютерною томографією.

Рівні sST2 і P-селектину визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Як первинну кінцеву точку визначено випадки серцево-судинних ускладнень, зокрема аритмії, інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та тромбоемболічних подій.

Статистичний аналіз виконали, використавши програму SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США).

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та публікацію анонімізованих даних, отриманих під час нього, відповідно до закону України «Про захист персональних даних». Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та постановила, що дотримано всіх норм щодо біоетики під час медичних досліджень, здійснених за участю людини (протокол № 4 від 03.04.2025 року).

Результати

Протягом періоду спостереження у 29 (27,1 %) пацієнтів зафіксовано загалом 65 серцево-судинних подій.

У групі пацієнтів із подіями медіанний рівень sST2 становив 48,6 нг/мл, а у групі без ускладнень – 28,6 нг/мл ($p < 0,05$). Для Р-селектину відповідні значення становили 74,1 нг/мл порівняно з 58,05 нг/мл ($p < 0,05$).

Аналіз ROC-кривих показав, що оптимальне порогове значення sST2 для прогнозування серцево-судинних ускладнень становить 28,5 нг/мл ($AUC = 0,813$), а для Р-селектину – 62,5 нг/мл ($AUC = 0,737$).

Комбінована модель, що включала рівні sST2 $>28,5$ нг/мл та Р-селектину $>67,0$ нг/мл, мала найвищу прогностичну ефективність.

Обговорення

Згідно з результатами дослідження, підвищені рівні sST2 і Р-селектину достовірно корелюють із підвищеним ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів із множинною мієломою після COVID-19. Ці біомаркери є показниками активації запалення, ендотеліальної дисфункції та фіброзу міокарда.

Раніше sST2 визначено як незалежний предиктор несприятливого прогнозу при серцевій недостатності, гострих коронарних синдромах і загальній смертності [11,12,13]. За даними багатоцентрових досліджень, рівень sST2 >35 нг/мл пов'язаний із підвищеним ризиком госпіталізації та смерті від серцевої недостатності [14]. У контексті COVID-19 високий рівень sST2 асоціюється з тяжким перебігом хвороби, легеневою ураженням і високим рівнем системного запалення [15,16].

Р-селектин, як показано в низці досліджень, бере участь у патогенезі тромбоутворення через активацію тромбоцитів та ендотелію [17,18]. У пацієнтів із COVID-19 підвищення рівнів Р-селектину асоціювалося з тяжким перебігом хвороби та вищою частотою тромбоемболічних ускладнень [19]. У гематологічних пацієнтів Р-селектин також визначають як потенційний маркер ризику судинних ускладнень після хіміотерапії [20,21].

Отже, результати нашого дослідження збігаються з даними світової наукової літератури та підтверджують значущість використання sST2 і Р-селектину як прогностичних маркерів не тільки в загальній кардіологічній практиці, але й у специфічній популяції пацієнтів із множинною мієломою, які перенесли COVID-19.

Ці дані можуть сприяти розробленню персоналізованих алгоритмів стратифікації ризику, раннього втручання та тривалого кардіомоніторингу, що може бути інтегровано в мультидисциплінарне ведення онкогематологічних хворих.

Висновки

1. Підвищення рівнів sST2 і Р-селектину є предикторами серцево-судинних подій у пацієнтів із множинною мієломою після тяжкого COVID-19 навіть у стані ремісії.

2. Комбінована модель sST2 $>28,5$ нг/мл та Р-селектину $>67,0$ нг/мл показала найвищу прогностичну цінність, може стати основою для персоналізованого моніторингу.

3. Результати підтверджують доцільність мультибіомаркерного підходу в кардіоонкології та важливість інтеграції COVID-19 в оцінювання ризиків.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення прогностичної ролі біомаркерів у більших когортах пацієнтів, враховуючи тип терапії та супутні захворювання. Результати цих досліджень сприятимуть валідації запропонованої моделі.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-4311-1806

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

ORCID ID: 0000-0002-2619-3846

Самура Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8252-0074

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

ORCID ID: 0000-0002-6205-7032

Information about the authors:

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

Panasenko M. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Samura T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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



Марія Панасенко (Mariia Panasenko)
panasenkomari95@gmail.com

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Kumar SK, Callander NS, Baljevic M, Cornell RF, Dhodapkar MV, Harrison SJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(1):8-19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002
3. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orlovski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). Leukemia. 2014;28(3):525-42. doi: 10.1038/leu.2013.350
4. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst. 2010;102(1):14-25. doi: 10.1093/jnci/djp440

5. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):vii155-66. doi: [10.1093/annonc/mds293](https://doi.org/10.1093/annonc/mds293)
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
7. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa623](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623)
8. Mian A, Farag S, Barnes CP, D'Sa S. COVID-19 in haematological patients: A review of current practices and emerging data. *Br J Haematol*. 2023;201(1):24-37. doi: [10.1111/bjh.18516](https://doi.org/10.1111/bjh.18516)
9. De Oliveira LB, Farias LA, Gomes PS, Souza DC, Melo CS, Silva EF, et al. Biomarkers of cardiovascular complications in cancer patients with COVID-19: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;179:103822. doi: [10.1016/j.critrevonc.2022.103822](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103822)
10. Shi Y, Han H, Ma Y, Zheng J, Xu L, Liu Y, et al. Soluble ST2 correlates with disease severity and predicts outcome in patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):534-6. doi: [10.1016/j.jaci.2020.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.033)
11. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):26B-31B. doi: [10.1016/j.amjcard.2015.01.037](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.037)
12. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tomlinaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. doi: [10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9)
13. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2174-9. doi: [10.1016/j.jacc.2009.07.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.041)
14. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):158-66. doi: [10.1016/j.jacc.2013.07.087](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.087)
15. Michelson AD. P-selectin, a cell adhesion molecule. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):302-8. doi: [10.1055/s-0038-1649432](https://doi.org/10.1055/s-0038-1649432)
16. De Oliveira LB, Farias LA, Gomes PS, Souza DC, Melo CS, Silva EF, et al. Biomarkers of cardiovascular complications in cancer patients with COVID-19: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;179:103822. doi: [10.1016/j.critrevonc.2022.103822](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103822)
17. Zaid Y, Puhm F, Allaey S, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, et al. Platelets can associate with SARS-CoV-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res*. 2020;127(11):1404-18. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.120.317703](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317703)
18. Agrati C, Sacchi A, Bordoni V, Cimini E, Notari S, Grassi G, et al. Elevated P-Selectin in severe COVID-19: Considerations for therapeutic intervention. *Clin Transl Sci*. 2021;14(5):1800-6. doi: [10.1111/cts.13067](https://doi.org/10.1111/cts.13067)
19. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):158-66. doi: [10.1016/j.jacc.2013.07.087](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.087)
20. Michelson AD. P-selectin, a cell adhesion molecule. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):302-8. doi: [10.1055/s-0038-1649432](https://doi.org/10.1055/s-0038-1649432)
21. Mian A, Farag S, Barnes CP, D'Sa S. COVID-19 in haematological patients: A review of current practices and emerging data. *Br J Haematol*. 2023;201(1):24-37. doi: [10.1111/bjh.18563](https://doi.org/10.1111/bjh.18563)



Current research trends of 1,2,4-triazole derivatives biological activity (literature review)

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

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

The relevance of searching for new active compounds among 1,2,4-triazole derivatives is determined by their potential effectiveness in treating various diseases such as cancer, inflammation, microbial infections, and antioxidant disorders. Studies show that these compounds can inhibit the proliferation of cancer cells, exhibit anti-inflammatory properties, demonstrate activity against pathogenic microorganisms, and neutralize free radicals, which is important for preventing oxidative stress. Therefore, the study of 1,2,4-triazole derivatives may lead to the development of new effective drugs, which is extremely relevant in modern medicine.

The aim of the work is to summarize recent scientific advances in the study of 1,2,4-triazole derivatives, particularly their antitumor, antimicrobial, anti-inflammatory, anticonvulsant, and antioxidant activity, to substantiate their potential as multifunctional therapeutic agents in modern medicine.

Results. The literature review confirmed that 1,2,4-triazole derivatives exhibit significant biological activity across various therapeutic areas. Studies revealed high antitumor efficacy of hybrid compounds, particularly the derivative 5-((4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-4-(4-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, which demonstrated notable activity against breast cancer cells (MCF-7), as confirmed by DFT and molecular docking methods. In antimicrobial therapy, derivatives combined with norfloxacin showed higher efficacy compared to standard antibiotics against both Gram-positive and Gram-negative bacteria while maintaining good biocompatibility. Research on anticonvulsant properties found that 4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives effectively interact with the GABA-A receptor, outperforming the standard drug phenytoin in *in vivo* models. In anti-inflammatory studies, compounds containing a 1,3,4-thiadiazine fragment achieved 91 % inhibition of edema, surpassing ibuprofen (82 %), and reduced key inflammatory biomarkers. The antioxidant properties of brominated [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives were particularly pronounced, with maximum activity observed at a concentration of 150 µg/mL. These results highlight the broad therapeutic potential of 1,2,4-triazole derivatives, making them promising candidates for the development of novel drugs to combat oncological, infectious, inflammatory, and neurodegenerative diseases, as well as for oxidative stress prevention.

Conclusions. 1,2,4-Triazole derivatives exhibit a wide range of biological activity, including antifungal, antimicrobial, anticancer, antibacterial, anticonvulsant, anti-inflammatory, and antioxidant properties. This indicates their potential as versatile agents for the treatment of various diseases.

Keywords: derivatives 1,2,4-triazole, biological activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):197-205

Сучасні напрями досліджень біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу (огляд літератури)

I. М. Білай, В. І. Дарій, А. В. Хільковець, А. І. Білай

Актуальність пошуку нових активних сполук у похідних 1,2,4-тріазолів зумовлена їхньою потенційною ефективністю під час лікування пацієнтів із різними станами: онкологічними процесами, запаленням, мікробними інфекціями та порушеннями антиоксидантної системи. Згідно з результатами досліджень, ці сполуки можуть інгібувати проліферацію ракових клітин, мають протизапальні властивості, активність проти патогенних мікроорганізмів і можуть нейтралізувати вільні радикали, що важливо для профілактики оксидативного стресу. Отже, вивчення похідних 1,2,4-тріазолів може сприяти розробленню нових ефективних лікарських засобів, що є надзвичайно актуальним у сучасній медицині.

Мета роботи – узагальнення останніх наукових досягнень у дослідженні похідних 1,2,4-тріазолів, зокрема щодо протипухлинної, антимікробної, протизапальної, протисудомної та антиоксидантної активності, для обґрунтування їхнього потенціалу як багатофункціональних терапевтичних агентів у сучасній медицині.

Результати. Похідні 1,2,4-тріазолів характеризуються значною біологічною активністю різних терапевтичних напрямів. У результаті досліджень виявлено високу протипухлинну ефективність гібридних сполук, зокрема похідної 5-((4-(6-фторбензо[d]ісоксазол-3-іл)

ARTICLE INFO



UDC 615.31:547.792].015.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.322344

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):197-205

Keywords: derivatives 1,2,4-triazole, biological activity.

Received: 06.02.2025 // Revised: 02.04.2025 // Accepted: 08.04.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

піперидин-1-іл)метил)-4-(4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, що чинила значну активність проти клітин раку молочної залози (MCF-7). Це підтверджено методами DFT і молекулярного докінгу. Щодо антимікробної активності встановлено, що похідні, поєднані з норфлоксацином, мали вищу ефективність порівняно зі стандартними антибіотиками проти грампозитивних, грамнегативних бактерій і зберігали хорошу біосумісність. Під час дослідження протисудомних властивостей виявили, що похідні 4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу ефективно взаємодіють із рецептором GABA-A, сприяли кращим результатам лікування порівняно з фенітоїном у моделях *in vivo*. Як засоби для протизапальної терапії сполуки з фрагментом 1,3,4-тіадіазину сприяли інгібуванню набряку (91 %), перевершивши ефективність ібупрофену (82 %), а також знизили рівень ключових запальних біомаркерів. Антиоксидантні властивості бромованих похідних [1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину виражені особливо, максимальна активність зафіксована при концентрації 150 мкг/мл. Ці результати свідчать про широкий терапевтичний потенціал похідних 1,2,4-тріазолів, що робить їх перспективними кандидатами для розробки нових лікарських засобів для лікування пацієнтів з онкологічними, інфекційними, запальними та нейродегенеративними захворюваннями, а також для профілактики оксидативного стресу.

Висновки. Похідні 1,2,4-тріазолів характеризуються широким спектром біологічної активності: протигрибковою, протимікробною, протираковою, антибактеріальною, протисудомною, протизапальною та антиоксидантною. Це свідчить про їхній потенціал як універсальних засобів для лікування різних захворювань.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, біологічна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 197-205

Derivatives of 1,2,4-triazoles attract considerable attention in modern chemistry due to their diverse biological properties and potential for medical use [1,2]. These compounds have proven to be effective in treating various diseases, such as cancer, infectious diseases, inflammatory processes, and diseases of the cardiovascular system. Current research highlights their antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, and cytostatic activity, making them promising candidates for the development of new drugs [3,4]. In addition, most representatives of this class are low-toxic or practically non-toxic substances, which is also their significant advantage [5,6]. A successful example of this is Thiotriazoline, which is known for its antioxidant, hepatoprotective, and cardioprotective properties. It is widely used in medicine for the treatment of liver diseases, cardiovascular disorders, and conditions associated with oxidative stress.

Due to the variety of synthetic approaches and the ability to modify the structure of 1,2,4-triazoles [7,8], an objective assessment of their biological activity is crucial for the development of effective drugs. The literature review will not only analyze the results already achieved, but also point out knowledge gaps that require further study.

The literature review on current trends in the study of the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives is important for systematizing existing knowledge and identifying directions for further research. Currently, there are numerous publications describing new synthetic methods, mechanisms of action, and clinical trials of triazole derivatives, but it is necessary to summarize these data and identify key trends in this area [9,10].

Therefore, the study of current trends in this area is an important contribution to pharmaceutical science, which will contribute to the development of new therapeutic strategies.

Aim

The aim of the work is to summarize recent scientific advances in the study of 1,2,4-triazole derivatives, particularly their antitumor, antimicrobial, anti-inflammatory, anticonvulsant, and antioxidant activity, to substantiate their potential as multifunctional therapeutic agents in modern medicine.

The review aims to identify major research trends, identify knowledge gaps, and formulate recommendations for further experimental studies to develop new therapeutics based on these compounds.

Materials and methods

The study employed the following methods: analytical, information search, descriptive, and generalization. The sources of materials included data from domestic information and scientific databases, as well as scientometric platforms such as Scopus, Web of Science, and PubMed over the past five years. The literature search was conducted using the following selection criteria: peer-reviewed publications investigating the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives. Articles were screened based on titles, abstracts, and keywords, with additional filters applied for publication year, full-text availability, and study type.

Results

Today, the search for antitumor agents is due to the growing prevalence of cancer worldwide [11,12]. Traditional treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, are often accompanied by serious side effects and tumor resistance to therapy. Therefore, there is an urgent need to develop new drugs that can provide more effective treatment with minimal side effects.

A joint group of Chinese and Indian scientists [13] synthesized and investigated a series of six new hybrids of 1,2,4-triazole and the aromatic fragment of benzisoxazole. The compounds were subsequently studied for antitumor activity, namely against MCF-7 cells (breast cancer cells). To evaluate the antitumor activity of derivatives, the Alamar Blue assay method was used on a well-characterized MCF-7 cell line, which is widely used in scientific research. The compounds were tested in various concentrations up to 100 microns for 72 hours. Of the six compounds, 5-((4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-4-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (*Fig. 1*) demonstrated a high activity against the studied cells. To confirm and explain the obtained results, the Density functional theory method and molecular

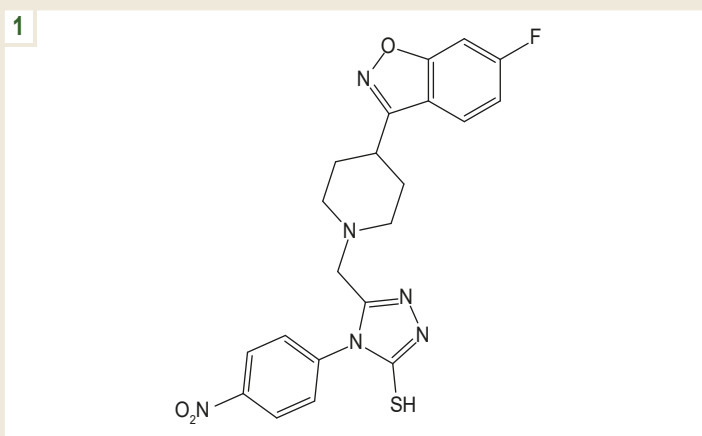


Fig. 1. 5-((4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-4-(4-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.

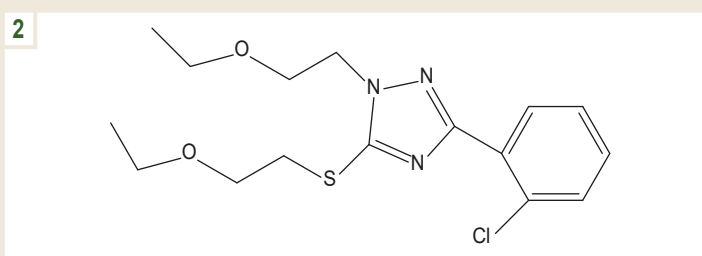


Fig. 2. Derivatives containing 5-(2-chlorophenyl)-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione.

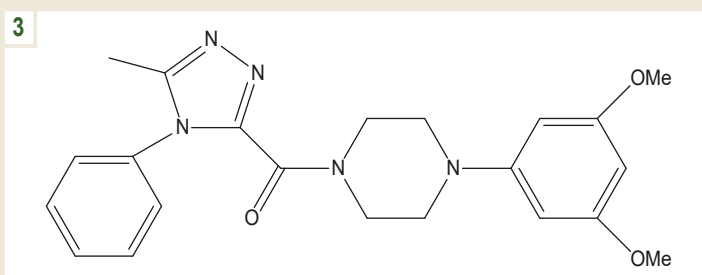


Fig. 3. (4-(3,5-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methanone.

docking were also used. They showed that this molecule is characterized by a small energy gap value, which indicates its high reactivity.

For the same purpose, M. R. Aouad, H. M. Al-Mohammad et al. invented a convenient and efficient regioselective synthesis of a series of S- and S,N-bis-acyclonucleoside derivatives containing 5-(2-chlorophenyl)-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thion, as well as direct synthesis of triazolothiazines (Fig. 2) [14]. Scientists analyzed the obtained compounds for cytotoxicity against three types of human liver cancer cells (Hep G2, MCF-7, HCT116). To obtain detailed data on the mechanism of action, EGFR analysis and tubulin inhibition analysis were performed for the most active compounds. According to the results, it was found that some of the obtained substances exhibit a significant anti-cancer effect.

A group of scientists [15] synthesized several 5-methyl-4-aryl-3-(4-arylpiperazine-1-carbonyl)-4H-1,2,4-triazoles and studied their antiproliferative and inhibitory effects on tubulin

polymerization. According to the results of the study, it became known that some compounds of the series showed moderate activity *in vitro* against three cancer cell lines SGC-7901, A549 and HeLa. The compound (4-(3,5-dimethoxyphenyl)piperazine-1-yl)(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methanone (Fig. 3) found the highest efficacy against three cancer cell lines).

Around the world, many new strains of microorganisms have recently been discovered that show resistance to antimicrobial agents, which poses a serious threat to health. Improving existing and creating new effective synthetic drugs against microbes and fungi is one of the priorities of the modern pharmaceutical industry. For this purpose, derivatives of 1,2,4-triazoles are actively studied [16,17].

Scientists have obtained a series of new “1,2,4-triazole-norfloxacin” hybrids (Fig. 4). The resulting compounds showed higher antibacterial activity compared to norfloxacin against both Gram-positive and Gram-negative bacteria [18]. It was

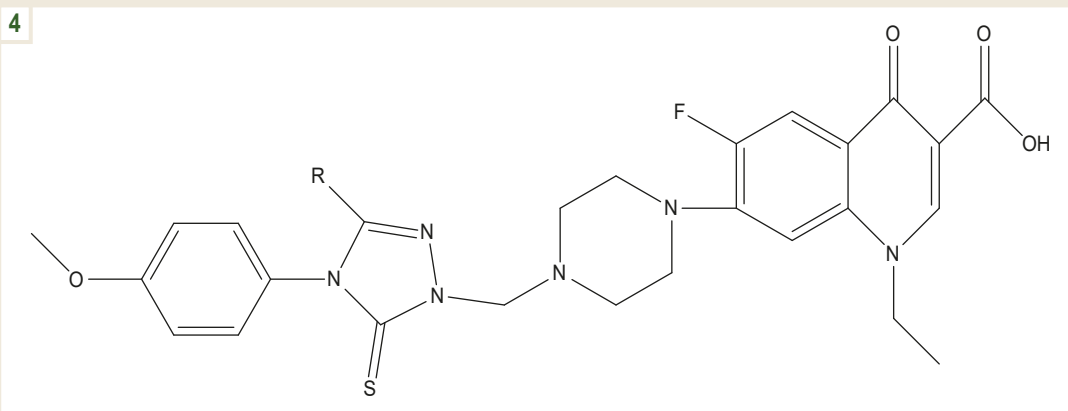


Fig. 4. New "1,2,4-triazole-norfloxacin" hybrids.

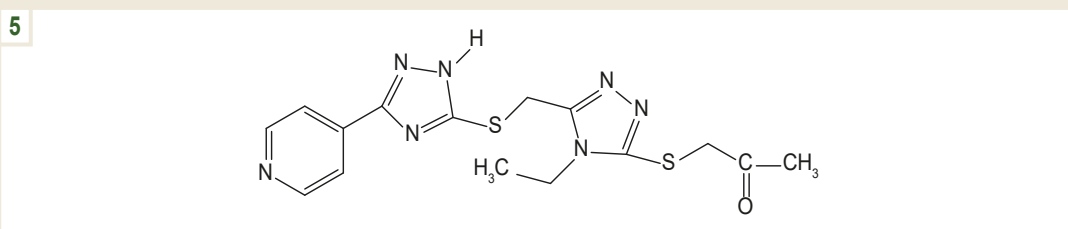


Fig. 5. 1-((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)propan-2-one.

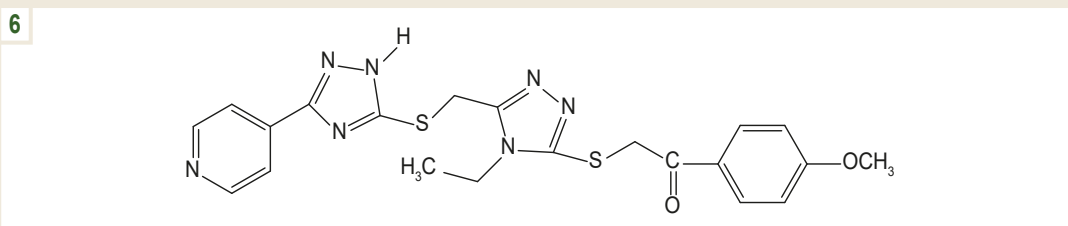


Fig. 6. 1-(4-Methoxyphenyl)-2-((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanone.

found that hemolysis is not observed at a concentration of 64 micrograms/ml, which indicates good biocompatibility of the molecules. According to the results of molecular docking, the lowest binding energy varies from 9.4 kcal/mol to 9.7 kcal/mol.

Scientists of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University [19] obtained and investigated several new S-substituted 1,2,4-triazole-3-thiols from 2-aryl-2-oxoethane-1-yl substitute. Further research focused on their antibacterial and antifungal activity. Strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Candida albicans* ATCC 885-653 were used as test cultures. Activity was evaluated by the method of double serial dilutions in a liquid nutrient medium, which was optimal for the growth of the studied cultures, at a concentration of 106 cells/ml. The minimum inhibitory concentration was determined by the absence of visible growth *in vitro* at the lowest concentration of the test sample. The highest activity was demonstrated by compounds 1-((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)propan-2-one and

1-(4-methoxyphenyl)-2-((4-ethyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanone (Fig. 5, 6). The results show that these substances are promising for further research.

The search for new synthetic compounds with anticonvulsant activity remains an important direction in modern pharmaceutical science. Among the reasons for this are the high level of resistance to traditional anticonvulsants, significant side effects of existing drugs, and the need for therapies that could be more effective in treating various forms of epilepsy [20,21]. Research of new molecules can not only expand the arsenal of therapeutics, but also understand the mechanisms of convulsive seizures, which can contribute to the creation of targeted and personalized treatment strategies.

A team of Indian scientists [22] obtained new derivatives of 4-amino-4H-1,2,4-triazole using various arylaldehydes and ketones (Fig. 7). The resulting compounds were tested for anticonvulsant activity and their neurotoxicity *in vivo*. Two compounds from a number of those obtained showed better results compared to the control agent phenytoin. The direct structure-action relationship was studied, in one case

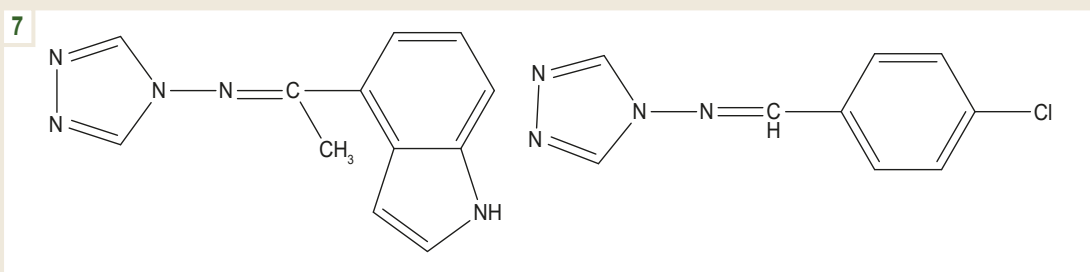


Fig. 7. Derivatives of 4-amino-4H-1,2,4-triazole.

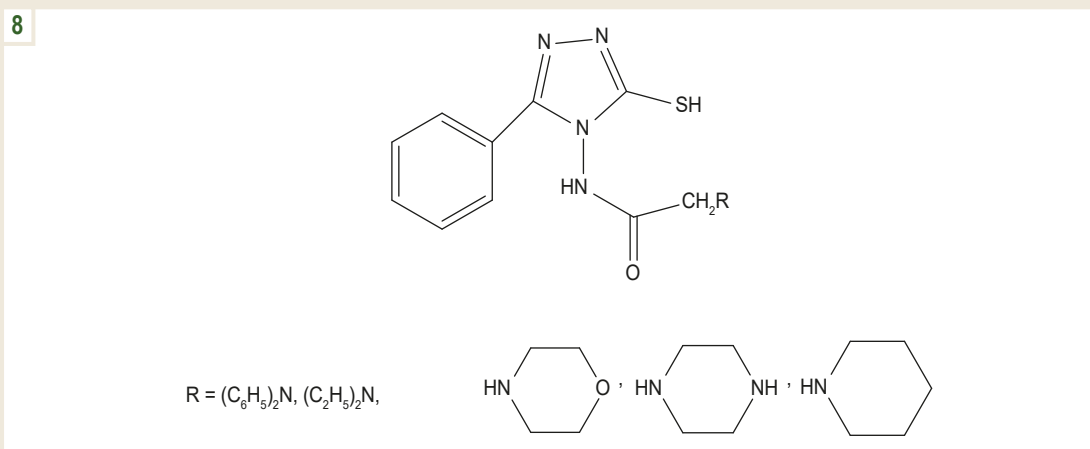


Fig. 8. 5-Aryl-4-(chloroacetyl-amino)-3-mercapto-1,2,4-triazole.

due to the existing electron – acceptor group of halogens, in the second – heterocyclic aromatic indole. Thus, it was found that the nature of functional groups is crucial for anticonvulsant activity.

Another team of Indian scientists, Rupshee Jain et al. [23], used organic synthesis methods to obtain several derivatives of 5-aryl-4-(chloroacetyl-amino)-3-mercapto-1,2,4-triazole (Fig. 8). For detailed study and analysis, the researchers used methods for predicting pharmacologic activity, the *in silico* molecular docking method, and experimental *in vivo* models: maximum electric shock-induced seizures (MES) and pentylenetetrazole-induced seizures (scPTZ). Phenytoin and carbamazepine were used as standard drugs to assess the anticonvulsant activity of synthesized compounds. Molecular docking was performed to evaluate binding affinities to the GABA receptor and qualitatively substantiate their anticonvulsant activity. Molecular dynamics modeling revealed the structural stability of the GABA_A ligand complex in a dissolved medium. Among the synthesized compounds, thiazole and 1,2,4-triazole derivatives showed high results. These compounds may even be considered potential therapeutic candidates in preclinical and clinical trials as effective antiepileptic drugs.

Inflammation is an important process that significantly affects the development of many diseases, in particular autoimmune disorders, cardiovascular diseases and cancer. Studying the mechanisms of inflammation helps to create effective treatment strategies that aim to reduce the inflammatory

response [24,25]. Most nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the synthesis of inflammatory mediators, in particular arachidonic acid metabolites, by inhibiting cyclooxygenase activity. However, there is another pathway – lipoxygenase, which involves the sequential interaction of different subtypes of lipoxygenases. As a result, various subtypes of leukotrienes and lipoxins are formed from arachidonate.

Shahid W. et al. actively studied the inhibitory activity of newly synthesized S-alkyl/aralkyl derivatives of 2-(4-ethyl/phenyl-5-(1-phenylcarbamoylpiperidine)-4H-1,2,4-triazole-3-yl-thio)ester against lipoxygenase (Fig. 9) [26]. In the course of the work, a number of methods were applied, in particular *in vitro*, *in silico*, MTT analysis and flow cytometry, which gave interesting results. For some compounds, strong inhibitory properties were found against the human enzymes 15-sLOX and 5-LOX human (5-hLOX), and they also showed maximum cell viability of lymphocytes and effects on cells in the late apoptosis stage. Based on the obtained data, work was continued on the search for an active anti-inflammatory agent.

Neelakanth M. Jeedi et al. [27] conducted a few interesting studies on the analgesic and anti-inflammatory activity of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives (Fig. 10). The anti-inflammatory properties were tested with carrageenan and formalin-induced rat paw edema, and the twists caused by acetic acid were also investigated. Peripheral and central analgesic effects were evaluated using the hot plate method. Diclofenac and pentazocine were used as comparison tools. The compound (5-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-1,2,4-tri-

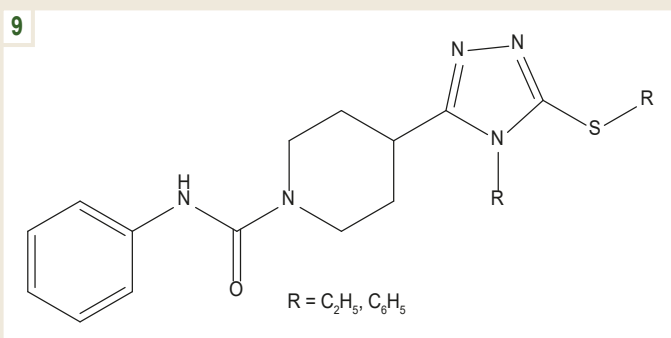


Fig. 9. N-ethyl/phenyl-3,5-disubstituted triazoles.

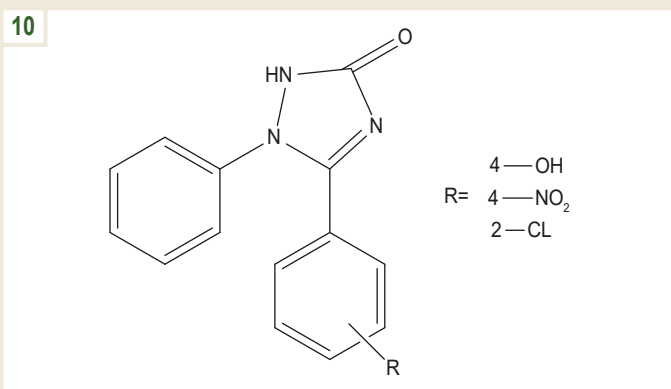


Fig. 10. Derivatives of 1,2,4-triazole.

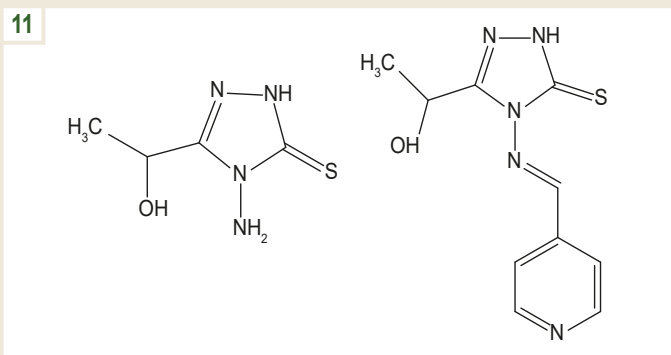


Fig. 11. Compounds (S)-1-(4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)ethanol and (S)-1-(6-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-3-yl)ethanol.

azole-3-(2*H*)-one demonstrated strong analgesic and anti-inflammatory activity in nociceptive and inflammatory models. This effect is due to a decrease in the sensitivity of nociceptors and blocking potential-dependent ion channels. It was noted that the studied compound significantly reduces the level of inflammatory biomarkers and reduces the formation of edema caused by formalin, by inhibiting the level of neuropeptides, histamine and proteinoids.

Pakistani scientists T. Azim et al. [22] approached the study of anti-inflammatory activity in their synthesized derivatives of 1,2,4-triazole with a fragment of 1,3,4-thiadiazine (Fig. 11) by determining anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. Swiss albino mice and Wistar rats of both sexes were used for this purpose. Anti-inflammatory studies were evaluated on an animal model of acute inflam-

matory pain using the carrageenan paw edema model and the egg albumin-induced paw edema method. These models initiate two-phase release of inflammatory mediators. The antinociceptive activity of the synthesized compounds was also studied in several models: under the action of acetic acid (snag reflex), a model of heat-induced nociception, and formalin. The antipyretic activity of the compounds was evaluated by modeling hyperpyrexia in animals using yeast. The comparison drug in all cases was ibuprofen. According to the results, it was found that the studied compounds exhibit significant anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. It was found that the maximum edema inhibition for the compound (S)-1-(4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)ethanol is 91 %, compared with the reference drug ibuprofen 82 %, while (S)-1-(6-phenyl-7*H*-[1,2,4]

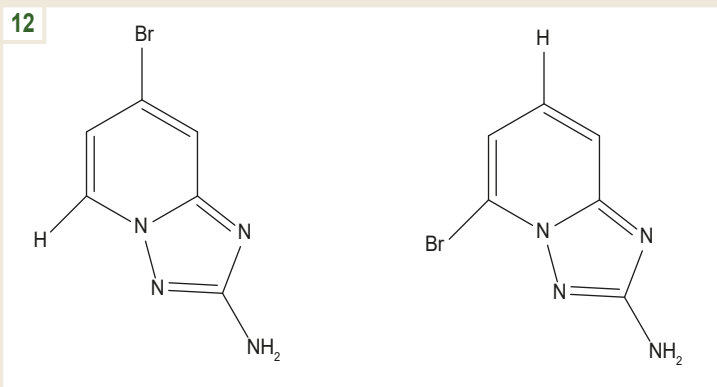


Fig. 12. Derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine: 7-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-2-amine and 5-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-2-amine.

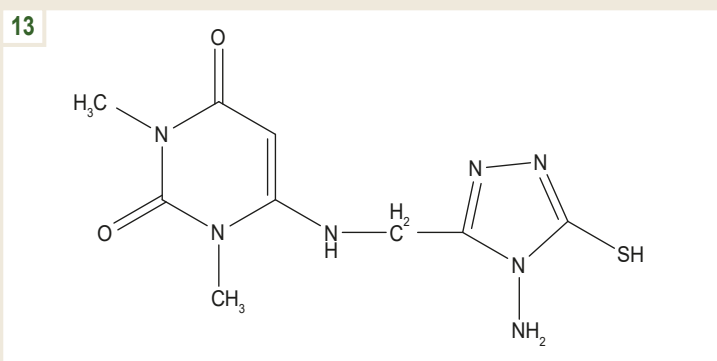


Fig. 13. 6-(((4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)amino)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.

triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-3-yl)ethanol showed equipotential results than ibuprofen 81 %.

A considerable amount of literature data indicates significant antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives [28,29].

For example, a group of domestic researchers studied the antioxidant activity of a series of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives. Which were obtained through the cyclization of intermediate products from the interaction of 2-aminopyridines and ethyl isothiocyanate carbonate [30]. The antioxidant activity of the substances was determined by inhibiting epinephrine oxidation under artificial oxidative stress *in vitro*. The intensity of free radical lipid oxidation was estimated spectrophotometrically by the formation of TBC-active products. Among the studied objects, the highest activity was found for 7-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-2-amine and 5-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-2-amine (Fig. 12). Based on the research results, interesting structure-action dependencies have been established.

AL-Tamimi M. B. et al. synthesized heterocyclic derivatives containing fragments of 6-amino-1,3-methyluracilum and 1,2,4-triazole [31]. The antioxidant activity of the stable free radical DPPH was also studied for the obtained compounds. The synthesized compounds were determined at three different concentrations of 50, 100, and 150 micrograms/ml. The total antioxidant capacity was evaluated using the phosphomolybdenum method. This method is based on the reduction of colorless Mo (VI) to blue Mo (V)

and the subsequent formation of green molybdenum phosphate (V). In both cases, ascorbic acid was used as a control. Quite positive results were obtained for all the synthesized compounds. But the highest activity was observed for 6-(((4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)amino)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (Fig. 13). It has also been proven that the effectiveness decreases with a decrease in concentration, so the best result was observed at a concentration of 150 mcg/ml.

Discussion

The obtained results indicate a significant influence of the chemical structure of 1,2,4-triazole derivatives on their biological activity, particularly their antitumor, anticonvulsant, antioxidant, antibacterial, and antifungal effects. Analysis revealed that the presence of electron-donating or electron-withdrawing substituents in the aromatic core significantly enhances the antitumor activity of the compounds.

The most promising among the studied compounds was 5-((4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-4-(4-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, which showed high activity against MCF-7 cells. DFT and molecular docking methods established a low energy gap, indicating its high reactivity. Studies of S- and S,N-bis-acylated nucleoside derivatives demonstrated that certain compounds exhibit significant cytotoxicity against Hep G2, MCF-7, and HCT116 liver cancer cells. Their mechanism of action is associated

with EGFR inhibition and tubulin polymerization suppression. Among a series of 5-methyl-4-aryl-3-(4-arylpiperazin-1-carbonyl)-4*H*-1,2,4-triazoles, the most potent antiproliferative activity was demonstrated by (4-(3,5-dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)(5-methyl-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methanone, which effectively inhibited tubulin polymerization and showed activity against SGC-7901, A549, and HeLa cancer cell lines.

In studies on the anticonvulsant activity of 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole derivatives, it was found that the presence of electron-withdrawing groups, such as halogens, and heterocyclic aromatic fragments (e. g., indole) significantly enhances their effectiveness. Two compounds from this series outperformed the standard drug phenytoin, emphasizing the importance of structural features for pharmacological properties.

Investigations of 5-aryl-4-(chloroacetyl-amino)-3-mercaptop-1,2,4-triazole derivatives revealed their high anticonvulsant activity, as confirmed by molecular docking and molecular dynamics simulations. These compounds effectively interacted with the GABA-A receptor, explaining their mechanism of action. These findings suggest that these compounds are promising candidates for further studies as antiepileptic drugs.

The antioxidant activity of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives and other heterocyclic compounds also depends on their chemical structure. The highest activity was observed in 7-bromo- and 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridines, highlighting the importance of specific substituents in enhancing the antioxidant effect. The optimal concentration for achieving maximum activity was 150 µg/mL, indicating the need for precise dosage selection.

In studies of the antibacterial activity of “1,2,4-triazole-norfloxacin” hybrid compounds, it was found that they surpassed norfloxacin in effectiveness against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Molecular docking confirmed their optimal interaction with biological targets, with binding energies ranging from 9.4 kcal/mol to 9.7 kcal/mol. Additionally, the compounds did not induce hemolysis at a concentration of 64 µg/mL, demonstrating their good biocompatibility.

The antifungal and antibacterial activity of S-substituted 1,2,4-triazole-3-thiols also depended on the structure of the substituents. The most active compounds contained pyridine fragments and triazole rings, confirming the importance of these structural elements in enhancing biological activity.

Thus, the obtained results confirm that the chemical structure of 1,2,4-triazole derivatives plays a crucial role in determining their pharmacological properties. Optimization of molecular structures enables achieving high efficacy in combating various diseases, opening new prospects for the development of effective drugs.

Conclusions

1. Several structure-activity relationships have been established based on the analyzed literature sources.

2. It has been proven that 1,2,4-triazole derivatives exhibit a broad spectrum of biological activity, including antifungal,

antimicrobial, anticancer, antibacterial, anticonvulsant, anti-inflammatory, and antioxidant effects.

3. Their potential as universal agents for the treatment of various diseases has been identified.

Prospects for further research. Due to their versatility, triazole derivatives can become the basis for the development of new drugs that can fight antibiotic resistance and infectious diseases, as well as provide support in the treatment of cancer.

Funding

The study was conducted without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-7574-4093

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

ORCID ID: 0000-0001-9074-6911

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

ORCID ID: 0000-0001-7401-9458

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

ORCID ID: 0000-0001-7510-6684

Відомості про авторів:

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

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

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

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



Ivan Bilal (Іван Білай)

belay250455@gmail.com

References

- Karpun Y, Parchenko V, Fotina T, Demianenko D, Fotin A, Nahorny V, et al. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones. *Pharmacia*. 2021;68(4):797-804. doi: 10.3897/pharmacia.68.e65761
- Karpun EO, Parchenko VV. [Synthesis, physicochemical properties and antiperoxidic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2020;75(6):56-64. Ukrainian. doi: 10.32352/0367-3057.6.20.06
- Pagniez F, Lebouvier N, Na YM, Ourliac-Garnier I, Picot C, Le Borgne M, et al. Biological exploration of a novel 1,2,4-triazole-indole hybrid molecule as antifungal agent. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020;35(1):398-403. doi: 10.1080/14756366.2019.1705292
- Kryvenko BI, Kolesnyk MY, Belenichev IF, Kucherenko LI, Mazur IA, Yadvolskyi OE, et al. [Thiotriazolin in improving the effectiveness and safety of complex treatment of Covid-19]. *Novyny medytsyny ta*

- farmatsiyi v Ukraini. 2022;(2):6-10. Ukrainian. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/16926>
5. Khilkovets AV, Bilai IM. Study of acute toxicity of new thiophene-containing derivatives of 1,2,4-triazole. Zaporozhye medical journal. 2023;25(1):46-9. doi: [10.14739/2310-1210.2023.1.266318](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.266318)
 6. Kalchenko VV, Shcherbyna RO. [Computer prediction of toxicity of new S-alkyl derivatives of 1,2,4-triazole]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):253-6. doi: [10.14739/2409-2932.2024.3.312927](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.312927)
 7. Samvelyan MA, Ghochikyan TV, Yeganyan TH, Sarfraz M, Jakob C. Synthesis and study of the nematocidal activity of 1,2,4-triazolo-1,2,4-triazoles. Proceedings of the YSU B: Chemical and Biological Sciences. 2020;54(1):3-11. doi: [10.46991/PY-SU:B/2020.54.1.003](https://doi.org/10.46991/PY-SU:B/2020.54.1.003)
 8. Shoman M, Soltan O, Nagaoka K, Abdel-aziz S, Narumi A, Konno H, et al. Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel 1,5-diarylpyrazole carboxamide derivatives as antiproliferative agents. J Adv Biomed Pharm Sci. 2021;4(3):152-9.
 9. Gupta O, Pradhan T, Chawla G. An updated review on diverse range of biological activities of 1,2,4-triazole derivatives: Insight into structure activity relationship. J Mol Struct. 2023;1274(Part 2):134487. doi: [10.1016/j.molstruc.2022.134487](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134487)
 10. Liao L, Jiang C, Chen J, Shi J, Li X, Wang Y, et al. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potential neuroprotectant against ischemic brain injury. Eur J Med Chem. 2020;190:112114. doi: [10.1016/j.ejmech.2020.112114](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112114)
 11. Slaihim MM, Al-Suede FS, Khairuddean M, Sultan SB, Nazari M, Ahamed MB, et al. Antitumor activity and synthesis of new derivatives with fused ring system of 1,2,4-triazole scaffold and their characterization. J Mol Struct. 2023;1289:135834. doi: [10.1016/j.molstruc.2023.135834](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135834)
 12. Alam MM. 1,2,3-Triazole hybrids as anticancer agents: A review. Arch Pharm (Weinheim). 2022 Jan;355(1):e2100158. doi: [10.1002/ardp.202100158](https://doi.org/10.1002/ardp.202100158)
 13. Dwarakanath D, Kulal A, Basappa B, Xi Z, Pandey V, Bharath Br, et al. Synthesis, computational studies and evaluation of benzisoxazole tethered 1,2,4-triazoles as anticancer and antimicrobial agents. J Mol Struct. 2024;1308:138070. doi: [10.1016/j.molstruc.2024.138070](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138070)
 14. Aouad MR, Al-Mohammadi HM, Al-Blewi FF, Ihmaid S, Elbadawy HM, Althagfan SS, et al. Introducing of acyclonucleoside analogues tethered 1,2,4-triazole as anticancer agents with dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors. Bioorg Chem. 2020;94:103446. doi: [10.1016/j.bioorg.2019.103446](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103446)
 15. Wang C, Li Y, Liu T, Wang Z, Zhang Y, Bao K, et al. Design, synthesis and evaluation of antiproliferative and antitubulin activities of 5-methyl-4-aryl-3-(4-arylpiperazine-1-carbonyl)-4H-1,2,4-triazoles. Bioorg Chem. 2020;104:103909. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.103909](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103909)
 16. Strzelecka M, Świątek P. 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3):224. doi: [10.3390/ph14030224](https://doi.org/10.3390/ph14030224)
 17. Al-Sa'doni HH, Delmani F-A, Al Balushi AM, Al-Ahmad AH, Alsawakhneh SO, Al-Soud YA. Synthesis and antibacterial activity of some new 1,2,4-triazole derivatives bearing carbohydrazide moiety. Eur J Chem. 2020;11(2):113-9. doi: [10.5155/eurjchem.11.2.113-119.1968](https://doi.org/10.5155/eurjchem.11.2.113-119.1968)
 18. Yang P, Luo JB, Wang ZZ, Zhang LL, Feng J, Xie XB, et al. Synthesis, molecular docking, and evaluation of antibacterial activity of 1,2,4-triazole-norfloxacin hybrids. Bioorg Chem. 2021;115:105270. doi: [10.1016/j.bioorg.2021.105270](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105270)
 19. Karpun Y, Polishchuk N. Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021;(3):64-9. doi: [10.15587/2519-4852.2021.235976](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235976)
 20. Ghosh S, Sinha JK, Ghosh S, Sharma H, Bhaskar R, Narayanan KB. A Comprehensive Review of Emerging Trends and Innovative Therapies in Epilepsy Management. Brain Sci. 2023;13(9):1305. doi: [10.3390/brainsci13091305](https://doi.org/10.3390/brainsci13091305)
 21. Spanoghe J, Larsen LE, Craey E, Manzella S, Van Dycke A, Boon P, et al. The Signaling Pathways Involved in the Anticonvulsive Effects of the Adenosine A1 Receptor. Int J Mol Sci. 2020;22(1):320. doi: [10.3390/ijms22010320](https://doi.org/10.3390/ijms22010320)
 22. Jain R, Prabitha P, Kashaw SK, Jain V, Kohli DV. Design, synthesis, in silico studies, and pharmacological evaluation of 5-aryl-4-(chloroacetyl-amino)-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives as anticonvulsant agents. Int J Appl Pharm. 2024;16(6):190-200. doi: [10.22159/ijap.2024v16i6.52379](https://doi.org/10.22159/ijap.2024v16i6.52379)
 23. Lingappa M, Guruswamy V, Bantal V. Synthesis and characterization of 4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives: Anticonvulsant activity. Curr Chem Lett. 2021;9:33-42. doi: [10.5267/j.ccl.2020.7.002](https://doi.org/10.5267/j.ccl.2020.7.002)
 24. Krasovska NI, Kopteva SD, Posudilievskaya OR, Kyrilakha SV, Okovytyy SI, et al. Methods of synthesis of quinazolines and their condensed analogues – potential anti-inflammatory agents (review). Journal of Chemistry and Technologies. 2023;31(2):385-410. doi: [10.15421/jchemtech.v31i2.280199](https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i2.280199)
 25. Sharma S, Kumar D, Singh G, Monga V, Kumar B. Recent advancements in the development of heterocyclic anti-inflammatory agents. Eur J Med Chem. 2020 Aug 15;200:112438. doi: [10.1016/j.ejmech.2020.112438](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112438)
 26. Shahid W, Ashraf M, Saleem M, Bashir B, Muzaffar S, Ali M, et al. Exploring phenylcarbamoylazinan-1,2,4-triazole thioethers as lipoxigenase inhibitors supported with in vitro, in silico and cytotoxic studies. Bioorg Chem. 2021;115:105261. doi: [10.1016/j.bioorg.2021.105261](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105261)
 27. Jeedi NM, Bajji S, Ronad PM, Nimbal SK, Patil SB. Analgesic and anti-inflammatory investigation of 1,2,4-triazole derivatives in rats. J Med Pharm Allied Sci. 2023;12(3):5850-8. doi: [10.55522/jmpas.V12I3.4666](https://doi.org/10.55522/jmpas.V12I3.4666)
 28. Pachuta-Stec A. Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole and its Derivatives: A Mini-Review. Mini Rev Med Chem. 2022;22(7):1081-94. doi: [10.2174/1389557521666210401091802](https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802)
 29. Fouad M. Design, synthesis, and antioxidant activity screening of some new thiazole and pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazole derivatives. ChemRxiv. 2023. doi: [10.26434/chemrxiv-2023-557bw](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-557bw)
 30. Smolsky O, Makei O, Yanchenko V, Poletai V. Synthesis and preclinical study of antioxidant activity of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives. BHT: Biota, Human, Technology. 2022;2:129-41. Available from: <http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/handle/123456789/9456>
 31. AL-Tamimi MB, Al-Majidi SM. Synthesis, identification of some new 1,2,4-triazole derivatives from 6-amino-1,3-dimethyluracil and evaluation of their molecular docking, Anti-oxidant and experimental. Int J Health Sci. 2020;6(6):7185-203. doi: [10.53730/ijhs.v6nS6.12019](https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS6.12019)



Актуальність створення нового комбінованого лікарського засобу для лікування когнітивних порушень

Л. І. Кучеренко^{ID A,D,E,F}, В. Г. Слободяник^{ID A,B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Когнітивні порушення – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини, оскільки їхня поширеність неухильно зростає в усьому світі. Ця тенденція зумовлена низкою глобальних факторів, зокрема старінням населення, урбанізацією, поширенням хронічних захворювань, а також впливом пандемії COVID-19. Особливу роль у поширенні когнітивних розладів відіграють стресові та соціальні фактори, що останніми роками значно посилили свій вплив на населення. В Україні проблема когнітивних порушень стала нагальною внаслідок соціально-економічних викликів і наслідків військової агресії російської федерації. Постійний стрес, втрати близьких, вимушене переміщення та загальне відчуття небезпеки істотно впливають на когнітивні функції: пам'ять, концентрацію уваги та здатність до планування. Розуміння основних механізмів розвитку когнітивних порушень є ключовим для розроблення ефективних терапевтичних підходів. У сучасних дослідженнях показано: ключовими патогенетичними факторами є нейродегенерація, судинні розлади, метаболічна дисфункція та вплив хронічного стресу. Це підкреслює необхідність створення нових комбінованих препаратів, що могли б комплексно впливати на кілька патогенетичних ланок.

Мета роботи – аналіз і систематизація сучасних даних про механізми розвитку когнітивних порушень, а також визначення перспективних напрямів для розроблення нових лікарських препаратів, що призначені для відновлення та підтримки когнітивних функцій.

Матеріали і методи. Як матеріал для дослідження використано дані з джерел фахової літератури, включених до міжнародних бібліографічних баз (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts). Застосовано методи системного аналізу, інформаційного пошуку. Під час роботи використано бібліосемантичний підхід для аналізу зв'язку між ключовими темами та напрямками досліджень, а також методи описового й узагальненого аналізу для формування висновків про стан і перспективні напрями розроблення препаратів для лікування когнітивних порушень.

Результати. Істотне збільшення кількості випадків когнітивних порушень у світі й Україні пов'язане з глобальними факторами старіння населення, стресовими чинниками та нейродегенеративними захворюваннями. В Україні ця проблема посилюється соціально-економічними умовами та наслідками збройної агресії. Встановлено ключові механізми когнітивних порушень, включаючи нейродегенерацію, судинні розлади та метаболічну дисфункцію. На основі цих даних визначено перспективність розроблення комбінованого лікарського засобу, що містить натрій сукцинат і диметиламіноетанол, для ефективного впливу на патогенетичні механізми, для покращення нейропротекції та підтримки когнітивних функцій.

Висновки. У результаті огляду наукової літератури підтверджено актуальність досліджень щодо причин когнітивних розладів. У низці наукових праць акцентовано на важливості пошуку ефективніших підходів до відновлення когнітивних функцій, що підкреслює високий потенціал розроблення нових терапевтичних засобів. Це доводить перспективність створення комбінованих препаратів, які могли б впливати на кілька ключових механізмів, що спричиняють розвиток когнітивних порушень.

Ключові слова: когнітивні функції, когнітивні порушення, комбінований препарат, натрію сукцинат, диметиламіноетанол.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 206-214

The relevance of creating a new combination drug for the treatment of cognitive disorders

L. I. Kucherenko, V. H. Slobodanyk

Cognitive impairment is one of the most pressing problems of modern medicine, as its prevalence is steadily increasing worldwide. This trend is due to several global factors, including population aging, urbanization, the spread of chronic diseases, as well as the impact of the COVID-19 pandemic. Stress and social factors play a special role in the growth of cognitive disorders, which in recent years have significantly increased their impact on the population. In Ukraine, the problem of cognitive disorders has become even more acute due to socio-economic challenges and the consequences of the military aggression of the Russian Federation. Constant stress, loss of loved ones, forced displacement and a general sense of danger significantly affect cognitive functions, such as memory, concentration and planning ability. Understanding the basic mechanisms of the development of cognitive disorders is key to developing effective therapeutic

ARTICLE INFO



UDC 615.31-025.14:616.89-008.45/.47-085]-043.83-047.24
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.316091

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):206-214

Keywords: cognitive functions, cognitive disorders, combination drug, sodium succinate, dimethylaminoethanol.

Received: 25.11.2024 // Revised: 08.01.2025 // Accepted: 28.01.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

approaches. Current research demonstrates that key pathogenetic factors include neurodegeneration, vascular disorders, metabolic dysfunction, and the effects of chronic stress. This emphasizes the need to develop new combination drugs that could comprehensively affect several pathogenetic links.

Aim. Analysis and systematization of current data on the mechanisms of development of cognitive disorders, as well as determination, based on the results of the analysis, of the most promising directions for the development of new drugs aimed at restoring and supporting cognitive functions.

Materials and methods. Data from sources of professional literature presented in international bibliographic databases (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts) were used as the object of research. Methods of system analysis and information search were used. In the process of work, a bibliosemantic approach was used to analyze the relationship between key topics and research areas, as well as descriptive and generalized analysis methods to form conclusions about the current state and promising directions for the development of drugs for the treatment of cognitive disorders.

Results. Trend analysis showed a significant increase in cases of cognitive disorders both in the world and in Ukraine, which is associated with global factors of population aging, stress factors and neurodegenerative diseases. In Ukraine, this problem is exacerbated by socio-economic conditions and the consequences of armed aggression. Key mechanisms of cognitive disorders have been established, including neurodegeneration, vascular disorders and metabolic dysfunction. Based on these data, the prospects for the development of a new combined drug containing sodium succinate and dimethylaminoethanol for an effective impact on pathogenetic mechanisms, improving neuroprotection and supporting cognitive functions have been determined.

Conclusions. The review of current scientific literature devoted to the study of the causes of cognitive disorders reflects the current state of research in this area. A few scientific works emphasize the importance of finding more effective approaches to restoring cognitive functions, which emphasizes the high potential for the development of new therapeutic agents. This proves the promise of creating combination drugs that could affect several key mechanisms contributing to the development of cognitive disorders.

Keywords: cognitive functions, cognitive disorders, combination drug, sodium succinate, dimethylaminoethanol.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):206-214

Когнітивні функції відіграють фундаментальну роль у забезпеченні життєдіяльності людини, даючи змогу ефективно сприймати, обробляти й використовувати інформацію. До основних складових когнітивної діяльності належать пам'ять, увага, мислення, здатність ухвалювати рішення і вирішувати проблеми. Порушення цих функцій можуть мати різне походження, зокрема можуть бути наслідком нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, Паркінсона), інфекційних уражень центральної нервової системи, нейрозапальних процесів, судинних патологій, травм.

У сучасній науці визначають тенденцію до посилення інтересу до вивчення патофізіологічних механізмів, що лежать в основі когнітивних порушень. Це зумовлено і демографічними змінами (збільшенням тривалості життя та частоти вікових нейродегенеративних хвороб), і новими викликами, як-от пандемією COVID-19. Так, інфекція SARS-CoV-2 мала істотний вплив на центральну нервову систему, спричиняє такі віддалені наслідки, як «мозковий туман», порушення пам'яті, зниження концентрації уваги та інші когнітивні порушення. Останні дослідження свідчать, що COVID-19 може зумовлювати нейрозапальні процеси, оксидативний стрес і гіпоксію, що разом посилюють нейрональні дисфункції [1,2].

В Україні проблема когнітивних порушень набула особливого значення у зв'язку з війною, яка спричиняє хронічний стрес, тривогу, втрату дому та близьких, а також інші соціально-економічні труднощі. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – складна проблема, що може виникнути у 20 % людей, які пережили травматичну подію, навіть без фізичного травмування [3]. ПТСР може зумовлювати широкий спектр наслідків – від емоційних

(депресія, тривога) до когнітивних (порушення уваги, пам'яті, ухвалення рішень).

Бойовий стрес залишає глибокий слід на психічному стані військовослужбовців. Постійне напруження, страх, насильство та непередбачуваність ситуації можуть призвести до різних психологічних розладів: ПТСР, депресії, тривожності, панічних атак і проблем із концентрацією, пам'яттю. Ці розлади можуть значно вплинути на життя військовослужбовця після війни, спричиняючи проблеми у сім'ї, на роботі, в суспільному житті [4]. Тому важливо забезпечити допомогу військовослужбовцям, щоб пом'якшити наслідки бойового стресу та допомогти їм адаптуватися до мирного життя.

З огляду на актуальність проблеми, розвиток інноваційних методів лікування когнітивних порушень є пріоритетним завданням. Перспективним напрямом є створення комбінованих препаратів, що могли б впливати на кілька ключових механізмів патології. Такий підхід сприятиме ефективнішому лікуванню когнітивних порушень, зокрема в умовах сучасних викликів, що стоять перед Україною та світом.

Мета роботи

Аналіз і систематизація сучасних даних про механізми розвитку когнітивних порушень, а також визначення перспективних напрямів для розроблення нових лікарських препаратів, що призначені для відновлення та підтримки когнітивних функцій.

Матеріали і методи дослідження

Як матеріал для дослідження використано дані з джерел фахової літератури, включених до міжнародних бібліо-

графічних баз (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts). Застосовано методи системного аналізу, інформаційного пошуку. Для відбору джерел використовували такі ключові слова та їх комбінації: «cognitive impairment treatment», «combined drug therapy», «neuroprotection», «novel pharmaceutical formulations» тощо. Під час аналізу було враховано як експериментальні, так і клінічні дослідження, що висвітлюють ефективність, безпеку та механізми дії потенційних комбінованих препаратів. Окрему увагу було приділено вивченню натрію сукцинату, його фармакологічних властивостей та потенційного застосування у складі комбінованих лікарських засобів для корекції когнітивних порушень. У результаті відбору в огляд було включено 52 наукові джерела, опубліковані в період з 2015 по 2024 рік. Під час роботи використано бібліосемантичний підхід для аналізу зв'язку між ключовими темами та напрямками досліджень, а також методи описового й узагальненого аналізу для формування висновків про стан і перспективні напрями розроблення препаратів для лікування когнітивних порушень.

Результати

Аналіз наукових публікацій показав, що порушення когнітивних функцій є глобальною проблемою, яка стосується всіх вікових груп і має складні соціальні й економічні наслідки.

Збільшення тривалості життя є важливим досягненням сучасної медицини. Втім виникли нові виклики, пов'язані з віковими змінами та погіршенням здоров'я, зокрема когнітивні порушення. Однією з ключових причин порушень когнітивних функцій у людей похилого віку є нейродегенерація – поступове руйнування нейронів у головному мозку [5]. Хвороба Альцгеймера та інші форми деменції пов'язані з внутрішньонейрональним накопиченням амілоїдних β ($A\beta$) олігомерів, що передують появі амілоїдних бляшок або нейрофібрилярних клубків і є нейротоксичним [6,7]. Крім того, при хворобі Альцгеймера часто реєструють підвищені рівні кортизолу, що негативно впливає на когнітивні функції, посилюючи прогресування захворювання. Показано, що при високому рівні кортизолу процеси відновлення нейронних зв'язків та навчання сповільнюються, і це негативно позначається на пам'яті, здатності до концентрації та вирішення проблем. У пацієнтів із хворобою Альцгеймера це призводить до прискореного погіршення когнітивних функцій [8].

З віком зростає ризик серцево-судинних захворювань, що можуть погіршувати кровопостачання мозку. Інсульти, транзиторні ішемічні атаки та хронічна недостатність мозкового кровообігу також відіграють важливу роль у виникненні когнітивних порушень, оскільки мозок зазнає дефіциту кисню та поживних речовин, необхідних для нормального функціонування нейронів [9].

В Україні у 2023 році кількість інсультів збільшилася на 16 % і становила 132 926 випадків. Внаслідок інсульту виникає каскад патологічних реакцій, що включають некроз та апоптоз нейронів. Загибель клітин супроводжується активацією мікроглії та вивільненням запальних

цитокінів (наприклад, інтерлейкінів і фактора некрозу пухлин- α), що посилює пошкодження тканин і перешкоджає відновленню синаптичних зв'язків [10]. Інсульт спричиняє зниження здатності мозку до нейропластичності, і це негативно позначається на когнітивному відновленні, зокрема в пацієнтів похилого віку. Після інсульту може розвиватися хронічна гіперперфузія в тканинах мозку, посилюючи когнітивні порушення, особливо при пошкодженні білої речовини, що відіграє ключову роль у комунікації між різними відділами мозку [11].

Транзиторні ішемічні атаки характеризуються короткочасним порушенням мозкового кровообігу без стійкої загибелі нейронів. Втім, навіть короткочасні епізоди ішемії можуть викликати мікроструктурні зміни, що впливають на когнітивні функції. Транзиторні ішемічні атаки, що повторюються, можуть призводити до множинних мікроінфарктів і порушення структури білої речовини. Ці мікроструктурні зміни негативно впливають на швидкість обробки інформації, робочу пам'ять та увагу, особливо якщо вони локалізуються в перивентрикулярних і підкіркових зонах [12].

Хронічна недостатність мозкового кровообігу характеризується постійним дефіцитом кисню та глюкози у тканинах мозку, що призводить до поступового пошкодження. Одним з основних механізмів когнітивних порушень при хронічній гіперперфузії є ураження білої речовини, що прогресує та перешкоджає нормальній комунікації між нейронними мережами [13]. Це виявляють за зниженням когнітивних здібностей, зокрема зменшенням швидкості когнітивної обробки, пам'яті та уваги.

Вікові зміни організму пов'язані з накопиченням вільних радикалів і зниженням ефективності антиоксидантної системи захисту. У процесі старіння рівень антиоксидантів: супероксиддисмутази, каталази та глутатіону – знижується, посилюючи оксидативний стрес і збільшуючи імовірність пошкодження клітин, включаючи нейрони [14]. Це може спричинити розвиток нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера та Паркінсона [15,16].

Крім того, метаболічні порушення, зокрема цукровий діабет 2 типу, також істотно впливають на когнітивні функції. Високий рівень глюкози в крові може призвести до пошкодження судин мозку (мікроангіопатії), що погіршує кровопостачання, порушує доставку кисню та поживних речовин до нейронів. Зниження енергетичного метаболізму мозку, зумовлене інсулінорезистентністю та порушенням клітинного метаболізму глюкози, спричиняє дефіцит енергії для підтримки нормальної активності нейронів, призводячи до когнітивних порушень і погіршення пам'яті [17].

Отже, вікові та метаболічні зміни створюють сприятливі умови для окиснювального стресу та запалення, що спричиняє структурні та функціональні зміни в нервовій системі та збільшує ризик нейродегенеративних захворювань.

Цікавим є зв'язок між втратою слуху і зору та підвищеним ризиком зниження когнітивних здібностей

і ризиком розвитку деменції. Причину цього зв'язку не з'ясовано, але дослідники припускають, що це зумовлено поєднанням загальних фізіологічних причин і впливом втрати чутливості на фактори способу життя, що позначаються на когнітивному здоров'ї, включаючи соціальну активність, депресію та фізичну активність [18]. Є відомості про компенсаторний розподіл нейронних ресурсів, що вказує на когнітивну компенсацію, яка може істотно впливати на когнітивне функціонування [19].

Пандемія COVID-19 істотно вплинула на світ у всіх сферах життя – від охорони здоров'я до економіки. Хоча початкова увага була зосереджена на гострій фазі хвороби та її впливі на дихальну систему, з розвитком пандемії стали все частіше фіксувати віддалені наслідки COVID-19, що продовжують впливати на здоров'я тих, хто пережив.

Один із найбільш тривожних аспектів – вплив коронавірусу на когнітивні функції людини [20]. Цей феномен здобув назву тривалий COVID (long COVID). Виявили, що його симптоми можуть включати проблеми з пам'яттю, концентрацією уваги, обробкою інформації та навіть розвиток депресивних чи тривожних станів [21,22]. COVID-19 може призводити до когнітивних порушень через кілька різних механізмів, пов'язаних і з впливом вірусу SARS-CoV-2 на організм загалом, і з його впливом на центральну нервову систему і головний мозок:

1. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 часто визначають гіперцитокінемію – різкий викид цитокінів, що можуть пошкоджувати тканини організму, включаючи мозок [23]. Цитокіни можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр (захисну оболонку між кровоносною системою та мозком) і спричиняти запалення у тканинах мозку, порушуючи нормальну роботу нейронів [24];

2. Тяжкі випадки COVID-19 часто супроводжуються проблемами з диханням, зниженням рівня кисню в крові та порушеннями дихальної функції. Нейрони надзвичайно чутливі до гіпоксії [25]. Тривале кисневе голодування може призвести до пошкодження клітин головного мозку. Навіть у пацієнтів, які не мали виражених дихальних проблем під час гострої фази COVID-19, може виникати легка гіпоксія, що негативно позначається на когнітивних функціях [26];

3. Встановили, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати клітини головного та спинного мозку. Один із можливих шляхів проникнення вірусу до центральної нервової системи – через нюхові нерви [27]. Ураження цих нервів може пояснити втрату нюху в окремих пацієнтів, а також є можливим шляхом для проникнення вірусу в мозок. Хоча докази прямого проникнення вірусу в мозок досі обмежені, є дані, що у деяких пацієнтів виявили сліди вірусу в спинномозковій рідині або тканинах мозку. Інфікування мозку може спричинити запалення, набряк і порушення нормальної функції нейронів;

4. COVID-19 також характеризується підвищеним ризиком тромбоутворення та пошкодженням судин. Це може призвести до мікроінсультів або інших проблем із

кровообігом у мозку, що порушує постачання його клітин киснем і поживними речовинами. Такі зміни можуть викликати когнітивні порушення, особливо у пацієнтів, у яких уже є судинні захворювання, або у людей похилого віку, у яких судини мозку можуть бути менш еластичними і схильними до пошкоджень [28];

5. Істотний вплив мають психологічні фактори, пов'язані з пандемією та захворюванням COVID-19. Тривалий стрес, тривога й депресія, що виникають через хворобу, ізоляцію та невизначеність, негативно впливають на когнітивні функції. Психологічний тиск може посилювати проблеми з концентрацією уваги та пам'яттю [29,30].

Незважаючи на значний розвиток вакцин проти COVID-19 та появу методів лікування, вірус SARS-CoV-2 продовжує циркулювати у світі. Отже, ще багато людей мають ризик зараження, і тому актуальними залишаються питання про віддалені наслідки інфекції для здоров'я. Ба більше, вірус SARS-CoV-2 продовжує мутувати, спричиняючи появу нових штамів. Окремі з них можуть мати більшу здатність до поширення або зумовлювати тяжчий перебіг хвороби. Поява нових мутацій збільшує ймовірність того, що порушення когнітивних функцій можуть виявляти у ще більшій кількості пацієнтів, навіть якщо вони перенесли хворобу в легкій формі.

Останніми роками з'являється все більше доказів, що обґрунтовані в епідеміологічних дослідженнях, які пов'язують вплив забруднення повітря з неврологічними розладами, інсультом і змінами когнітивних функцій у дітей та осіб похилого віку [31,32].

Відомо, що забруднене повітря істотно впливає на когнітивні функції людини [33]. Це пов'язано з тим, що дрібні частинки забруднювальних речовин, як-от PM2.5 (частки розміром до 2,5 мікрметрів), можуть проникати через дихальні шляхи у кров і навіть у мозок, спричиняючи запалення й окиснювальний стрес. Ці процеси порушують нормальну роботу нервової системи та можуть призвести до погіршення пам'яті, уваги та здатності до навчання. У результаті досліджень показано: тривала дія забрудненого повітря підвищує ризик розвитку нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера й деменції [34].

Забруднювальні речовини можуть пошкодити гематоенцефалічний бар'єр – захисний механізм, що запобігає потраплянню токсинів у мозок. У разі його пошкодження токсини та запальні клітини проникають у мозок, прискорюючи процеси нейродегенерації [35]. Крім того, забруднювальні речовини погіршують роботу ендотелію та спричиняють окиснювальний стрес, що ушкоджує клітини стінок судин. Це призводить до хронічної ішемії, погіршення постачання до мозку кисню та поживних речовин, спричиняючи когнітивні порушення. Це особливо небезпечно для людей із генетичною схильністю до хвороби Альцгеймера [36].

Війна в Україні посилила проблему забруднення повітря. Детонація снарядів та авіабомб, пожежі, руйнування заводів, вибухи нафтобаз та інших об'єктів промислової інфраструктури призводять до викиду шкідливих речо-

вин: чадного газу, оксидів азоту, діоксиду сірки, сірководню, сполук хлору та фтору, формальдегіду, свинцю, кадмію і ртуті [37]. Порушення постачання електроенергії та інші інфраструктурні проблеми змушують людей використовувати менш екологічні джерела енергії, як-от дизельні генератори, що підвищує рівень забруднення повітря. Отже, вплив війни на забруднення довкілля є складною проблемою, особливо для населення, що живе в зонах активних бойових дій.

Втім, це не єдиний наслідок російської збройної агресії проти України. Війна чинить глибокий вплив на когнітивні функції людини через стресові, психологічні та фізичні фактори, зумовлені бойовими діями і переживаннями.

ПТСР – один із найпоширеніших наслідків воєнних дій, що пов'язаний із порушеннями когнітивних функцій. Майже 8 % чоловіків і 20 % жінок, які пережили травматичні події, мають ПТСР [38]. У результаті дослідження за участю 129 осіб віком 18–60 років, жителів деокупованих і постраждалих від бойових дій населених пунктів Чернігівської, Сумської, Дніпропетровської та Харківської областей, показано, що поширеність ПТСР становила 49,6 % [39].

Люди з ПТСР можуть мати постійні нав'язливі спогади про травматичні події, і це знижує здатність зосередитися на поточних завданнях. ПТСР також пов'язаний із гіперактивацією мигдалеподібного тіла – центру страху, що ускладнює регулювання емоцій та ухвалення раціональних рішень [40,41].

Воєнні дії супроводжує постійне відчуття небезпеки та загрози, що спричиняє активацію системи стресу. Це призводить до надмірного викиду кортизолу – гормону стресу. Хронічний високий рівень кортизолу ушкоджує гіпокамп – структуру мозку, що відповідає за пам'ять і навчання. Це може призвести до проблем із запам'ятовуванням, концентрацією уваги та навчанням [42].

Фізичні травми, особливо контузії та черепно-мозкові травми, нерідко трапляються в учасників бойових дій. В Україні до повномасштабного вторгнення кількість черепно-мозкових травм становила 120 тис. випадків на рік, а через активні бойові дії такі показники зросли вдвічі; 73 % випадків бойових травм супроводжуються контузією головного мозку [43]. Під час дослідження неврологічних ушкоджень у 145 бійців Збройних сил України та добровольчих батальйонів, яких оперували в Київському інституті травматології та ортопедії з приводу травм кінцівок, контузію головного мозку діагностовано в 64 осіб, посттравматичні стресові розлади – у 23 [44]. Ці травми призводять до пошкодження нейронів, особливо в передніх відділах мозку, включаючи префронтальну кору. Оскільки префронтальна кора знаходиться в лобових частках, вона часто приймає значну частину удару. Механічне пошкодження нейронів та аксонів порушує зв'язок між різними відділами мозку, послаблюючи когнітивні функції: пам'ять, увагу та здатність до стримування імпульсів [45].

Тривога, депресія та інші емоційні розлади, спричинені переживанням війни, впливають на когнітивні

здібності. Тривожні розлади можуть знижувати увагу, погіршувати робочу пам'ять і заважати концентрації [46]. Депресія ускладнює обробку інформації та знижує швидкість когнітивних процесів [47]. Військові дії також часто супроводжують порушення сну. Хронічна нестача сну негативно позначається на когнітивних функціях, зокрема на увазі, пам'яті та здатності ухвалювати рішення. Недосипання погіршує емоційне регулювання, посилюючи стрес і тривожність і створюючи порочне коло когнітивних порушень [48].

Когнітивні порушення, що виникають на тлі сучасних викликів, потребують розроблення нових терапевтичних засобів. Традиційні методи лікування таких станів недостатньо ефективні з кількох причин, зокрема через складність і багатофакторність ураження, значні побічні ефекти, включаючи токсичність для печінки та нирок, що обмежує тривале застосування цих засобів. Крім того, препарати, які використовують у клінічній практиці, як правило, спрямовані на вузькі аспекти патогенезу когнітивних порушень, не впливають на комплексні механізми нейрозапалення, окиснювального стресу та мітохондріальної дисфункції, що лежать в основі багатьох нейродегенеративних процесів.

Останніми роками зростає інтерес до використання комбінованих препаратів, що включають антиоксиданти [49]. Така стратегія дає змогу не тільки розширити спектр впливу на молекулярні механізми (одночасно зменшувати нейрозапалення, захищати клітини від окиснювального стресу та підтримувати функцію мітохондрій), що беруть участь у розвитку когнітивних порушень, але й знизити ризик побічних ефектів. Когнітивні порушення часто пов'язані з оксидативним стресом, який ушкоджує клітини мозку та прискорює нейродегенерацію. Антиоксиданти допомагають нейтралізувати вільні радикали та інші активні форми кисню, зменшуючи ушкодження нейронів [50].

Недоліки лікарських засобів, які застосовують у сучасній клінічній практиці, порівняно з комбінованими препаратами:

1. Вузький спектр дії. Монофункціональні препарати (піролідонові ноотропи чи холінергічні речовини) діють лише на певний механізм. Наприклад, рацетами покращують метаболізм і нейротрансмісію в мозку, але не впливають на такі супутні процеси, як оксидативний стрес чи судинні порушення. Це обмежує їхню ефективність у пацієнтів із комплексними когнітивними чи неврологічними порушеннями. Комбіновані засоби, що мають кілька механізмів дії, можуть одночасно усувати кілька причин патології;

2. Високий ризик побічних ефектів. Моноцільноспрямовані препарати частіше спричиняють побічні реакції через високий рівень специфічності. Так, інгібітори ацетилхолінестерази можуть зумовлювати побічні дії: нудоту, м'язові спазми або брадикардію – через надмірне накопичення ацетилхоліну. Модулятори глутаматергічної системи, зокрема агоністи AMPA- чи NMDA-рецепторів, можуть мати нейротоксичність у разі неправильного до-

1

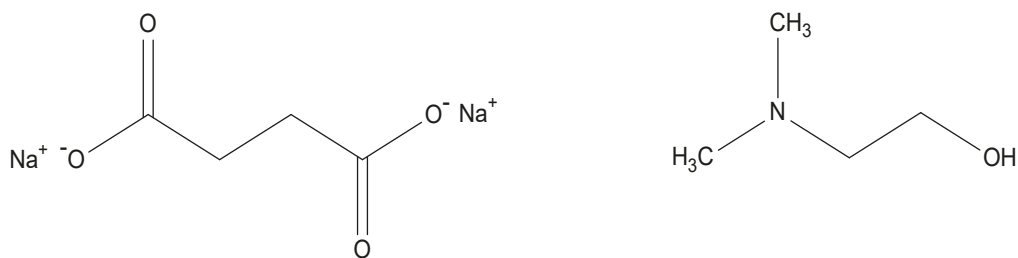


Рис. 1. Структурні молекули натрію сукцинату та диметиламіноетанолу.

зування. У комбінованих препаратах можливе зниження доз кожного компонента, що мінімізує побічні ефекти;

3. Труднощі з дозуванням і тривалістю лікування. Чимало монопрепаратів потребують точного дозування для досягнення оптимального ефекту, і це ускладнює їх використання в клінічній практиці. Наприклад, холінергічні речовини у високих дозах можуть бути гепатотоксичними чи зумовлювати інші системні порушення. Комбіновані засоби зазвичай мають стандартизовані дозування, що спрощує їх застосування;

4. Обмежена ефективність у хворих із поліморбідністю. Пацієнти з кількома супутніми захворюваннями часто потребують препаратів із широким спектром дії. Так, церебральні вазодилататори покращують мозковий кровообіг, але не впливають на нейрональну активність або когнітивні функції. У таких випадках комбіновані препарати, що поєднують вазодилатор і нейропротектор, мають суттєву перевагу;

5. Відсутність синергізму. Монотерапія часто не враховує синергетичної дії, яку можна досягти в комбінованих препаратах. Наприклад, поєднання антиоксидантів з активаторами метаболізму мозку у складі одного засобу дає змогу одночасно зменшити окиснювальний стрес і підтримати енергетичний баланс;

6. Фармакокінетичні та фармакодинамічні обмеження. Речовини однієї групи можуть мати короткий період напіввиведення, що зумовлює необхідність частого приймання та може бути незручним для пацієнтів. Так, піролідонові ноотропи потребують тривалого прийому для досягнення стійкого ефекту. Комбіновані препарати часто розробляють, враховуючи оптимальний фармакокінетичний профіль.

7. Висока вартість тривалої терапії. Тривале використання кількох монопрепаратів може бути економічно не вигідним порівняно з одним комбінованим препаратом. Це особливо важливо для пацієнтів із хронічними захворюваннями, які потребують тривалого лікування.

Один із перспективних напрямів досліджень – комбіноване застосування натрію сукцинату та диметиламіноетанолу як потенційних ефективних лікарських засобів для запобігання й лікування когнітивних розладів.

Натрій сукцинат є похідним бурштинової кислоти (рис. 1), яка відіграє важливу роль у циклі Кребса –

ключовому метаболічному процесі, що відбувається в мітохондріях, забезпечуючи клітини енергією. Зниження активності мітохондрій є одним з основних факторів розвитку оксидативного стресу в мозку, особливо під час старіння, при посттравматичних станах і вірусних інфекціях (наприклад, COVID-19). Натрій сукцинат покращує функцію мітохондрій, знижує рівень активних форм кисню та запобігає пошкодженню клітин від окиснювального стресу, що робить його ефективним антиоксидантом [51].

Натрій сукцинат також сприяє регуляції роботи нейротрофічних клітин, що допомагає зменшити запалення та покращити когнітивні функції. Застосування натрію сукцинату може бути особливо корисним під час лікування пацієнтів зі станами, що супроводжуються нейрозапаленням та мітохондріальною дисфункцією: з хворобою Альцгеймера, черепно-мозковою травмою та когнітивними наслідками COVID-19. Крім того, натрій сукцинат може підвищувати стійкість нейронів до гіпоксії, що особливо важливо при нейрозапальних станах, які пов'язані з коронавірусною інфекцією, черепно-мозковою травмою та старінням.

Диметиламіноетанол є прекурсором ацетилхоліну – нейромедатора, що відіграє ключову роль у процесах пам'яті та уваги. Препарати на основі диметиламіноетанолу стимулюють синтез ацетилхоліну в головному мозку, що може покращити когнітивні функції під час старіння та нейродегенеративних захворювань. Диметиламіноетанол здатний стабілізувати клітинні мембрани, зменшуючи їх ушкодження під впливом вільних радикалів [52]. У поєднанні з іншими антиоксидантами, зокрема натрію сукцинатом, диметиламіноетанол може посилити нейропротекторні ефекти та поліпшити когнітивні функції.

Комбінований лікарський засіб із натрієм сукцинатом і диметиламіноетанолом є перспективним для подолання викликів, що стоять перед сучасною медициною. Поєднання натрію сукцинату і диметиламіноетанолу ґрунтується на комплементарності механізмів їхньої дії: натрій сукцинат стимулює мітохондріальну активність, а диметиламіноетанол покращує нейрохімічну передачу шляхом синтезу ацетилхоліну; обидві речовини зменшують оксидативний стрес, проте на різних рівнях (натрій

сукцинат – на рівні мітохондрій, а диметиламіноетанол – на рівні клітинних мембран); натрій сукцинат сприяє регенерації нейронів після гіпоксичного пошкодження, а диметиламіноетанол забезпечує їхню функціональну активність.

Обговорення

Нині у світі визначають тенденцію до збільшення кількості осіб, котрі мають когнітивні порушення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями також продовжує стрімко зростати. Рання діагностика й ефективне лікування цих захворювань можуть не тільки покращити якість життя пацієнтів, але й суттєво знизити навантаження на їхні сім'ї та систему охорони здоров'я. Отже, розуміння причин порушень когнітивних процесів, а також розроблення методів їх профілактики та лікування є актуальним завданням сучасної медицини, від вирішення якої залежить і здоров'я нації, і соціальне благополуччя суспільства загалом.

Сучасні стрес-протекторні, анксиолітичні та ноотропні препарати не завжди відповідають вимогам лікарів через низку обмежень. По-перше, чимало з них мають виражені побічні ефекти (сонливість, зниження концентрації та залежність), що обмежує їх тривале застосування. По-друге, деякі препарати мають високу токсичність при тривалому використанні, що робить їх небезпечними для вразливих груп пацієнтів, наприклад, людей похилого віку або тих, хто має хронічні захворювання. Ці фактори зумовлюють доцільність розробки безпечніших та ефективніших лікарських засобів.

У сучасній медичній практиці комбіновані препарати, що включають основну діючу речовину й антиоксиданти, використовують для лікування когнітивних порушень завдяки їхньому синергетичному ефекту. Антиоксиданти допомагають захистити клітини мозку від оксидативного стресу, який часто супроводжує когнітивні розлади, покращуючи нейропротекторний ефект основної діючої речовини. Такий підхід дає змогу підвищити ефективність лікування, знизити ризики прогресування захворювання та мінімізувати побічні ефекти, що особливо важливо у разі тривалої терапії.

Натрій сукцинат покращує клітинний енергетичний обмін і чинить антиоксидантну дію; це сприяє захисту нейронів від пошкоджень. Диметиламіноетанол стимулює вироблення ацетилхоліну – важливого нейромедіатора, що покращує когнітивні функції, зокрема пам'ять та увагу. Комбінація натрію сукцинату та диметиламіноетанолу може бути ефективною для лікування когнітивних порушень, що робить її перспективною для наступних досліджень.

Висновки

1. У результаті огляду актуальних наукових праць, що присвячені вивченню розладів когнітивних функцій, показано важливість наступних досліджень у цій сфері.

2. Підтверджено доцільність розроблення нових терапевтичних засобів для лікування пацієнтів із когнітивними розладами.

3. Аналіз даних дає підстави зробити висновок про перспективність розробки комбінованого препарату, що містить натрій сукцинат і диметиламіноетанол. Такий лікарський засіб може стати ефективнішим і безпечнішим порівняно з препаратами, що вже є на фармацевтичному ринку.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні комбінованого впливу натрію сукцинату та диметиламіноетанолу на лікування когнітивних порушень, а також створенні нової комбінованої лікарської форми, що матиме ноотропні властивості та призначена для застосування при порушенні процесів сну після стресу, для лікування синдрому хронічної втоми, а у складі комбінованої терапії – для підвищення ефективності антидепресантів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Слободяник В. Г., викладач-стажист каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-5614-8800

Information about the authors:

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

Slobodanyk V. H., Trainee Teacher of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Владислав Слободяник (Vladyslav Slobodanyk)
slobodanyk363@gmail.com

References

- Ceban F, Ling S, Lui LM, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020
- Tavares-Júnior JW, de Souza AC, Borges JW, Oliveira DN, Siqueira-Neto JI, Sobreira-Neto MA, et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex*. 2022;152:77-97. doi: 10.1016/j.cortex.2022.04.006
- Oros MM. [The effect of war on people. Psyche and character changes under war conditions]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2023;0(2):3-7. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.154.241952
- Shydelko A. [Consequences of the combat stress influence on the serviceman psychological state]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky*. 2022;0(1):476-86. Ukrainian. doi: 10.52058/2786-4952-2022-1(6)-476-486
- Azam S, Haque ME, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:683459. doi: 10.3389/fcell.2021.683459
- Poejo J, Salazar J, Mata AM, Gutierrez-Merino C. The Relevance of Amyloid β -Calmodulin Complexation in Neurons and Brain De-

- generation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4976. doi: [10.3390/ijms22094976](https://doi.org/10.3390/ijms22094976)
7. Tsering W, Prokop S. Neuritic Plaques – Gateways to Understanding Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2024;61(5):2808-21. doi: [10.1007/s12035-023-03736-7](https://doi.org/10.1007/s12035-023-03736-7)
 8. Dronse J, Ohndorf A, Richter N, Bischof GN, Fassbender R, Behfar Q, et al. Serum cortisol is negatively related to hippocampal volume, brain structure, and memory performance in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1154112. doi: [10.3389/fnagi.2023.1154112](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1154112)
 9. Song R, Xu H, Dintica CS, Pan KY, Qi X, Buchman AS, et al. Associations Between Cardiovascular Risk, Structural Brain Changes, and Cognitive Decline. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2525-34. doi: [10.1016/j.jacc.2020.03.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.053)
 10. Zhang Y, Yang Y, Li H, Feng Q, Ge W, Xu X. Investigating the Potential Mechanisms and Therapeutic Targets of Inflammatory Cytokines in Post-stroke Depression. *Mol Neurobiol.* 2024;61(1):132-47. doi: [10.1007/s12035-023-03563-w](https://doi.org/10.1007/s12035-023-03563-w)
 11. Zhang F, Ping Y, Jin X, Hou X, Song J. White matter hyperintensities and post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;320:370-80. doi: [10.1016/j.jad.2022.09.166](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.166)
 12. Sherlock L, Lee SF, Katsanos AH, Cukierman-Yaffe T, Canavan M, Joundi R, et al. Cognitive performance following stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, and hospitalisation: an individual participant data meta-analysis of six randomised controlled trials. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(12):e665-e674. doi: [10.1016/S2666-7568\(23\)00207-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00207-6)
 13. Wu Y, Ke J, Ye S, Shan LL, Xu S, Guo SF, et al. 3D Visualization of Whole Brain Vessels and Quantification of Vascular Pathology in a Chronic Hypoperfusion Model Causing White Matter Damage. *Transl Stroke Res.* 2024;15(3):659-71. doi: [10.1007/s12975-023-01157-1](https://doi.org/10.1007/s12975-023-01157-1)
 14. Iskusnykh IY, Zakharova AA, Pathak D. Glutathione in Brain Disorders and Aging. *Molecules.* 2022;27(1):324. doi: [10.3390/molecules27010324](https://doi.org/10.3390/molecules27010324)
 15. Bai R, Guo J, Ye XY, Xie Y, Xie T. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2022;77:101619. doi: [10.1016/j.arr.2022.101619](https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619)
 16. Midlovets KK, Krasnenkov DS. [Oxidative stress in context etiology and pathogenesis of the disease Parkinson's]. 2024;29(1):25-4. Ukrainian. Available from: <https://pro-ageing.org.ua/index.php/journal/article/view/17>
 17. Sharma G, Parihar A, Talaiya T, Dubey K, Porwal B, Parihar MS. Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020;31(2):j/jbcpp.2020.31.issue-2/jbcpp-2019-0105/jbcpp-2019-0105.xml. doi: [10.1515/jbcpp-2019-0105](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0105)
 18. Matthews K, Dawes P, Elliot R, Maharani A, Pendleton N, Tampubolon G. What Explains the Link Between Hearing and Vision Impairment and Cognitive Function? Analysis of Mediating Effects in the USA, England and Ireland. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2024;39(9):e6149. doi: [10.1002/gps.6149](https://doi.org/10.1002/gps.6149)
 19. Slade K, Plack CJ, Nuttall HE. The Effects of Age-Related Hearing Loss on the Brain and Cognitive Function. *Trends Neurosci.* 2020;43(10):810-21. doi: [10.1016/j.tins.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.07.005)
 20. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivite MH, Chwiszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol.* 2021;12:699582. doi: [10.3389/fneur.2021.699582](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.699582)
 21. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2130645. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.30645](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645)
 22. Oros MM. [Cognitive impairment as a result of the direct impact of COVID-19 on the nervous system]. *Medicine of Ukraine.* 2023;(3):33-5. Ukrainian. doi: [10.37987/1997-9894.2023.3\(269\).281701](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2023.3(269).281701)
 23. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-6. doi: [10.1002/jmv.26232](https://doi.org/10.1002/jmv.26232)
 24. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020;10(9):200160. doi: [10.1098/rsob.200160](https://doi.org/10.1098/rsob.200160)
 25. Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis.* 2022;37(1):51-66. doi: [10.1007/s11011-021-00796-3](https://doi.org/10.1007/s11011-021-00796-3)
 26. Snyder B, Simone SM, Giovannetti T, Floyd TF. Cerebral Hypoxia: Its Role in Age-Related Chronic and Acute Cognitive Dysfunction. *Anesth Analg.* 2021;132(6):1502-13. doi: [10.1213/ANE.0000000000005525](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005525)
 27. Haidar MA, Shakkour Z, Reslan MA, Al-Haj N, Chamoun P, Habashy K, et al. SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue damage. *Neural Regen Res.* 2022;17(6):1228-39. doi: [10.4103/1673-5374.327323](https://doi.org/10.4103/1673-5374.327323)
 28. Elyaspour Z, Zibaenezhad MJ, Razmkhah M, Razeghian-Jahromi I. Is It All About Endothelial Dysfunction and Thrombosis Formation? The Secret of COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211042940. doi: [10.1177/10760296211042940](https://doi.org/10.1177/10760296211042940)
 29. Turna J, Zhang J, Lamberti N, Patterson B, Simpson W, Francisco AP, et al. Anxiety, depression and stress during the COVID-19 pandemic: Results from a cross-sectional survey. *J Psychiatr Res.* 2021;137:96-103. doi: [10.1016/j.jpsychires.2021.02.059](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.059)
 30. Cooke JE, Eirich R, Racine N, Madigan S. Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;292:113347. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113347](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113347)
 31. Weisskopf MG, Kioumourtoglou MA, Roberts AL. Air Pollution and Autism Spectrum Disorders: Causal or Confounded? *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(4):430-9. doi: [10.1007/s40572-015-0073-9](https://doi.org/10.1007/s40572-015-0073-9)
 32. Sun S, Stewart JD, Eliot MN, Yanosky JD, Liao D, Tinker LF, et al. Short-term exposure to air pollution and incidence of stroke in the Women's Health Initiative. *Environ Int.* 2019;132:105065. doi: [10.1016/j.envint.2019.105065](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105065)
 33. Schikowski T, Altuğ H. The role of air pollution in cognitive impairment and decline. *Neurochem Int.* 2020;136:104708. doi: [10.1016/j.neuint.2020.104708](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104708)
 34. Delgado-Saborit JM, Guercio V, Gowers AM, Shaddick G, Fox NC, Love S. A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. *Sci Total Environ.* 2021;757:143734. doi: [10.1016/j.scitotenv.2020.143734](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143734)
 35. Peoples L. News Feature: How air pollution threatens brain health. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(25):13856-60. doi: [10.1073/pnas.2008940117](https://doi.org/10.1073/pnas.2008940117)
 36. Gangwar RS, Bevan GH, Palanivel R, Das L, Rajagopalan S. Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: Recent insights. *Redox Biol.* 2020;34:101545. doi: [10.1016/j.redox.2020.101545](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101545)
 37. Moroz FM, Markina O, Markin M. Systema monitorynu povitria vid vybukhiv boieprypasiv. In: Information society: technological, economic and technical aspects of formation. Proceedings of the International scientific internet conference [Internet]; 2023 Jun 8-9; Ternopil, Ukraine: FOP Shpak VB; 2023 [cited 2024 Dec 21]. p. 66-8. Ukrainian. Available from: <http://www.konferenciaonline.org.ua/us/article/id-1172/>
 38. Kvasnii L, Mural V, Balanda N. [Impact of war on the physical and mental health of the population]. *Society and National Interests.* 2024;5(5):27-35. Ukrainian. doi: [10.52058/3041-1572-2024-5\(5\)-27-35](https://doi.org/10.52058/3041-1572-2024-5(5)-27-35)
 39. Dolynskiy P, Napryeyenko O. [Cognitive impairment in victims of Russian aggression associated with post-traumatic stress disorder (PTSD)]. *Psykhosomatychna medytyna ta zahalna praktyka.* 2024;9(3):e0903531. Ukrainian. Available from: <https://e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/531>
 40. Harnett NG, Goodman AM, Knight DC. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Exp Neurol.* 2020;330:113331. doi: [10.1016/j.expneurol.2020.113331](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113331)
 41. Haris EM, Bryant RA, Williamson T, Korgaonkar MS. Functional connectivity of amygdala subnuclei in PTSD: a narrative review. *Mol Psychiatry.* 2023;28(9):3581-94. doi: [10.1038/s41380-023-02291-w](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02291-w)
 42. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol.* 2018;49:91-105. doi: [10.1016/j.ynrne.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ynrne.2018.02.001)
 43. Zbytkovskiy MI, Telehina HV. Problema kontuzii holovnoho mozku u medykosotsialnomu, psykhologichnomu i prohnostychnomu dyskursi [The problem of brain contusion in the medico-social, psychological and prognostic discourse]. In: Okhorona pratsi: osvita i praktyka. Problemy ta perspektivy rozvytku okhorony pratsi. Proceedings of the 3rd All-Ukrainian scientific and practical conference [Internet]; Lviv, Ukraine; 2023 [cited 2024 Dec 21]. p. 133-4. Ukrainian. Available from: https://sci.idubgd.edu.ua/jspui/bitstream/123456789/11900/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D1%8F%20%D0%9E%D0%9F%202023_29.05.pdf#page=133

44. Yuryk OE. [Nature of neurological damages of the fighters of the armed forces of Ukraine which fight on Donbass]. Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka. 2019;34:87-93. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2019_34_11
45. Maliar L, Pyroh H. Vplyv cherepno-mozkovykh travm na kohnityvni ta psykhychni funktsii viiskovosluzhbovtiv. Aktualni problemy psykhychnoho zdorovia. In: The impact of traumatic brain injuries on the cognitive and mental functions of military personnel. Proceedings of the All-Ukrainian student-teacher scientific and practical internet conference [Internet]; 2024 May 21; Zhytomyr, Ukraine: Vydavnytstvo ZhDU imeni Ivana Franka; 2024 [cited 2024 Dec 21]. p. 50-2. Ukrainian. Available from: http://eprints.zu.edu.ua/40899/1/Zbirnyk_2024.pdf#page=49
46. Surhund N, Kapustina V. Experimental study of negative emotional states in the period of war. Psychology Travelogs. 2023;(1):87-96. Ukrainian. doi: [10.31891/PT-2023-1-9](https://doi.org/10.31891/PT-2023-1-9)
47. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019;6(10):851-861. doi: [10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)
48. Volkov I, Katelevska N. Doslidzhennia porushen snu pid chas viiny [Study of sleep disorders during war]. In: Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements. Proceedings of the 1st International Scientific and Theoretical Conference [Internet]; 2022 May 27. Stockholm, Sweden: Collection of Scientific Papers "SCIENTIA; 2022 [cited 2024 Dec 21]. p. 54-5. Ukrainian. Available from: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/73>
49. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. Eur J Med Chem. 2019;178:687-704. doi: [10.1016/j.ejmech.2019.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010)
50. Franzoni F, Scarfò G, Guidotti S, Fusi J, Asomov M, Pruneti C. Oxidative Stress and Cognitive Decline: The Neuroprotective Role of Natural Antioxidants. Front Neurosci. 2021;15:729757. doi: [10.3389/fnins.2021.729757](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.729757)
51. Palchevska TA, Lysenko YS, Hula LD, Razhyk AV. Zastosuvannia burshynovoi kysloty ta natriu suksynatu u farmatsii. In: Science, society, education: topical issues and development prospects. Abstracts of 5th International scientific and practical conference [Internet]; 2020 Apr 12-14. Kharkiv, Ukraine; 2020 [cited 2024 Dec 21]. p. 160-6. Ukrainian. Available from: <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19673>
52. Malanga G, Aguiar MB, Martinez HD, Puntarulo S. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. Drug Metab Lett. 2012;6(1):54-9. doi: [10.2174/187231212800229282](https://doi.org/10.2174/187231212800229282)



Актуальність створення нового комбінованого офтальмологічного лікарського препарату протизапальної, антибактеріальної дії

Л. І. Кучеренко ^{A,D,E,F}, Д. В. Окользін ^{A,B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

В умовах повномасштабного вторгнення росії в Україну значно зросла кількість травм та опіків ока, що є однією з найскладніших проблем сучасної цивільної та військової медицини. Поверхня ока, становлячи лише 0,3 % від загальної поверхні тіла, є надзвичайно чутливою, і на неї припадає понад 13 % усіх ушкоджень під час бойових дій. Значну загрозу становлять і професійні ураження очей у працівників сільськогосподарського та металургійного секторів, які часто мають складні наслідки, аж до втрати зору або значного його зниження. Тому актуальним є створення нових комбінованих офтальмологічних препаратів для лікування травм та опіків органів зору. Необхідно розробити засоби з протизапальними, антибактеріальними і протигрибковими властивостями, оскільки інфекції та запалення, що виникають після травм, є одними з основних ускладнень, що можуть суттєво погіршити прогноз лікування і призвести до втрати зору.

Мета роботи – обґрунтування необхідності розробки нового комбінованого лікарського препарату для офтальмології, що чинить протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову дії.

Матеріали і методи. Як об'єкт дослідження використано дані з джерел фахової літератури, включених до міжнародних бібліографічних баз (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts). Застосували методи системного аналізу, інформаційного пошуку. У процесі роботи використовували бібліосемантичний підхід для аналізу зв'язку між ключовими темами та напрямками досліджень, а також методи описового й узагальненого аналізу.

Результати. Проаналізовано сучасний стан фармацевтичного ринку офтальмологічних засобів, зокрема антибактеріальних, протигрибкових і противірусних. Детально розглянуто механізм дії та особливості застосування основних груп препаратів: антибіотиків (хлорамфенікол, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, тетрациклін, гентаміцин, тобраміцин, еритроміцин, моксифлоксацин), сульфаніламідів (сульфатамід), антисептиків (мірамистин) і протизапальних лікарських засобів (глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні лікарські засоби).

Висновки. Незважаючи на широкий асортимент препаратів, їхній лікувальний ефект часто залишається недостатнім при складних травмах ока, особливо отриманих під час бойових дій. Більшість засобів орієнтовані на лікування стандартних запальних процесів або окремих типів інфекцій, а комплексні бойові травми потребують більшої фармакологічної дії та різнопланової терапії. Обґрунтовано необхідність розроблення нового комбінованого лікарського засобу з одночасною протизапальною, антибактеріальною та протигрибковою діями. Такий препарат має забезпечити вплив на кілька патогенетичних механізмів, що сприятиме скороченню тривалості загоєння тканин ока, знизить ризик інфекційних ускладнень і розвитку інвалідності у постраждалих внаслідок військових дій і нещасних випадків.

Ключові слова: офтальмологія, комбіновані лікарські засоби, бойові травми ока, антибактеріальні препарати, протизапальні лікарські засоби, протигрибкові препарати, очні краплі, антибіотики, сульфаніламід, стандартизація лікарських засобів, фармацевтична розробка, лікування очей, травми органа зору.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 215-222

The relevance of creating a new combined ophthalmic drug with anti-inflammatory and antibacterial effects

L. I. Kucherenko, D. V. Okolzin

In the conditions of the full-scale invasion of the Russian Federation into Ukraine, the number of eye injuries and burns has significantly increased, which is the biggest problem of modern civilian and military medicine. The surface of the eye, constituting only 0.3 % of the total body surface, is extremely sensitive, and it accounts for more than 13 % of all injuries during hostilities. Occupational eye injuries in workers in the agricultural and metallurgical sectors also pose a significant threat. These injuries often lead to serious consequences, including loss of vision or a significant decrease in its functions. In addition, due to hostilities, the number of such injuries and burns has

ARTICLE INFO



UDC 615.31:615.457:615.276:615.281]-043.83
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.2.325216](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.325216)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):215-222

Keywords: ophthalmology, combined drugs, combat eye injuries, antibacterial drugs, anti-inflammatory drugs, antifungal drugs, eye drops, antibiotics, sulfonamides, drug standardization, pharmaceutical development, eye treatment, eye injuries.

Received: 21.03.2025 // Revised: 02.05.2025 // Accepted: 08.05.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

significantly increased, and the medical system is facing new challenges in the treatment of eye injuries. In such difficult circumstances, there is an urgent need to create new combined ophthalmic drugs for the treatment of injuries and burns of the organs of vision. Therefore, it is necessary to develop drugs with anti-inflammatory, antibacterial and antifungal properties, since infections and inflammation that occur after injuries are one of the main complications that can significantly worsen the prognosis of treatment and lead to vision loss.

Aim. Substantiation of the need to develop a new combined drug for ophthalmology that causes anti-inflammatory, antibacterial and antifungal effects.

Materials and methods. Data from sources of professional literature presented in international bibliographic databases (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts) were used as the object of research. Methods of systematic analysis and information search were used. In the process of work, a bibliosemantic approach was used to analyze the relationship between key topics and areas of research, as well as methods of descriptive and generalized analysis.

Results. The article analyzes the current state of the pharmaceutical market of ophthalmic drugs, antibacterial, antifungal and antiviral agents. The mechanism of action and features of the use of the main groups of drugs are considered in detail: antibiotics (chloramphenicol, ciprofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, tetracycline, gentamicin, tobramycin, erythromycin, moxifloxacin), sulfonamides (sulfatamide), antiseptics (miramistin) and anti-inflammatory drugs (glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Conclusions. It was found that with a wide range of available drugs, their therapeutic effect often remains insufficient in complex eye injuries, especially those received during combat operations. Most of available drugs are aimed at treating standard inflammatory processes or certain types of infections, while complex combat injuries require greater pharmacological action and diverse therapy. The need to develop a new combined drug with simultaneous anti-inflammatory, antibacterial and antifungal effects is substantiated. Such drug should provide an effect on several pathogenetic mechanisms, which will reduce the healing of eye tissues, reduce the risk of infectious complications and disability in victims of military operations and accidents in workers in the agricultural and metallurgical sectors.

Keywords: ophthalmology, combined drugs, combat eye injuries, antibacterial drugs, anti-inflammatory drugs, antifungal drugs, eye drops, antibiotics, sulfonamides, drug standardization, pharmaceutical development, eye treatment, eye injuries.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):215-222

Під час бойових дій, спричинених повномасштабним вторгненням росії в Україну, кількість травм та опіків ока значно зросла, і це стало однією з загальних проблем сучасної цивільної та військової медицини [1,2]. Очі – один із найбільш вразливих органів, часто зазнають ушкоджень від уламків, вибухової хвилі та інших небезпечних факторів [3,4]. Поверхня ока, хоча й становить лише 0,3 % від загальної поверхні тіла людини, є надзвичайно чутливою, тому понад 13 % усіх ушкоджень під час бойових дій припадають саме на орган зору [1,5,6]. Однак не лише військові дії становлять загрозу для очей. Фахівці сільськогосподарського сектора та робітники металургійної промисловості щодня зазнають шкідливого впливу пилу, бруду тощо, які, постійно потрапляючи в очі, спричиняють різні офтальмологічні захворювання та підвищують ризик ускладнень. Такі ушкодження часто призводять до тяжких наслідків, аж до втрати зору або значного його погіршення.

Унаслідок бойових дій кількість травм та опіків органа зору значно збільшилася, й перед фахівцями постають нові, складніші клінічні випадки офтальмологічних ушкоджень [7,8,9].

Саме цими складними умовами обґрунтована актуальність розроблення нових комбінованих ефективних офтальмологічних засобів для лікування травм та опіків органів зору. Доцільно розробити препарати з протизапальною, антибактеріальною та протигрибковою діями, оскільки інфекція та запалення, що виникають після травм, є одними з основних ускладнень, які можуть значно погіршити прогноз лікування та призвести до інвалідності через втрату зору.

При різноманітних офтальмологічних захворюваннях, зокрема інфекційно-запального характеру, складно

дібрати препарат, який одночасно має протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову, ранозагоювальну, імуномодулювальну й мембраностабілізуювальну дії [10].

Мета роботи

Обґрунтування необхідності розробки нового комбінованого лікарського препарату для офтальмології, що чинить протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову дії.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт дослідження використано дані з джерел фахової літератури, включених до міжнародних бібліографічних баз (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts). Застосовували методи системного аналізу, інформаційного пошуку. У процесі роботи використовували бібліосемантичний підхід для аналізу зв'язку між ключовими темами та напрямками досліджень, а також методи описового й узагальненого аналізу для формування висновків.

Результати

Понад 50 років тому з'явилися перші офтальмологічні препарати з антибактеріальною та протизапальною активністю. Сучасний етап розвитку офтальмології характеризується значним прогресом у розробленні комбінованих засобів для лікування пацієнтів із захворюваннями органа зору.

Асортимент лікарських засобів, які використовують під час лікування пацієнтів з офтальмологічними захворюваннями, досить широкий [11]. Проте з-поміж такого різноманіття препаратів вирізняють порівняно невелику групу засобів, дія яких спрямована на ефективне лікування бактеріальних і грибкових інфекцій, зменшення

запалення і прискорення регенерації тканин. Аби лікарі-практики вважали новий офтальмологічний препарат оптимальним, він має відповідати таким вимогам: високо ефективний проти широкого спектра бактеріальних і грибкових збудників; не подразнює тканини ока; може швидко зменшувати запалення; не токсичний; стабільність і сумісність компонентів; простота використання для пацієнта [12].

На жаль, жоден із сучасних препаратів не відповідає цим вимогам повною мірою. Більшість сучасних засобів ефективно впливають лише на окремі патогени або мають обмежений спектр дії. Окремі препарати, як-от антибактеріальні, ефективні проти бактеріальних інфекцій, але малоефективні проти грибкових або вірусних збудників. Противірусні та протигрибкові препарати можуть впливати лише на вузьке коло патогенів і не мають належної протизапальної активності.

Хоча сучасні комбіновані засоби містять кілька активних компонентів, проблема їхньої сумісності залишається актуальною, оскільки це може знижувати ефективність і підвищувати ризик побічних реакцій [13]. Крім того, деякі комбіновані препарати можуть подразнювати чутливі тканини ока, і це обмежує використання цих засобів, наприклад, у дітей або пацієнтів із хронічними очними захворюваннями. Саме тому продовження досліджень у цьому напрямі є важливим для розробки нового покоління комбінованих офтальмологічних препаратів, здатних задовольнити всі вимоги до безпеки, ефективності й універсальності дії.

Отже, створення нового комбінованого офтальмологічного лікарського засобу, який матиме протизапальну, антибактеріальну і протигрибкову дії, є актуальним завданням для сучасної фармації та медицини.

Розрізняють такі групи офтальмологічних лікарських засобів, що найчастіше застосовують при травмах і запальних процесах ока: протимікробні, протигрибкові, протизапальні (глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби).

3-поміж протимікробних засобів, що використовують в офтальмології, залежно від типу збудника, проти якого вони спрямовані, та механізму дії розрізняють такі препарати: антибактеріальні, антибіотики, сульфамідаміди [14].

Антибактеріальні засоби. Під час бактеріальних інфекцій очей найчастіше призначають антибактеріальні засоби місцевої дії, зазвичай у формі очних крапель і мазей. У разі середньотяжких і тяжких внутрішньоочних інфекцій можливі альтернативні методи введення лікарських засобів, як-от підкон'юнктивальні, парабульбарні, ретробульбарні, інтравітреальні та парентеральні ін'єкції. Об'єм препарату при такому способі введення зазвичай не перевищує 0,5–1,0 мл. Завдяки ін'єкційному методу введення досягають значно вищої концентрації препарату в тканинах ока порівняно з інстиляціями. Підкон'юнктивальні та парабульбарні ін'єкції застосовують під час лікування патологій переднього відділу ока: склериту, кератиту, іридоцикліту та периферичного увеїту. Ретробульбарні ін'єкції призначають при захворюваннях за-

днього відділу ока, зокрема сітківки, судинної оболонки, зорового нерва або склоподібного тіла [15].

Антибіотики відіграють важливу роль у сучасній офтальмології, сприяючи ефективному лікуванню бактеріальних інфекцій очей та їхніх придатків. Завдяки здатності швидко нейтралізувати патогенні мікроорганізми або пригнічувати їх ріст, ці препарати зменшують запалення, запобігають ускладненням і сприяють відновленню нормальних функцій органа зору.

Клас антибіотиків включає різні препарати, що відрізняються за механізмом дії, спектром антимікробної активності та хімічною структурою. Їх використання ґрунтується на принципах раціональної антибіотикотерапії, яка враховує природу збудника, тяжкість інфекції й індивідуальні характеристики пацієнта. В офтальмології антибіотики застосовують переважно як місцеві лікарські форми, як-от очні краплі та мазі. Це дає змогу досягти високих концентрацій препарату у місці ураження та мінімізувати системні побічні ефекти. У разі тяжких інфекцій можливе використання системних або ін'єкційних форм, що мають максимальну ефективність під час лікування пацієнтів із внутрішньоочними інфекціями. Вибір антибіотика в офтальмології обґрунтований чутливістю мікроорганізмів до препарату, характером інфекції та локалізацією ураження. Такий підхід сприяє оптимальним терапевтичним результатам і зменшенню ризику виникнення антибіотикорезистентності [16].

Хлорамфенікол (Левоміцетин) є препаратом вибору для лікування поверхневих інфекцій очей завдяки широкому спектру антибактеріальної активності, у разі місцевого застосування не спричиняє токсичних ефектів, і пацієнти зазвичай добре його переносять. Левоміцетин високоефективний проти багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій, спірохет, а також збудників трахоми та пситакосу. Механізм дії хлорамфеніколу полягає в порушенні синтезу білків у клітинах мікроорганізмів, що забезпечує його бактеріостатичний ефект. Зазвичай його застосовують як очні краплі, по 1 краплі тричі на день протягом 5–15 днів. Незважаючи на те, що препарат пацієнти зазвичай переносять добре, можливі побічні реакції: місцеві алергічні прояви, головний біль або запаморочення. Найчастіше в медичній практиці використовують 0,25 % розчин очних крапель у флаконі [17].

Інший важливий препарат – ципрофлоксацин, що належить до групи фторхінолонів. Його бактерицидна дія зумовлена інгібуванням ДНК-гірази, що порушує реплікацію ДНК у бактерій та спричиняє їхню загибель. Ципрофлоксацин ефективний проти широкого спектра грамнегативних бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, а також аеробних грампозитивних організмів, як-от *Staphylococcus aureus*. Препарат застосовують при виразках рогівки та поверхневих інфекціях очей. Стандартна схема лікування передбачає інтенсивне закрапування у перші дні терапії з поступовим зменшенням частоти введення. Найчастіше в медичній практиці використовують 0,3 % розчин очних крапель у флаконі [18].

Ломефлоксацин – також один із найширше застосовуваних засобів в офтальмології. Препарат має бактерицидну активність завдяки інгібуванню ДНК-гірази (топоізомерази II), що порушує процес поділу бактеріальних клітин. Ломефлоксацин ефективний проти широкого спектра грампозитивних (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*) і грамнегативних бактерій (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Він також активний щодо анаеробних бактерій, як-от *Propionibacterium acnes*. Однак до препарату резистентні *Clostridium difficile*, мікобактерії та гриби. Ломефлоксацин застосовують під час лікування пацієнтів із бактеріальними інфекціями переднього сегмента ока, включаючи кон'юнктивіт, блефарит і блефарокон'юнктивіт, що спричинені чутливими до нього збудниками. У перший день терапії рекомендовано інтенсивне закрапування: 5 крапель з інтервалом 5 хвилин протягом 20 хвилин або по 1 краплі щогодини протягом 6–10 годин. З другого дня препарат застосовують 2–3 рази на добу. Тривалість лікування становить 7–9 днів [19].

Ломефлоксацин випускають у формі очних крапель із концентрацією активної речовини 0,3 %. Один із комерційних препаратів – «Окацин» (Франція). Препарат випускають у флаконах, зручних для дозування, що забезпечує точність введення та мінімізацію втрат під час застосування.

Офлоксацин є представником фторхінолонів із широким спектром протимікробної активності, зокрема щодо облигатних анаеробів, факультативних анаеробів та аеробів. Його механізм дії полягає в інгібуванні ДНК-гірази, що призводить до порушення реплікації ДНК бактерій і їхньої загибелі. Препарат застосовують для лікування пацієнтів з інфекціями переднього сегмента ока (кон'юнктивіт, кератит, блефарит, дакриоцистит, ячмінь, хламідійні інфекції), а також виразок рогівки, що спричинені чутливими до офлоксацину збудниками. Очні краплі закрапують у кон'юнктивальний мішок ураженого ока по 1 краплі 4 рази на день. Тривалість терапії – не більше ніж 2 тижні. У формі мазі препарат наносять смужкою завдовжки 1 см тричі на день, а при хламідійних інфекціях – до 5 разів на добу. При застосуванні можливі відчуття печіння, почервоніння кон'юнктиви та реакції гіперчутливості. Препарат не застосовують у разі підвищеної чутливості до компонентів, під час вагітності та лактації, не призначають дітям віком менше ніж 1 рік [20].

Тетрациклін – бактериостатичний антибіотик, що пригнічує синтез білків у клітинах мікроорганізмів. Він ефективний проти багатьох грампозитивних (стафілококи, стрептококи) і грамнегативних бактерій (ешерихії, сальмонели, шигели), а також проти збудників трахоми. Тетрациклін використовують під час лікування пацієнтів із бактеріальними кон'юнктивітами, кератитами, блефаритами і трахомами, що спричинені чутливими до препарату збудниками. Можливі алергічні реакції – почервоніння, біль чи набряки, що виникають при індивідуальній чутливості до препарату. Тетрациклін протипоказаний дітям віком до 8 років через ризик впливу на формування зубів і кісток.

Тетрацикліни не мають ефекту проти збудників, які продукують бета-лактамази, зокрема гонококів і синьогнійної палички.

Сучасними препаратами для лікування бактеріальних інфекцій є аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин) та фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин), що характеризуються високою ефективністю, зокрема й щодо лікування інфекцій, спричинених синьогнійною паличкою [21].

Серед широкого вибору антибіотиків особливе місце посідають гентаміцин, тобраміцин, еритроміцин і моксифлоксацин. Їх застосування обґрунтоване специфічним механізмом дії та широким спектром антимікробної активності. Це дає змогу ефективно лікувати пацієнтів з інфекціями переднього сегмента ока та прилеглих тканин.

Гентаміцин – представник групи аміноглікозидів – діє бактерицидно, порушуючи синтез білка в бактеріальних клітинах шляхом зв'язування з 30S-субодиницею рибосом. Препарат має високу активність проти грамнегативних бактерій (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) та окремих грампозитивних коків (як-от *Staphylococcus* spp.). Його використовують під час лікування пацієнтів із бактеріальними кон'юнктивітами, кератитами, а також для профілактики інфекцій після хірургічних втручань. Зазвичай гентаміцин застосовують у формі крапель, закрапують по 1–2 краплі 3–4 рази на день; тривалість лікування – не більше ніж 2 тижні [22].

Тобраміцин також належить до групи аміноглікозидів. Механізм його дії схожий до гентаміцину, проте спектр активності включає широкий перелік грамнегативних і грампозитивних бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* та *Acinetobacter* spp. Тобраміцин ефективний під час лікування пацієнтів із поверхневими інфекціями ока. У разі легкого перебігу препарат закрапують кожні 4 години, а при тяжких інфекціях – кожну годину з поступовим зменшенням частоти застосування [23].

Еритроміцин – представник макролідів, що діє бактериостатично, порушуючи синтез білка в мікроорганізмах. Його перевагою є ефективність проти збудників, стійких до інших груп антибіотиків, – *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*. Еритроміцин широко застосовують у формі очної мазі для лікування кон'юнктивітів, трахоми та бактеріальних кератитів. Мазь закладають за нижню або верхню повіку 3–5 разів на день, при трахомі – до 5 разів на день протягом тривалого часу [24].

Моксифлоксацин – не менш важливий представник четвертого покоління фторхінолонів. Завдяки здатності інгібувати ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, він діє бактерицидно проти широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій. Моксифлоксацин зазвичай використовують для лікування пацієнтів із бактеріальним кон'юнктивітом, що спричинений чутливими штамми мікроорганізмів. Його застосовують по 1 краплі тричі на

день протягом 4 днів. У такий спосіб досягають швидкого терапевтичного ефекту [25].

Усі ці препарати мають свої переваги та обмеження, і їх вибір залежить від характеру інфекції, чутливості збудника та стану пацієнта. Застосування антибактеріальних засобів в офтальмології потребує дотримання схем лікування для запобігання розвитку резистентності мікроорганізмів [26].

Найвідоміший протимікробний сульфаніламідний препарат – сульфацил натрію. Його застосовують і в монотерапії, і в комбінації з антибіотиками для лікування інфекційних захворювань допоміжного апарату та переднього відділу ока.

Сульфаніламідні використовують, коли є протипоказання до антибіотиків або якщо виявлено резистентну мікробну флору. Хоча їхня активність менша, ніж в антибіотиків, ці засоби ефективні щодо грампозитивних і грамнегативних коків, кишкової палички, шигел, клостридій, окремих простіших мікроорганізмів тощо. Антибактеріальна активність сульфаніламідів значно знижується, коли є параамінобензойна кислота у великих концентраціях, що часто визначають у разі рясних гнійних виділень [27].

Сульфациламід належить до фармакотерапевтичної групи S01AB04 (засоби, що застосовують в офтальмології, сульфаніламідні). Його основна фармакотерапевтична дія полягає в бактеріостатичному ефекті, що спрямований на грампозитивні та грамнегативні бактерії, зокрема стрептококи, пневмококи, гонококи, кишкову паличку, хламідії та актиноміцети. Механізм дії препарату зумовлений конкурентним антагонізмом із параамінобензойною кислотою та інгібуванням дигідрофоліатсинтетази, що блокує синтез тетрагідрофолієвої кислоти. Це порушує синтез пуринових і піримідинових основ, що є критично важливими для формування ДНК і РНК бактеріальних клітин, гальмує їх розмноження.

Показаннями для застосування препарату є інфекційно-запальні захворювання очей, спричинені чутливими до його дії бактеріями. Серед них – кон'юнктивіт, блефарит, гнійні виразки рогівки, кератит, гонорейні ураження очей у дорослих і новонароджених, а також профілактика бленорей у новонароджених. Дозування препарату визначено віком пацієнта. Так, для дорослих рекомендовано крапати 2–3 краплі в уражене око 5–6 разів на добу з інтервалом 4–5 годин. Для дітей використовують розчин концентрацією 200 мг/мл у дозі 1–2 краплі 4–5 разів на добу. У профілактиці бленорей у новонароджених одразу після народження крапають по 2 краплі розчину концентрацією 300 мг/мл у кожне око, через 2 години процедуру повторюють. Як побічні ефекти препарату визначено подразнення тканин ока, що виявляється почервонінням, свербіжем і набряком повік. Протипоказаннями до застосування є гіперчутливість до компонентів препарату або інших сульфаніламідів в анамнезі [28].

Для лікування інфекцій і запалення очей використовують і інші засоби. Наприклад, лікарські препарати на

основі мірамістину, зокрема препарат «Окомістин®», належать до сучасних антисептичних засобів із широким спектром фармакологічної дії. Ці препарати широко застосовують в офтальмології завдяки їхнім унікальним властивостям. Так, їх призначають під час лікування та профілактики інфекційно-запальних захворювань очей, спричинених бактеріальними, вірусними та грибковими збудниками. Висока ефективність, локальна дія та низька токсичність роблять препарати на основі мірамістину важливим компонентом терапії пацієнтів і з гострими, і з хронічними захворюваннями органів зору.

Мірамістин – катіонна поверхнево активна речовина з вираженими антисептичними властивостями. Ця сполука ефективна проти широкого спектра мікроорганізмів, включаючи грампозитивні та грамнегативні бактерії, аеробні й анаеробні форми, спороутворювальні й аспорогенні бактерії, навіть госпітальні штами з множинною стійкістю до антибіотиків. Засіб також активний щодо збудників статевих інфекцій (гонококи, трихомонади, хламідії, біда трепонема), вірусів (включаючи герпес і ВІЛ), а також грибів (дріжджові, дерматофіти, аскоміцети) та інших патогенних мікроорганізмів.

Крім антимікробної дії, препарат має протизапальний ефект, сприяє активації регенераторних процесів, місцевих захисних реакцій і підтримує механізми неспецифічного імунного захисту через модуляцію клітинної та гуморальної імунної відповіді. Відомо, що під впливом мірамістину знижується резистентність мікроорганізмів до антибіотиків. Препарат діє локально, не потрапляючи в системний кровотік.

Мірамістин використовують для лікування гострих хвороб і кон'юнктивітів, блефарокон'юнктивітів бактеріального, грибкового, хламідійного чи вірусного походження. Також ефективний при інфекційних ураженнях слизової тканини ока, травмах, хімічних та термічних опіках. Його застосовують для профілактики та лікування гнійно-запальних ускладнень у перед- та післяопераційному періоді, а також для запобігання гонококовим і хламідійним кон'юнктивітам у новонароджених.

Під час лікування травм, запальних процесів чи кон'юнктивітів дорослим крапають по 2–3 краплі, дітям до 12 років – по 1–2 краплі в кон'юнктивальний мішок 4–6 разів на день. Тривалість терапії – до 2 тижнів. У разі опіків ока після промивання водою роблять часті інстиляції кожні 5–10 хвилин протягом 1–2 годин, далі переходять на стандартну схему лікування. Для профілактики інфекційних ускладнень за день до операції крапають по 2–3 краплі тричі на день, після хірургічного втручання лікування продовжують протягом 3–5 днів.

Для профілактики інфекцій у новонароджених одразу після народження проводять обробку ока змоченим у дезінфекційному розчині ватним тампоном, а потім крапають по 1 краплі в кожне око з інтервалом 2–3 хвилини (тричі).

Іноді може виникнути короточасне відчуття печіння, яке минає самостійно через 15–20 секунд і не потребує припинення лікування. Протипоказанням до застосу-

вання є підвищена чутливість до компонентів препарату. Лікарська форма – краплі очні / вушні у флаконах, концентрація – 0,01 %.

Протигрибкові засоби. Грибкові інфекції рогівки доволі рідкісні, їх виявляють зазвичай після травм, отриманих під час сільськогосподарських робіт, особливо в умовах теплого і вологого клімату. Мікози з ураженням орбіти можуть виникнути внаслідок поширення інфекції з навколоносових пазух. Факторами, що асоційовані з розвитком захворювання, є похилий вік, ослаблення імунної системи, імуносупресивні стани, тривале застосування антибіотиків і гормональних препаратів. В окремих випадках гематогенний шлях зараження може спричинити розвиток метастатичного ендoftальміту [29].

Протизапальні препарати. Крім антибактеріальних лікарських засобів, у фармакотерапії запальних процесів різної етіології застосовують і протизапальні лікарські засоби, що сприяють зменшенню больового синдрому, набряку та порушень мікроциркуляції. Ці засоби класифікують на кілька основних груп залежно від механізму дії та сфери застосування.

Глюкокортикостероїди (ГКС) широко застосовують в офтальмології місцево та системно. Вони ефективні під час лікування пацієнтів зі склеритом, увеїтом, захворюваннями очного дна, а також сприяють зменшенню запальних реакцій після хірургічних втручань.

Використання місцевих ГКС потребує особливої обережності, коли діагноз остаточно не встановлено, зокрема при неспецифічному почервонінні ока. Це зумовлено ризиком розвитку тяжких ускладнень. Наприклад, почервоніння може бути спричинене вірусом простого герпесу, який може зумовлювати герпетичний кератит із дефектом рогівки. У таких ситуаціях застосування ГКС може значно погіршити стан пацієнта та спричинити погіршення зору. Крім того, тривале (більше ніж кілька тижнів) застосування ГКС у формі очних крапель може призвести до розвитку стероїдної глаукоми, яка є однією з форм первинної відкритокутової глаукоми. До найпоширеніших побічних реакцій також належать інші прояви сповільненого типу, а в деяких випадках можливе витончення рогівки та склери, що асоційоване з ризиком перфорації [30].

Застосування комбінованих препаратів, які містять ГКС та антибактеріальні компоненти, доцільне у післяопераційному періоді, наприклад після екстракції кришталика, антиглаукомних операцій чи травм ока. Такі засоби можуть бути ефективними і під час лікування окремих неінфекційних форм кон'юнктивіту. Однак є захворювання, під час яких застосування таких комбінованих препаратів не доцільне.

У разі системного призначення ГКС ризик розвитку глаукоми невисокий, однак визначають високу ймовірність (до 75 %) виникнення стероїдної катаракти при тривалому накопиченні преднізолону в дозі ≥ 15 мг на добу або еквівалентних дозах інших ГКС протягом кількох місяців.

В Україні в офтальмологічній практиці серед нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) переважно застосо-

вують диклофенак, який визначають як альтернативний глюкокортикоїдам препарат. Основна його перевага – відсутність характерних для кортикостероїдів побічних ефектів, що робить його безпечнішим для пацієнтів із дефектами поверхні рогівки, спричиненими травмами, чи перенесеним кератитом.

Диклофенак натрію чинить протизапальну, знеболювальну і міотичну дію. Механізм його дії полягає в інгібуванні циклооксигенази та пригніченні синтезу простагландинів, що є основними медіаторами запалення. Препарат сприяє полегшенню запалення та зменшенню больового синдрому після оперативних втручань, пошкоджень рогівки, а також ефективно запобігає інтраопераційному міозу під час хірургічного лікування катаракти. Препарат застосовують місцево у формі очних крапель. Перед операцією диклофенак закрапають по 1 краплі 5 разів протягом 3 годин, після чого продовжують лікування в післяопераційному періоді за схемою 3–5 разів на добу залежно від індивідуальної реакції пацієнта. Під час лікування болу, фотофобії та посттравматичних запальних процесів препарат закрапають по 1 краплі кожні 4–6 годин. У разі хірургічного втручання для корекції зору рекомендовано введення 1–2 крапель безпосередньо перед операцією, одразу після її завершення, а також кожні 4–6 годин упродовж наступних 3 днів [31].

Обговорення

Отже, встановлено, що на фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент очних крапель для лікування травм, опіків і запалень органа зору.

До таких засобів належать препарати, що містять різні активні речовини: тетразоліну гідрохлорид, параамінобензойну кислоту, тіотріазолін, декаметоксин, борну кислоту, натрію тетраборат, хлоргексидину бороглюконат, сульфацил натрію, диклофенак натрію, цинку сульфат, мірамістин тощо. Ці лікарські засоби спрямовані на зменшення симптомів запалення, лікування інфекційних захворювань і загоєння пошкоджень очей.

Втім, незважаючи на наявність значної кількості таких препаратів, їхній лікувальний ефект часто залишається недостатнім у разі тяжких або комбінованих травм ока, особливо тих, що виникають під час бойових дій, а також промислових травм, отриманих у мирний час. Більшість із цих засобів призначені для лікування найпоширеніших запальних процесів або бактеріальних інфекцій. Комплексний підхід до пошкоджень, отриманих в умовах мирного часу, та бойових травм потребує більш ефективної терапії, що може сприяти запобіганню ускладненням, зокрема інфекціям, рубцюванню тканин і втраті зору.

У зв'язку з цим виникає необхідність створення нового комбінованого лікарського засобу з протизапальною, антибактеріальною та протигрибковою діями. Такий препарат має забезпечувати одночасний вплив на кілька патогенетичних механізмів, що дасть змогу покращити загоєння тканин ока, знизити ризик інфекційних ускладнень і запобігти розвитку інвалідності через втрату

зору. Тому розробка та валідація методів стандартизації нового комбінованого лікарського засобу є актуальним завданням сучасної фармації й офтальмології, особливо в умовах значної кількості травм ока під час війни.

Нині відбувається експоненціальне посилення актуальності комбінованих лікарських засобів. Це зумовлено кількома факторами, що обґрунтовані сучасними потребами медицини й особливостями лікування очних захворювань.

Перш за все, око має складну структуру й унікальні фізіологічні особливості. Під час розвитку патологічних процесів часто виникає не один симптом, а цілий комплекс. Наприклад, при травмі ока одночасно можуть виникати різні ураження, що асоційовані з ризиком інфекції та порушенням регенерації тканин. Використання комбінованого препарату в такому випадку дає змогу одночасно впливати на всі ці процеси, що значно підвищує ефективність лікування.

Другий аспект – зручність застосування для пацієнта. Якщо хворому необхідно крапати кілька різних препаратів, це потребує певної дисципліни у зв'язку з необхідністю дотримання інтервалів між введеннями. Комбіновані засоби призначені для вирішення цієї проблеми, адже дають змогу одночасно вводити різні діючі речовини. Це особливо важливо для людей похилого віку або тих, хто має обмежені можливості самообслуговування.

Економічні чинники також підтверджують доцільність використання комбінованих препаратів. Хоча такі ліки можуть коштувати дорожче, ніж монопрепарати, загальна вартість лікування часто виявляється нижчою. Це пов'язано з тим, що немає необхідності купувати кілька різних ліків, а також знижується ризик розвитку ускладнень, які потребували б додаткового лікування.

З фармакологічного погляду сучасні комбіновані препарати створені з урахуванням потенційних взаємодій між компонентами. Це дає змогу досягти синергетичного ефекту, коли дія одного компонента лікарської форми посилює або доповнює дію іншого. Зауважимо, що розробка комбінованих препаратів – це складний процес, який потребує вивчення взаємодії компонентів, їхньої стабільності та безпеки [32].

Отже, актуальність комбінованих лікарських засобів в офтальмології обґрунтована тим, що вони можуть мати комплексний терапевтичний ефект, зручні для застосування, економічні та відповідають сучасним вимогам медицини, особливо в умовах збільшення кількості травм ока під час війни. Продовження досліджень у цьому напрямі залишається актуальним, сприятиме підвищенню ефективності лікування офтальмологічних захворювань у майбутньому.

Розробка комбінованого офтальмологічного препарату на основі диклофенаку натрію та параамінобензойної кислоти може бути перспективною через синергетичний терапевтичний ефект цих двох сполук. Комбінований офтальмологічний лікарський засіб на основі диклофенаку натрію та параамінобензойної кислоти може бути

оптимальним під час лікування запальних та інфекційно-запальних захворювань очей.

Диклофенак натрію як препарат із групи НПЗЗ сприяє зменшенню запалення завдяки інгібуванню циклооксигенази та зниженню синтезу простагландинів, а отже призначений для зменшення набряку, болю та гіперемії. Його застосування в офтальмології доцільне в разі розвитку післяопераційних запальних ускладнень, посттравматичних станів, для профілактики цистойдного макулярного набряку та лікування больового синдрому, спричиненого ушкодженням рогівки.

Комбінація з параамінобензойною кислотою розширює спектр терапевтичних можливостей нового комбінованого лікарського засобу внаслідок імуномодулювальних, антиоксидантних і протівірусних властивостей. Ця кислота – індуктор інтерферону, що сприяє активації протівірусного імунітету та посилює регенерацію рогівки. Завдяки цим властивостям вона є ефективним компонентом для лікування вірусних кон'юнктивітів, кератокон'юнктивітів, кератоевективів, а також посттравматичних і післяопераційних ушкоджень рогівки. Крім того, поєднання амінобензойної кислоти з диклофенаком може сприяти швидшому відновленню структур ока після хірургічних втручань і травм, прискорюючи загоєння та зменшуючи ризик інфекційних ускладнень.

Комбіноване застосування диклофенаку натрію та параамінобензойної кислоти патогенетично обґрунтоване, оскільки дає змогу одночасно впливати на запальні, імунні та регенеративні процеси. Враховуючи їхню синергічну дію, така комбінація може стати ефективним засобом для лікування та профілактики запальних і вірусних уражень переднього сегмента ока. Додатковою перевагою є можливість знизити потребу в застосуванні кортикостероїдів та антибіотиків, що мінімізує ризик побічних ефектів і підвищує безпеку терапії.

Отже, створення офтальмологічного препарату, що поєднує диклофенак натрію та параамінобензойну кислоту, є актуальним у фармацевтичній галузі та має значний потенціал для оптимізації лікування пацієнтів із запальними, травматичними та вірусними ураженнями очей.

Висновки

1. Проаналізували й схарактеризували різні офтальмологічні лікарські засоби, що найчастіше використовують у разі травм і запальних процесів ока.

2. Розглянуто позитивні властивості запропонованої комбінації диклофенаку натрію та параамінобензойної кислоти, зокрема поєднання вираженої протизапальної, знеболювальної та антибактеріальної дій, можливість зниження потреби в антибіотикотерапії, зменшення ризику розвитку резистентності бактерій і підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних офтальмологічних захворювань.

3. Доцільно продовжувати вивчення технологічних, фізико-хімічних і фармакологічних властивостей комбінованого лікарського засобу для оптимізації його складу й лікарської форми.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Окользін Д. В., аспірант каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0009-0009-4864-1468](https://orcid.org/0009-0009-4864-1468)

Information about the authors:

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

Okolzin D. V., PhD student, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Людмила Кучеренко (Liudmyla Kucherenko)
farm_chem@bigmir.net

References

- Zhang Y, Kang X, Wu Q, Zheng Z, Ying J, Zhang MN. Explosive eye injuries: characteristics, traumatic mechanisms, and prognostic factors for poor visual outcomes. *Mil Med Res.* 2023;10(1):3. doi: [10.1186/s40779-022-00438-4](https://doi.org/10.1186/s40779-022-00438-4)
- Wang X, Du J, Zhuang Z, Wang ZG, Jiang JX, Yang C. Incidence, casualties and risk characteristics of civilian explosion blast injury in China: 2000-2017 data from the state Administration of Work Safety. *Mil Med Res.* 2020;7(1):29. doi: [10.1186/s40779-020-00257-5](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00257-5)
- Verma S, Waikar S, Sharma V, Bhatkoti B, Chauhan R. Ocular trauma in counter insurgency and proxy war environment: Epidemiological study, 1992-2004. *Med J Armed Forces India.* 2021;77(4):390-6. doi: [10.1016/j.mjafi.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.02.001)
- Hamzeh A, Ayoub R, Issa S, Alhalabi N, Sawaf B, Mohsen F, et al. War-related ocular injuries in Damascus during the Syrian Crisis. *Injury.* 2021;52(2):299-304. doi: [10.1016/j.injury.2020.11.069](https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.069)
- Sukkarieh G, Lahoud C, Ghorayeb R, Abi Karam M, Succarieh Y, Saleh M, et al. Characteristics of open eye injuries in the Beirut Port explosion. *Injury.* 2021;52(9):2601-5. doi: [10.1016/j.injury.2021.07.031](https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.07.031)
- Gensheimer WG, Kerber MT, Blanch RJ. The epidemiology and outcomes of combat ocular trauma among local nationals managed at a deployed military hospital in Afghanistan. *Eye (Lond).* 2021;35(8):2155-63. doi: [10.1038/s41433-020-01316-w](https://doi.org/10.1038/s41433-020-01316-w)
- Colyer MH, Mazzoli RA. Complex ocular trauma outcomes and system capabilities: lessons from a combat zone and implications for national eye trauma care. *Eye (Lond).* 2021 Aug;35(8):2069-2070. doi: [10.1038/s41433-020-01319-7](https://doi.org/10.1038/s41433-020-01319-7)
- Karimi A, Razaghi R, Girkin CA, Downs JC. Ocular biomechanics due to ground blast reinforcement. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;211:106425. doi: [10.1016/j.cmpb.2021.106425](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106425)
- Lee I, Davis B, Purt B, DesRosiers T. Ocular Trauma and Traumatic Brain Injury on the Battlefield: A Systematic Review After 20 Years of Fighting the Global War on Terror. *Mil Med.* 2023;188(9-10):2916-23. doi: [10.1093/milmed/usac226](https://doi.org/10.1093/milmed/usac226)
- Wróblewska KB, Jadach B, Muszalska-Kolos I. Progress in drug formulation design and delivery of medicinal substances used in ophthalmology. *Int J Pharm.* 2021;607:121012. doi: [10.1016/j.ijpharm.2021.121012](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121012)
- Contarato JL, Barbalho GN, Cunha-Filho M, Gelfuso GM, Gratieri T. Applying Different Conditions in the OphthalMimic Device Using Polymeric and Hydrogel-Based Hybrid Membranes to Evaluate Gels and Nanostructured Ophthalmic Formulations. *Gels.* 2024;10(8):538. doi: [10.3390/gels10080538](https://doi.org/10.3390/gels10080538)
- Novack GD, Robin AL. Ocular Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2024;64(9):1068-82. doi: [10.1002/jcph.2451](https://doi.org/10.1002/jcph.2451)
- Plana D, Palmer AC, Sorger PK. Independent Drug Action in Combination Therapy: Implications for Precision Oncology. *Cancer Discov.* 2022;12(3):606-24. doi: [10.1158/2159-8290.CD-21-0212](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0212)
- Lobiuc A, Pavăl NE, Mangalagiu II, Gheorghită R, Teliban GC, Amăriucăi-Mantu D, et al. Future Antimicrobials: Natural and Functionalized Phenolics. *Molecules.* 2023;28(3):1114. doi: [10.3390/molecules28031114](https://doi.org/10.3390/molecules28031114)
- Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(5):543-62. doi: [10.1111/ceo.14113](https://doi.org/10.1111/ceo.14113)
- Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, Vartholomatos G, Malamos K, Sreekantam S, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol.* 2022;42(1):295-321. doi: [10.1007/s10792-021-01994-9](https://doi.org/10.1007/s10792-021-01994-9)
- Algarni AM, Guyatt GH, Turner A, Alamri S. Antibiotic prophylaxis for corneal abrasion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD014617. doi: [10.1002/14651858.CD014617.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD014617.pub2)
- Shariati A, Arshadi M, Khosrojerdi MA, Abedinzadeh M, Ganjalishahi M, Maleki A, et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front Public Health.* 2022;10:1025633. doi: [10.3389/fpubh.2022.1025633](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1025633)
- Adly ME, Gedawy EM, El-Malah AA, Khalil OM. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of some new lomefloxacin derivatives. *Sci Rep.* 2024;14(1):6175. doi: [10.1038/s41598-024-56313-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-56313-w)
- Di Zazzo A, Antonini M, Fernandes M, Varacalli G, Sgrulletta R, Coassin M. A global perspective of pediatric non-viral keratitis: literature review. *Int Ophthalmol.* 2020;40(10):2771-2788. doi: [10.1007/s10792-020-01451-z](https://doi.org/10.1007/s10792-020-01451-z)
- Li J, Qin Y, Zhao C, Zhang Z, Zhou Z. Tetracycline antibiotics: Potential anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2023;956:175949. doi: [10.1016/j.ejphar.2023.175949](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175949)
- Dean L, Kane M. Gentamicin Therapy and MT-RNR1 Genotype. 2015 Apr 29 [updated 2022 Sep 22]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- Schwarz C, Taccetti G, Burgel PR, Mulrennan S. Tobramycin safety and efficacy review article. *Respir Med.* 2022;195:106778. doi: [10.1016/j.rmed.2022.106778](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106778)
- Platon VM, Dragoi B, Marin L. Erythromycin Formulations-A Journey to Advanced Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):2180. doi: [10.3390/pharmaceutics14102180](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102180)
- Chen F, Dong Q, Hong W, Zhao J, Li Y. Moxifloxacin monotherapy for treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoevidenc Drug Saf.* 2023;32(11):1189-99. doi: [10.1002/pds.5677](https://doi.org/10.1002/pds.5677)
- Chan VF, Yong AC, Azuara-Blanco A, Gordon I, Safi S, Lingham G, et al. A Systematic review of clinical practice guidelines for infectious and non-infectious conjunctivitis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022;29(5):473-82. doi: [10.1080/09286586.2021.1971262](https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1971262)
- Daniel D, Bacchi S, Casson R, Chan W. Sulfonamides in ophthalmology: adverse reactions : Evidence-based use of sulfa drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol.* 2024;44(1):214. doi: [10.1007/s10792-024-03045-5](https://doi.org/10.1007/s10792-024-03045-5)
- Avdieieva L, Balko O, Balko OI, Bakaievych K, Bakaievych Y, Bili-aieva O, et al. [Education and science in the period of global crises and conflicts in the 21st century]. Sherman Oaks, California: GS Publishing Services; 2023. 331 p. Available from: [10.51587/9798-9895-14601-2023-016](https://doi.org/10.51587/9798-9895-14601-2023-016)
- Rabaan AA, Sulaiman T, Al-Ahmed SH, Buhaliqah ZA, Buhaliqah AA, AlYuosof B, et al. Potential Strategies to Control the Risk of Antifungal Resistance in Humans: A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(3):608. doi: [10.3390/antibiotics12030608](https://doi.org/10.3390/antibiotics12030608)
- Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, Alqahtani AM, Pierscionek B, Alany RG, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11(3):866-93. doi: [10.1007/s13346-020-00843-z](https://doi.org/10.1007/s13346-020-00843-z)
- Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of non-infectious corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs.* 2022;82(2):145-67. doi: [10.1007/s40265-021-01660-5](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01660-5)
- Arora S, Surakiatchanukul T, Arora T, Errera MH, Agrawal H, Lupidi M, et al. Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(1):97-148. doi: [10.1016/j.survophthal.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.05.007)



Дослідження протисудомних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу та перспективи їх застосування у фармації

Н. М. Борисенко¹, В. В. Парченко², І. В. Бушуєва², О. К. Єренко²

¹Черкаська медична академія, Україна, ²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Протисудомні препарати (антиконвульсанти) – це група ліків, що використовують під час лікування пацієнтів з епілепсією, а також для контролю інших розладів, пов'язаних із судоми або нападами. Вибір конкретного препарату залежить від типу судом, віку пацієнта, супутніх захворювань і можливих побічних ефектів. Лікування за допомогою цих препаратів потребує постійного медичного контролю для досягнення оптимального ефекту та мінімізації ризиків. Тому вирішення проблеми створення нових оригінальних ліків із мінімальною кількістю небажаних ефектів залишається актуальним завданням, має теоретичне і практичне значення.

Мета роботи – проаналізувати й узагальнити світові досягнення за останні роки щодо вивчення протисудомних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу та довести необхідність і доцільність подальших досліджень у цьому напрямі.

Матеріали і методи. Пошук наукової літератури здійснили з використанням низки наукометричних баз даних, що індексують фахові джерела з біомедицини, хімічної та фармакологічної галузей, зокрема PubMed, SciFinder, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, Scopus. Для досягнення поставленої мети використано теоретичні методи: інформаційного пошуку, оглядовий, порівняння, узагальнення. Використано комбіновані пошукові запити з використанням логічних операторів, як-от AND, OR, NOT, для конкретизації або розширення результатів пошуку. Наприклад, запит «1,2,4-triazole AND anticonvulsant activity» давав змогу знаходити публікації, де проаналізовано протисудомні властивості цих сполук.

Результати. Дослідження свідчать про значний потенціал S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-іонів як протисудомних агентів, що підтверджено результатами попереднього теоретичного комп'ютерного прогнозування. Підтверджено доцільність встановлення закономірностей між структурою синтезованих сполук та їхньою протисудомною дією. У результаті експериментальних досліджень встановлено, що дві сполуки мають протисудомну активність і за силою фармакологічного ефекту подібні до Мідокалму. На коразоловій моделі судом у щурів встановлено, що протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-тіо]-1-(4-хлорфенілетанону) перевищує ефективність препаратів порівняння – Мідокалму та фенобарбіталу – в 1,23 та 1,27 раза відповідно. Синтезовано кілька нових 7-заміщених-5-феніл-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідинів шляхом включення тріазольного фрагмента в піримідинове кільце, що сприятиме синергічному ефекту під час лікування пацієнтів з епілепсією.

Висновки. Похідні 1,2,4-тріазолу є перспективними щодо створення нових лікарських засобів із протисудомною активністю, що можуть діяти через кілька молекулярних механізмів. У результаті аналізу наукової літератури можливо запропонувати стратегії для розширення застосування похідних 1,2,4-тріазолу як ефективних протисудомних агентів.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, синтез, фізико-хімічні властивості, «структура – активність», протисудомна дія, дослідження in silico, in vivo, прогноз активності.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 223-227

Study of anticonvulsant properties of 1,2,4-triazole derivatives and prospects for their use in pharmacy

N. M. Borysenko, V. V. Parchenko, I. V. Bushuieva, O. K. Yerenko

Anticonvulsant drugs (antiepileptic drugs) are a group of medications used to treat epilepsy and to control other disorders associated with seizures or convulsive episodes. The choice of a particular drug depends on the type of seizure, the patient's age, comorbidities, and possible side effects. Treatment with these drugs requires constant medical monitoring to achieve optimal impact and to minimize risks. Therefore, solving the problem of creating new original medicines with minimal adverse effects remains an urgent task, with theoretical and practical justification.

The aim of the work was to analyze and summarize the world achievements in recent years in the study of anticonvulsant properties of 1,2,4-triazole derivatives and to prove the need and feasibility of further research in the chosen direction of scientific research.

ARTICLE INFO



UDC 615.31'792:615.217.015.11]-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.320738

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):223-227

Keywords: 1,2,4-triazole, synthesis, physicochemical properties, structure-activity relationship, anticonvulsant effect, in silico, in vivo studies, activity prediction.

Received: 14.01.2025 // Revised: 18.04.2025 // Accepted: 30.04.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Materials and methods. A comprehensive literature search was conducted using a range of scientometric databases indexing peer-reviewed sources in the fields of biomedicine, chemistry, and pharmacology, including PubMed, SciFinder, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, and Scopus. To achieve this goal, theoretical methods were used: information search, review, comparison, generalization. Additionally, combined search queries using logical operators such as AND, OR, NOT were used to narrow or expand the search results. For example, the query "1,2,4-triazole AND anticonvulsant activity" found publications discussing the anticonvulsant properties of these compounds.

Results. The studies described in this work indicate the significant potential of S-derivatives of 5-(furan-2-yl)-4R₁-1,2,4-triazol-3-thiones as anticonvulsants, considering the preliminary results of theoretical computer prediction, as well as the establishment of regularities between the structure of the synthesized compounds and their anticonvulsant effect. Experimental studies have shown that the two compounds exhibit anticonvulsant activity and are similar to Mydocalm in terms of the strength of their pharmacological effect. It was found that the anticonvulsant activity of 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio]-1-(4-chlorophenylethanone) exceeds the effectiveness of comparison drugs, such as Mydocalm and phenobarbital, by 1.23 and 1.27 times, respectively, when using the corazole model of seizures in rats. The team of authors managed to synthesize several new 7-substituted-5-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines through the inclusion of a triazole fragment in the pyrimidine ring, which is expected to have a synergistic effect in the treatment patients with epilepsy.

Conclusions. 1,2,4-triazole derivatives are of considerable interest for the development of new drugs with anticonvulsant activity, which can act through several molecular mechanisms. Thus, the analysis of scientific sources can suggest strategies for expanding.

Keywords: 1,2,4-triazole, synthesis, physicochemical properties, structure-activity relationship, anticonvulsant effect, in silico, in vivo studies, activity prediction.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):223-227

Протисудомні препарати (антиконвульсанти) – це група ліків, що використовують для лікування пацієнтів з епілепсією, а також для контролю інших розладів, пов'язаних із судоми або нападами. Ці препарати сприяють зниженню частоти й інтенсивності нападів, стабілізуючи активність нервових клітин у мозку. Вибір конкретного препарату залежить від типу судом, віку пацієнта, супутніх захворювань та можливих побічних ефектів. Лікування за допомогою цих препаратів потребує постійного медичного контролю для досягнення оптимального ефекту й мінімізації ризику.

Протисудомні препарати можуть спричиняти різні побічні ефекти: сонливість, дезорієнтацію або порушення пам'яті, порушення координації, гепатотоксичність (особливо в разі тривалого приймання), зміни настрою, депресивні стани, алергічні реакції. Тому вирішення проблеми створення нових оригінальних ліків із мінімальною кількістю небажаних ефектів залишається актуальним завданням, має теоретичне і практичне значення.

Похідні 1,2,4-тріазолу – перспективна група сполук, що викликають науковий інтерес завдяки своїй біологічній активності [1,2,3]. Встановлено, чи ці похідні мають зокрема й протисудомну дію [4].

1,2,4-тріазол – гетероциклічна сполука, що містить атоми Нітрогену в положеннях 1, 2 і 4, є перспективною в теоретичній і практичній фармацевтичній хімії [5,6,7]. Протисудомна активність похідних 1,2,4-тріазолу може бути пов'язана з їхньою здатністю впливати на нейротрансмітерні системи в центральній нервовій системі, зокрема через взаємодію з гамма-аміномасляною кислотою, що є основним інгібітором у мозку, або її рецепторами. Результатом є зниження нейрональної збудливості та гальмування судом. Крім того, похідні 1,2,4-тріазолу можуть впливати на іонні канали, зокрема натрієві та кальцієві, що відіграють важливу роль в ініціації судом. Ці сполуки впливають і на інгібування ензимів, що беруть участь у метаболізмі нейротрансмітерів або в регулюванні синаптичної передачі.

У результаті різних досліджень на тваринах встановлено, що похідні 1,2,4-тріазолу можуть мати виражену протисудомну активність [8]. У таких дослідженнях виявлено їхню здатність знижувати кількість або тяжкість судом, індукованих різними агентами: електричними імпульсами, токсичними речовинами чи препаратами, що викликають судом.

Зауважимо, що похідні 1,2,4-тріазолу можуть мати і протисудомну, й антипсихотичну активність. Це робить їх перспективними агентами під час лікування не лише епілепсії, але й інших неврологічних розладів.

Мета роботи

Проаналізувати й узагальнити світові досягнення за останні роки щодо вивчення протисудомних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу та довести необхідність і доцільність подальших досліджень у цьому напрямі.

Матеріали і методи дослідження

Пошук наукової літератури здійснили з використанням низки наукометричних баз даних, що індексують фахові джерела з біомедицини, хімічної та фармакологічної галузей, зокрема PubMed (найбільша база даних, що індексує публікації з медицини й біології), SciFinder (платформа для пошуку хімічних сполук, включаючи статті, патенти, дані про синтез і властивості хімічних сполук), Web of Science (багатопротильна база даних, що включає статті з таких наукових дисциплін, як хімія, біологія, медицина, фармація), Google Scholar (інструмент для пошуку наукових статей, тез, монографій та іншої наукової літератури), ScienceDirect (ресурс для пошуку статей із хімії, медицини та біології, включаючи праці, що фокусуються на протисудомних засобах), Scopus (база даних для пошуку наукових публікацій з різних напрямів, зокрема у галузі біомедицини).

Для аналізу залучених до огляду джерел застосовано такі методи: бібліометричний (зокрема аналіз цитування

для виявлення найцитованіших статей і авторів у цій тематиці), контент-аналіз (узагальнення даних щодо ефективності похідних 1,2,4-тріазолу як протисудомних засобів), а також огляд наукової літератури, що передбачав обговорення результатів досліджень, молекулярних механізмів дії та перспектив клінічного застосування.

Використано комбіновані пошукові запити з використанням логічних операторів, як-от AND, OR, NOT, для конкретизації або розширення результатів пошуку. Наприклад, запит «1,2,4-triazole AND anticonvulsant activity» давав змогу знаходити публікації, де проаналізовано протисудомні властивості цих сполук.

Результати

Важливо наголосити на актуальності і перспективності пошуку нових сполук із протисудомними властивостями, оскільки чимало лікарських засобів, що нині використовують у медичній практиці під час лікування пацієнтів із судомами різного генезу, асоційовані з багатьма небажаними побічними ефектами [8].

Протисудомні препарати – це лікарські засоби, що здатні запобігати або припиняти судомні напади різного походження. У сучасній науці термін протисудомні засоби зазвичай застосовують до препаратів, що призначені для запобігання різним проявам епілепсії (протиепілептичні).

Результати дослідження [9] свідчать про значний потенціал S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів як протисудомних агентів, що підтверджено результатами попереднього теоретичного комп'ютерного прогнозування. Підтверджено доцільність встановлення закономірностей між структурою синтезованих сполук та їхньою протисудомною дією. У результаті експериментальних досліджень встановлено, що дві сполуки мають протисудомну активність і за силою фармакологічного ефекту подібні до Мідокалму. На коразоловій моделі судом у щурів встановлено, що протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-(4-хлорфенілетанону) перевищує ефективність препаратів порівняння – Мідокалму та фенобарбіталу – в 1,23 та 1,27 раза відповідно. Для окремих класів 5-фуран-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів встановлено закономірності у системі структура – дія. Колектив авторів [9] розробив і синтезував серію 4-алкіл-5-(3-хлорбензил/2,3-дихлорфеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що мають протисудомні властивості. Відповідні 4-алкіл-5-(3-хлорбензил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіони у разі внутрішньоочеревинного введення в дозі 300 мг/кг захищали 100 % тестованих тварин.

Під час іншого дослідження вивчали протисудомну дію кількох похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону на максимальні судоми, спричинені електрошоком [10]. Усім сполукам властивий швидкий початок дії та тривалий ефект. Аналіз взаємозв'язку між структурою молекул та їхньою активністю показав: найактивнішими є сполуки, які містять фенільні замісники, приєднані до 1,2,4-тріазолу. На підставі результатів дослідження дійшли висновку, що, незважаючи на структурну подібність лореклезолу (про-

тисудомного препарату другого покоління) і синтезованих сполук, їхня протисудомна дія спричинена абсолютно різними молекулярними механізмами.

Оригінальні протисудомні молекули запропоновано на основі 5-арил-4-(хлорацетиламіно)-3-меркапто-1,2,4-тріазолів [11]. Ці сполуки синтезовано для скринінгу протисудомних ефектів у щурів на моделі нападу, спричиненого максимальним електрошоком (MES), і моделі нападу, зумовленого підшкірним введенням пентилентетразолу (sc-PTZ).

Проведено дослідження з молекулярного докінгу з гамма-аміномасляною кислотою та прогнозування *in silico* ADME, аби визначити взаємодію цих сполук із бензодіазепіновими (BZD) рецепторами та їхню схожість зі стандартними препаратами. Деякі сполуки виявились нейротоксичними лише у максимальній дослідженій дозі. Більшість сполук показали анти-MES-ефекти без будь-яких ознак неврологічного дефіциту. Усі досліджені сполуки значно зменшували напади, спричинені PTZ, порівняно з контрольною групою. Майже всі сполуки (90 %) призводили до зниження рухової активності. Серед інших похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону виявлено серію сполук із високими показниками протисудомної дії методами *in silico* та *in vivo* [12].

Численні дослідження підтверджують роль стресу в патогенез епілепсії [13]. Тривалий окиснювальний стрес пов'язаний із надмірною експресією касетних транспортерів, що зв'язують АТФ, призводить до резистентності до протиепілептичних препаратів. Досліджено три сполуки в ряді 1,2,4-тріазол-3-тіону щодо антиоксидантної активності та протисудомного ефекту в моделі фармакорезистентної епілепсії [14]. Згідно з висновками, досліджені сполуки чинили вдвічі сильнішу протисудомну дію, ніж вальпроєва кислота у тесті на мишах, що є стандартизованою доклінічною моделлю фармакорезистентної епілепсії. Активність поглинання антиоксидантів підтверджено і методами на основі переносу одного електрона (DPPH і CUPRAC), і під час проточної цитометрії загальної активності АФК у клітинах.

Епілепсія – один із найпоширеніших неврологічних розладів. Багато людей продовжують мати судоми, незважаючи на медичне та хірургічне лікування, що свідчить про доцільність розроблення нових протиепілептичних / протисудомних препаратів.

Сполуки тріазолу широко використовують у фармацевтичній практиці. Дослідники зробили спробу систематизувати матеріал щодо протисудомної активності похідних тріазолу [15]. Результати підтвердили, що тріазол відіграє особливу роль в органічній хімії та є ключовим гетероциклічним фрагментом у дизайні нових молекул, оскільки має низку властивостей і широкий спектр біологічної активності.

1,2,4-тріазол – важливий фармакофор, особливо під час розробки протиепілептичних препаратів. Нині вкрай актуальним питанням є розроблення нових протисудомних препаратів із покращеною активністю та меншим рівнем токсичності [16].

Дослідники синтезували нові похідні 6-(заміщеного феніл)тріазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолу та дослідили їхню протисудомну дію за допомогою максимального електрошоку (MES) і підшкірного пентилентетразолу [16]. Встановлено, що 6-(4-фторфеніл)тріазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолі сприяють селективному захисту від нападів MES зі значенням ED_{50} 49,1 мг/кг і значенням TD_{50} 94,1 мг/кг.

Мета іншого дослідження полягала в аналізі впливу розміру лінкера в похідних 4-алкіл-5-арил-1,2,4-тріазол-3-тіону на спорідненість до натрієвих каналів (VGSC) [17]. Дослідження ґрунтувалися і на спостереженнях SAR, і на моделюванні взаємодії між розробленими лігандами та сайтом зв'язування VGSC людини. Результати моделювання докінгу перевірено за допомогою аналізу зв'язування радіоліганду з батрахотоксином. Встановлено, що сполуки на основі тріазолу діяли як ліганди VGSC, а їхня спорідненість нижча, ніж афінність відповідних аналогів, що містять коротші алкільні лінкери. Оскільки численні блокатори натрієвих каналів – уже підтверджені протиепілептичні засоби, отримані похідні 1,2,4-тріазолу досліджували на протиепілептичний потенціал за допомогою експериментальної моделі тоніко-клонічних судом у мишей. Середні ефективні дози (ED_{50}) сполук, досліджених у тесті MES, становили $96,6 \pm 14,8$ мг/кг, а їхні середні токсичні дози (TD_{50}), встановлені в тесті, досягали $710,5 \pm 47,4$ мг/кг.

У праці [18] наведено відомості щодо похідної 1,2,4-тріазолу, яка при ізольованому введенні значно підвищувала поріг електроконвульсій. Експериментально встановлене значення TD_{20} для сполуки становило 11,71 мг/кг. Крім того, ця сполука (10 мг/кг) значно підвищувала протисудомну активність вальпроату ($p < 0,01$), але не активність карбамазепіну, фенobarбіталу чи фенітоїну на моделі тоніко-клонічних нападів.

Низку нових похідних 1,2,4-тріазол-3-ону, що містять саліцилову частину, синтезовано за допомогою мікрохвильового опромінення [19]. Протисудомну дію синтезованих сполук оцінювали програмою скринінгу антиконвульсантів Національного інституту здоров'я США. На моделях максимального нападу, спричиненого електрошоком, і мінімального клонічного нападу у мишей показано, що сполуки мали помірну протисудомну дію без будь-яких нейротоксичних ефектів.

Пошук нового протисудомного засобу з більшою селективністю та меншою токсичністю продовжує бути актуальним напрямом досліджень у медичній хімії [20,21]. Епілепсія – хронічний розлад мозку, лікування якого передбачає контроль нападів за допомогою протиепілептичних препаратів, що дуже часто пов'язані з побічними ефектами. В окремих випадках ці побічні реакції можуть бути потенційно небезпечними для життя.

Тріазолам і алпрозолам – відомі препарати, що призначають пацієнтам з епілепсією, які містять тріазоловий фрагмент [22]. Згідно з даними фахової літератури, різні заміщення в тріазоловому кільці зумовлюють сильну протиепілептичну дію без нейротоксичності. Вдалось синтезувати кілька нових 7-заміщених-5-феніл-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідинів через включення тріазольного

фрагмента в піримідинове кільце. Дослідники вважають, що це сприятиме синергічному ефекту під час лікування пацієнтів з епілепсією [22]. Протисудомну активність цих сполук оцінювали за допомогою тесту максимального електрошоку (MES). Карбамазепін і вальпроат взято як препарати позитивного контролю з протисудомною дією (ED_{50} = 11,8 мг/кг і 272 мг/кг відповідно). Серед досліджених сполук 7-(гептилокси)-5-феніл-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин мав значну протисудомну активність з ED_{50} = 84,9 мг/кг. Цей показник нижчий, ніж у карбамазепіну, але вищий порівняно з вальпроатом.

Під час іншого дослідження синтезовано низку похідних 4-(4-алкоксилфеніл)-3-етил-4*H*-1,2,4-тріазолу – аналогів із відкритим ланцюгом [23]. Протисудомну дію сполук оцінювали за допомогою тесту на максимальний електрошок (MES-тест), а нейротоксичність – за допомогою ротародного тесту на нейротоксичність (Tox). Тест MES дав змогу встановити, що 3-етил-4-(4-октилокси-феніл)-4*H*-1,2,4-тріазол мав найсильнішу активність: ED_{50} = 8,3 мг/кг, захисний індекс ($PI = TD_{50}/ED_{50}$) = 5,5. Втім, щодо 3-етил-4-(4-октилоксифеніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу встановлено більше значення PI – 9,3, що значно перевищувало відповідний показник еталонного препарату. Для пояснення можливого механізму дії сполука оцінена в тестах на пентилентетразол, ізоніазид, тіосемікарбазид, 3-меркаптопропіонову кислоту та стрихнін. Згідно з висновками дослідників, їм вдалось отримати ряд сполук на основі 1,2,4-тріазолу з інкорпорованим кумарином та оцінити їхні можливі протисудомні й нейротоксичні властивості [24]. При цьому виявлено ряд сполук з атомом Флуору, що характеризувалися значною протисудомною активністю.

Висновки

1. Похідні 1,2,4-тріазолу становлять значний інтерес для розвитку нових лікарських засобів із протисудомною активністю, що діють із залученням кількох молекулярних механізмів. Необхідно продовжувати клінічні й доклінічні дослідження, аби детально оцінити їхній потенціал і підтвердити безпечне використання цих сполук у медицині.

2. Арсенал біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолу постійно поповнюється новими перспективними молекулами. Широкий спектр активності цих речовин відкриває перспективи для впровадження інноваційних протисудомних засобів у медичну практику.

3. Токсичність, що властива різним сполуками цієї групи, обґрунтовує доцільність продовження досліджень у цьому напрямі та розробки нових, ефективніших і безпечніших препаратів. У результаті аналізу наукової літератури можливо запропонувати стратегії для розширення застосування похідних 1,2,4-тріазолу як ефективних протисудомних агентів.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дають можливість спланувати наступні дослідження в напрямі створення похідних 1,2,4-тріазолу, що мають протисудомні властивості.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азатетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азатетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів», держреєстрація № 0123U103937 (2023–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Борисенко Н. М., PhD, доцент каф. фармацевтичних дисциплін, Черкаська медична академія, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8228-7110

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2283-1695

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

Єренко О. К., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1502-6281

Information about the authors:

Borysenko N. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Sciences, Cherkasy Medical Academy, Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yerenko O. K., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy Management and Economics and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Інна Бушуєва (Inna Bushuieva)
valery999@ukr.net

References

- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(5):766-88. doi: [10.1016/j.apsb.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008)
- Yaduwanshi PS, Singh S, Sahapuriya P, Dubey P, Thakur J, Yadav S. Synthesis of some Noval qunazolinone derivatives for their anticonvulsant activity. *Orient J Chem*. 2024;40(2):369-73. doi: [http://dx.doi.org/10.13005/ojc.400207](https://doi.org/10.13005/ojc.400207)
- Farghaly TA, Masaret GS, Riyadh SM, Harras MF. A Literature Review Focusing on the Antiviral Activity of [1,2,4] and [1,2,3]-triazoles. *Mini Rev Med Chem*. 2024;24(17):1602-29. doi: [10.2174/0113895575277122231108095511](https://doi.org/10.2174/0113895575277122231108095511)
- Parchenko VV. [Synthesis, physico-chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione containing the core of furan] [dissertation on the Internet]. Zaporozhye: Zaporozhye State Medical University; 2006 [cited 2025 Jan 6]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0406U004985/>
- Prytula RL. [Study of the biological activity of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4n-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol in silico methods]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2024;(5):43-52. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.5.24.03](https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.03)
- Prytula RL. [Definition of toxicity of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2024;(3):79-88. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.3.24.07](https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.24.07)
- Bushuieva IV, Ohloblina MV, Shmatenko OP, Martynyshyn VP, Hunchak VM, Parchenko VV. [Optimization of methods of preparation of 4-(((5-decylthio)-4-methyl-4h-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023;4(4):95-100. Ukrainian. doi: [10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-095](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-095)
- Parchenko VV. [Anticonvulsant activity of 5-(furan-2-yl)-4R1-1,2,4-triazole-3-thione S-derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2018;(6):56-60. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.6.15.02](https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.15.02)
- Plech T, Kaproń B, Łuszczki JJ, Paneth A, Siwek A, Kołaczowski M, et al. Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system. *Eur J Med Chem*. 2014;86:690-9. doi: [10.1016/j.ejmech.2014.09.034](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.034)
- Plech T, Kaproń B, Łuszczki JJ, Wujec M, Paneth A, Siwek Aet al. Studies on the anticonvulsant activity and influence on GABA-ergic neurotransmission of 1,2,4-triazole-3-thione- based compounds. *Molecules*. 2014;19(8):11279-99. doi: [10.3390/molecules190811279](https://doi.org/10.3390/molecules190811279)
- Jain RP, Kashaw SK, Jain V, Kohli DV. Design, synthesis, in silico studies, and pharmacological evaluation of 5-aryl-4-(chloroacetyl)amino-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives as anticonvulsant agents. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2024;16(6):190-200. doi: [10.22159/ijap.2024v16i6.52379](https://doi.org/10.22159/ijap.2024v16i6.52379)
- Fieger J, Orzeł A, Kowalska-Kępczyńska A, Pizon M, Trębacz H, Majerek D, Plech T, et al. Teicoplanin-Modified HPLC Column as a Source of Experimental Parameters for Prediction of the Anticonvulsant Activity of 1,2,4-Triazole-3-Thiones by the Regression Models. *Materials*. 2020;13(11):2650. doi: [10.3390/ma13112650](https://doi.org/10.3390/ma13112650)
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsies: diagnosis and management (Guidance 137). NICE. 2012 [cited 2025 Jan 5]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG137>
- Kaproń B, Czarnomysy R, Wysockiński M, Andrys R, Musilek K, Angeli A, et al. 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020;35(1):993-1002. doi: [10.1080/14756366.2020.1748026](https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1748026)
- Wang Y, Liu D. An Important Potential Anti-Epileptic/Anticonvulsant Active Group: A Review of 1,2,4-Triazole Groups and Their Action. *Drug Res (Stuttg)*. 2022 Mar;72(3):131-8. doi: [10.1055/a-1670-6992](https://doi.org/10.1055/a-1670-6992)
- Deng XQ, Song MX, Gong GH, Wang SB, Quan ZS. Synthesis and Anticonvulsant Evaluation of some New 6-(Substituted-phenyl)thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole Derivatives in Mice. *Iran J Pharm Res*. 2014 Spring; 13(2):459-69
- Paruch K, Kaproń B, Łuszczki JJ, Paneth A, Plech T. Effect of Linker Elongation on the VGSC Affinity and Anticonvulsant Activity among 4-Alkyl-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thione Derivatives. *Molecules*. 2023;28:5287. doi: [10.3390/molecules28135287](https://doi.org/10.3390/molecules28135287)
- Łuszczki JJ, Marzeda P, Gut-Lepiech A, Kondrat-Wróbel MW, Wróblewska-Łuczka P, Karwan S, Plech T. New derivative of 1,2,4-triazole-3-thione (TP427) potentiates the anticonvulsant action of valproate, but not that of carbamazepine, phenytoin or phenobarbital in the mouse tonic-clonic seizure model. *Pharmacol Rep*. 2019;71(2):299-305. doi: [10.1016/j.pharep.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.01.003)
- Kahveci B, Menteşe E, Akkaya E, Yılmaz F, Doğan IS, Ozel A. Synthesis of some novel 1,2,4-triazol-3-one derivatives bearing the salicyl moiety and their anticonvulsant activities. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2014;347(6):449-55. doi: [10.1002/ardp.201300427](https://doi.org/10.1002/ardp.201300427)
- Kamboj VK, Verma PK, Dhanda A, Ranjan S. 1,2,4-triazole derivatives as potential scaffold for anticonvulsant activity. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2015;15(1):17-22. doi: [10.2174/1871524915666150209100533](https://doi.org/10.2174/1871524915666150209100533)
- Jiang N, Deng XQ, Li FN, Quan ZS. Synthesis of Novel 7-Substituted-5-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] Pyrimidines with Anticonvulsant Activity. *Iran J Pharm Res*. 2012;11(3):799-806.
- Karpun YO, Karpenko YV, Parchenko VV, Panasenکو OI. [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. 2019;12(3):270-5. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2019.3.184186](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184186)
- Chen J, Sun X-Y, Chai K-Y, Lee J-S, Song M-S, Quan Z-S. Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxy-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(21):6775-81. doi: [10.1016/j.bmc.2007.08.004](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.004)
- Bhat MA, Al-Omar MA. Coumarin incorporated triazoles: a new class of anticonvulsants. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(6):889-95. Available from: <https://typeset.io/pdf/coumarin-incorporated-triazoles-a-new-class-of-dy0n5482yz.pdf>



Комплексна реабілітація онкологічних пацієнтів: роль фармацевтичної підтримки в процесі відновлення

О. Г. Алексєєв^{ID^{D,F}}, В. В. Чемирисов^{ID^{D,C}}, Ю. Ю. Сізнцова^{ID^{A,B}}, Д. Ю. Тарнавська^{ID^E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Комплексна реабілітація онкологічних хворих передбачає одночасне застосування різних видів реабілітації, мета й завдання яких мають бути узгоджені. Для ефективного лікування онкохворих важливо здійснювати реабілітаційні заходи від початку захворювання, комплексно, систематично та за індивідуальною схемою для конкретного пацієнта. Комплексна реабілітація включає низку лікувальних і відновлювальних заходів. Вибір реабілітації прямо залежить від типу та тяжкості перебігу захворювання, фізіологічних особливостей організму, результатів аналізів і рекомендацій лікаря, беруть до уваги і інші медичні аспекти. Комплексна реабілітація необхідна не тільки для профілактики рецидивів пухлинної хвороби, корекції ускладнень внаслідок стандартного лікування, але й для підвищення якості життя таких пацієнтів, їхньої активної життєдіяльності у родині, інтеграції в суспільне життя. Ці фактори обґрунтовують доцільність забезпечення хворих онкологічного профілю індивідуальними програмами реабілітації не тільки на час перебування у спеціалізованих лікувальних закладах, але протягом тривалішого відновлення в реабілітаційних центрах.

Мета роботи – аналіз сучасної проблематики комплексної реабілітації онкологічних хворих.

Матеріали і методи. Пошук інформаційних джерел здійснено з використанням офіційних баз нормативно-правових актів України, а також актуальних даних законодавчо-нормативної бази у сфері охорони здоров'я, медичної реабілітації та соціальної політики. Перевагу надавали джерелам, що регулюють питання медичної допомоги онкологічним пацієнтам, організації реабілітаційного процесу та впровадження індивідуальних програм реабілітації. У ході роботи застосовано методи аналізу, порівняння, синтезу, узагальнення, пояснення та класифікації.

Результати. Вивчено проблематику комплексної реабілітації онкологічних хворих. Такий вид реабілітації визначено як головний і необхідний для профілактики рецидивів хвороби та підвищення якості життя пацієнтів онкологічного профілю. Наведено класифікацію пацієнтів на клінічні групи. На підставі результатів аналізу даних зробили висновок, що комплексна реабілітація має відповідати кожній групі клінічних випадків.

Висновки. Детально розглянувши й проаналізувавши проблематику комплексної реабілітації онкологічних пацієнтів, визначили, що реабілітація є важливою складовою соціальної політики, оскільки дає змогу пацієнтові брати участь у суспільному житті, реалізувати свої здібності і знання на ринку праці, крім того, реалізація таких заходів сприяє зменшенню кількості непрацездатних осіб, а отже позитивно впливає на соціально-економічну сферу.

Ключові слова: онкологічні хворі, комплексна реабілітація, індивідуальна програма реабілітації, клінічні групи онкохворих, експертиза ступеня зниження життєдіяльності.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 228-232

Comprehensive rehabilitation of cancer patients: the role of pharmaceutical support in the recovery process

O. H. Aleksiev, V. V. Chemyrysov, Yu. Yu. Sizintsova, D. Yu. Tarnavska

The current implementation of complex rehabilitation of cancer patients involves various types of rehabilitation that may interact with each other. For effective comprehensive treatment of cancer patients, it is important to carry out rehabilitation approaches from the very beginning, comprehensively, systematically and according to an individual scheme for a specific patient. Comprehensive rehabilitation includes a whole complex of therapeutic and rehabilitation treatments. The choice of rehabilitation depends on the type and severity of illness, physiological characteristics of the body, test results and doctor's recommendations, as well as a number of other medical aspects. Comprehensive rehabilitation is necessary not only to prevent relapses of swelling illness and to neutralize the complications of standard treatment, but also to improve the quality of life of such patients, their active life in the homeland, integration in the family life. The above is aimed at providing cancer patients with individual rehabilitation programs (IRPs) not only for the duration of their stay in specialized medical institutions, but also for longer-term recovery in rehabilitation centers.

ARTICLE INFO



UDC 614.1/2:616-006.6-036.838-085

DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.312204

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):228-232

Keywords: cancer diseases, rehabilitation, individual rehabilitation program, clinical groups of cancer patients, examination of the stage of decline in life expectancy.

Received: 21.03.2025 // Revised: 29.05.2025 // Accepted: 02.06.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

The aim: analysis of modern problems of complex rehabilitation of cancer patients.

Materials and methods. The search for information sources was conducted using official databases of Ukrainian legal and regulatory acts, as well as current documents within the legislative and normative framework in the fields of healthcare, medical rehabilitation, and social policy. Priority was given to sources governing the provision of medical care to oncology patients, the organization of rehabilitation processes, and the implementation of individualized rehabilitation programs. During the work, the method of analysis, comparison, synthesis, generalization, explanation and classification were used.

Results. Study of the problems of complex rehabilitation of cancer patients. First of all, the identification of this rehabilitation as the main and necessary for the prevention of relapses of the disease and improvement of this type patient's quality of life. A certain classification of patients by clinical groups was carried out and a conclusion was made that comprehensive rehabilitation should correspond to each group of clinical cases.

Conclusions. The analysis of current issues in the comprehensive rehabilitation of oncology patients confirms that rehabilitation is a key component of social policy, as it enables individuals to participate fully in social life and apply their skills and knowledge in the labor market. Furthermore, the implementation of such measures contributes to a reduction in disability rates, thereby positively influencing the socio-economic development of society.

Keywords: cancer diseases, rehabilitation, individual rehabilitation program, clinical groups of cancer patients, examination of the stage of decline in life expectancy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):228-232

У низці законодавчих актів України визначено завдання для компенсації обмежень життєдіяльності, спричинених порушенням здоров'я зі стійким розладом функцій організму [1,2,3,4].

Мета роботи

Аналіз сучасної проблематики комплексної реабілітації онкологічних хворих.

Матеріали і методи дослідження

Пошук джерел інформації здійснено шляхом опрацювання чинної нормативно-правової бази України, що регламентує питання медичної та соціальної реабілітації, зокрема щодо онкологічних хворих. Вивчали передусім закони України, постанови Кабінету Міністрів України, накази Міністерства охорони здоров'я та інші офіційні документи, що визначають правові, організаційні та функціональні аспекти впровадження індивідуальних програм реабілітації. Взято до уваги положення нормативних актів щодо класифікації клінічних груп пацієнтів, критеріїв зниження життєдіяльності та принципів забезпечення безперервної комплексної допомоги.

Під час дослідження застосовано загальнонаукові методи: аналізу – для вивчення нормативних документів і узагальнення ключових положень; порівняння – для зіставлення різних підходів до організації реабілітації; синтезу – для формування цілісного уявлення про сучасну модель комплексної реабілітації; пояснення – для інтерпретації взаємозв'язків між медичними, правовими й соціальними аспектами реабілітації онкологічних хворих.

Результати

Згідно з чинними нормативно-правовими актами, реабілітація у сфері охорони здоров'я – це комплекс заходів, здійснюваних фахівцями з реабілітації, які працюють у реабілітаційних закладах, відділеннях, підрозділах, а

також у територіальних громадах у складі мультидисциплінарної реабілітаційної команди або самостійно, надають реабілітаційну допомогу особі з обмеженнями повсякденного функціонування (або такій, у якої можуть виникнути обмеження повсякденного функціонування) для досягнення та підтримання оптимального рівня функціонування та якості життя у її середовищі.

Реабілітацію осіб з інвалідністю визначають як систему медичних, психологічних, педагогічних, фізичних, професійних, трудових, фізкультурно-спортивних, соціально-побутових заходів, що спрямовані на надання їм допомоги у відновленні та компенсації порушених або втрачених функцій організму для досягнення й підтримання соціальної та матеріальної незалежності, трудової адаптації та інтеграції в суспільство, а також забезпечення осіб з інвалідністю допоміжними засобами реабілітації і медичними виробами.

Реабілітаційні заходи з надання послуг – це система медичних, психологічних, педагогічних, фізичних, професійних, трудових, фізкультурно-спортивних, соціально-побутових заходів, спрямованих на комплексну реабілітацію пацієнтів, надання особам допомоги у відновленні та компенсації порушених або втрачених функцій організму для досягнення й підтримання соціальної та матеріальної незалежності, трудової адаптації та інтеграції в суспільство, заходів з реабілітації у сфері охорони здоров'я.

Підтверджено, що реабілітація є важливим і невіддільним етапом у процесі лікування онкологічних хворих, метою якого є відновлення функцій органів і систем організму хворого та зменшення побічних проявів спеціального лікування.

Одночасне здійснення різних видів реабілітації є комплексною реабілітацією. У разі її застосування мету й завдання різних видів реабілітації слід узгоджувати між собою.

Комплексна реабілітація необхідна не тільки для профілактики рецидивів пухлинної хвороби, компенсації ускладнень внаслідок стандартного лікування,

але й для підвищення якості життя онкопациєнтів, їхньої активної життєдіяльності у родині, інтеграції в суспільне життя.

Отже, комплексна реабілітація ґрунтується на експертній діагностиці та визначає прогноз результату захворювання і, як наслідок, ступінь втрати життєдіяльності та обсяг соціальної допомоги і підтримки.

Конкретні методи для кожного хворого персонально, систематизовані в окремому документі, визначають як індивідуальну програму реабілітації (ІПР).

Індивідуальна програма реабілітації – комплекс оптимальних видів, форм, обсягів, термінів реабілітаційних заходів із визначенням порядку і місця їх проведення, спрямованих на відновлення та компенсацію порушених або втрачених функцій організму, здатності конкретної особи до виконання видів діяльності, визначених у рекомендаціях медико-соціальної експертної комісії.

Фахівці медико-санітарної експертної комісії або лікарсько-консультативної комісії розробляють ІПР за участю особи з інвалідністю чи законного представника дитини з інвалідністю, до цього процесу залучають також спеціалістів закладів охорони здоров'я, органів соціального захисту, державної служби зайнятості, органів Пенсійного фонду України, Фонду соціального захисту осіб з інвалідністю та інших органів, які провадять діяльність у сфері реабілітації осіб з інвалідністю.

Відмінними особливостями ракової хвороби є здатність первинної пухлини до інвазивного росту з проростанням навколишніх тканин, рецидивування (виникнення видаленої пухлини на тому самому місці), метастазування (виникнення осередків пухлинного росту в інших органах з окремих клітин основної пухлини, що поширюються).

За темпами росту умовно розрізняють такі метастази злоякісної пухлини:

- гарячі, що інтенсивно розвиваються, активно руйнують навколишні тканини, їх легко виявити клінічними методами;

- холодні, які зупинилися в розвитку та в неактивному стані тривалий час є в пацієнта, можуть знову переходити або не переходити в гарячі;

- німі, коли мікрометастази виникли у різних органах у стані анабіозу, їх виявляють здебільшого випадково або в результаті цілеспрямованого дослідження (мікроскопічного, імунологічного тощо).

Міжнародну класифікацію TNM застосовують в усіх формах первинної облікової документації, за її допомогою формують зрозуміле загальне уявлення про поширеність злоякісного процесу. Разом із тим, ця класифікація є досить громіздкою і надмірно формалізованою.

Застосування класифікації за стадіями злоякісного процесу не доцільне під час складання ІПР, оскільки згодом буде складно скорегувати вхідні дані й власне ІПР зі зміною стадії (в разі прогресування пухлини, рецидивування, виникнення множинних метастазів, розвитку ракової кахексії чи виходу у стан ремісії).

Найбільшу інформативність для ІПР має класифікація на клініко-статичні групи, тобто групи осіб, які потребу-

ють онкологічної допомоги відповідно до певних медико-технологічних (економічних) стандартів.

Група Ia. Пацієнтів із захворюваннями, що пов'язані з можливими злоякісними процесами, обстежують із залученням онколога. Діагноз має бути уточнений протягом 10 днів. Якщо діагноз не підтверджено, то пацієнта знімають з обліку; у разі підтвердження діагнозу хворого переводять до II або IV клінічної групи;

Група Ib. Хворі на передрак (наприклад, ерозія шийки матки, поліпи шлунка, неспецифічний виразковий коліт тощо) мають бути обстежені не рідше, ніж 1 раз на 3 роки. Вилікувані перебувають під диспансерним наглядом протягом періоду до 1 року, їх оглядають 1 раз на 3 місяці. Через 12 місяців після повного одужання, якщо немає рецидиву, хворих знімають з обліку.

Група II. Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями різного ступеня тяжкості, які потребують радикального спеціального лікування: хірургічного, променевого, хіміотерапевтичного або їх комбінації, а також хворі, котрі отримують радикальне лікування, що слід почати не пізніше ніж через 7–10 днів після встановлення діагнозу. Радикальне хірургічне лікування відрізняється тим, що, крім органа, ураженого раком, одночасно виконують лімфодисекцію у межах регіонарного лімфатичного басейну. Операція без видалення лімфовузлів є нерадикальною, паліативною.

Радикальне променеве лікування здійснюють за допомогою джерел гамма-випромінювання (рентгено-терапевтичні установи, кобальтові гармати, лінійні прискорювачі, радіофармпрепарати тощо), як правило, кількома курсами. Цей вид лікування можна застосовувати і в поєднанні з іншими методами радикального лікування, й ізольовано. Променеву терапію інколи призначають у межах паліативного лікування.

Хіміотерапію злоякісних пухлин реалізують спеціалізованими протираковими лікарськими препаратами (алкілувальні, антиметаболіти, алкалоїди, змішані), що значно знижують якість життя хворих. Як правило, призначають поліхіміотерапію кількома препаратами (схеми ЦАМП, ВАМП тощо) в поєднанні з хірургічним або променевим лікуванням.

Підтримувальна гормонотерапія та імунотерапія до радикальних методів лікування не належать. Радикальне лікування можливе лише в стаціонарних умовах.

Після лікування хворих переводять до III клінічної групи, невилікуваних хворих залишають у II, а в разі виявлення метастазів пацієнтів переводять до IV клінічної групи, якщо протипухлинне лікування протипоказане.

Група III. Пацієнти за злоякісними новоутвореннями, які закінчили спеціальне лікування. До III клінічної групи (практично здорових) належать хворі, які закінчили радикальне лікування, і в них не зафіксовано метастазів і рецидивів. Датою переходу із II клінічної групи до III прийнято вважати дату виписки зі стаціонару.

Група IIIa. Пацієнти, які отримали лікування в обсязі радикальної технології, без ознак злоякісних новоутворень і тривалих порушень здоров'я.

Група ІІІб. Пацієнти, які отримали лікування в обсязі радикальної технології, без ознак злоякісних новоутворень, але з тривалими порушеннями здоров'я.

Група ІІІв. Пацієнти, які отримали паліативне лікування, без протипоказань до можливого подальшого спеціалізованого лікування.

Нову облікову картку заводять, якщо хворий раніше на обліку не перебував. Якщо хворий перебував на обліку, то в контрольній карті змінюють клінічну групу.

Тактика спостереження за пацієнтами: протягом усього життя хворі мають перебувати під диспансерним наглядом, їм потрібно призначати відновне і періодичне загальнозміцнювальне лікування. З обліку таких пацієнтів не знімають, у разі виникнення рецидиву або метастазів переводять до ІІ групи, а якщо можливе спеціалізоване радикальне лікування – до ІV клінічної групи.

Хворим з ІІІа клінічною групою встановлення групи інвалідності не доцільне, але їм може бути встановлено групу інвалідності за функціональним порушенням.

Хворі зі встановленою ІІІб клінічною групою мають стійкі розлади здоров'я, зумовлені особливостями й ускладненнями лікування або хвороби. У такому випадку їхня працездатність здебільшого значно обмежена. Тому їм може бути встановлено групу інвалідності.

Якщо пацієнтові встановлено ІІІв клінічну групу, враховують загальний стан і можливість виконання функціональних обов'язків, можливе погіршення загального стану, аж до повної втрати працездатності у разі прогресування хвороби.

Група ІV. Хворі із занедбаними формами злоякісних пухлин, яким радикальне лікування не доцільне. Помилковою буде стратифікація до цієї групи пацієнтів із курабельними формами раку, які при цьому мають загальні та місцеві протипоказання, що перешкоджають призначенню радикального хірургічного чи променевого лікування. Терміни диспансеризації: хворих не викликають на контрольні огляди. Спостереження за цими пацієнтами здійснює дільничний лікар, план лікування розробляють разом з онкологом. З обліку цих хворих не знімають. Хворим із ІV клінічною групою зазвичай встановлюють І групу інвалідності.

Діагноз онкологічного захворювання встановлюють в онкологічному диспансері після всебічного обстеження, він має бути наведений у засвідченій виписці з історії хвороби. Клінічний діагноз злоякісного новоутворення визначають відповідно до МКХ-11, він обов'язково включає опис морфологічних змін, що настали і в результаті захворювання, і в результаті радикального лікування (із зазначенням дат, обсягу оперативного втручання, курсів хіміє-, променевої терапії), поширеність онкологічного процесу (рецидив, метастази, якщо вони є), у т. ч. за міжнародною класифікацією TNM, стадію злоякісного процесу, клінічну групу. Дані патогістологічного дослідження із зазначенням номера, дати, матеріалу є обов'язковою частиною клінічного діагнозу. Обов'язковою у виписці є програма наступного радикального лікування для хворих із ІІ клінічної групи.

Виписки, що не містять наведених відомостей, мають бути повернуті до онкодиспансеру для доопрацювання. Лікарі медико-соціальної експертної комісії не мають права змінювати клінічний діагноз онкологічним хворим. Основний діагноз повинен мати додатково функціональну частину, що описує порушення в роботі органів і систем, зумовлені раковою хворобою та наслідками радикального лікування, а експертний діагноз – ще й ступінь порушення основних функцій організму.

За підсумками експертного діагнозу здійснюють експертизу ступеня зниження якості життя. У хворих із І клінічної групи життєдіяльність мало знижується. Хворим із ІІ клінічної групи, які не завершили курс радикального лікування або перейшли із ІІІ клінічної групи, може бути встановлена ІІ група інвалідності. В ІІР чільне місце посідає медична та психологічна, частково – соціально-побутова реабілітація. Заходи фізичного та професійного напрямку особливого сенсу не мають. Хворим ІІІ клінічної групи ступінь зниження життєдіяльності встановлюють залежно від морфофункціональних змін, спричинених спеціалізованим лікуванням. Хворим, які потребують стороннього догляду та допомоги, встановлюють І групу інвалідності; особам зі стійкими, значно вираженими порушеннями функцій організму, – ІІ групу; особам із помірно вираженими стійкими порушеннями має бути встановлена ІІІ група інвалідності. В окремих випадках (при незанедбаному злоякісному процесі, при пухлинах, що асоційовані зі сприятливим прогнозом) хворий може бути виписаний за власним бажанням для роботи за фахом (якщо немає протипоказань). Враховуючи, що рецидив злоякісного росту та метастазування здебільшого настає в перший рік після завершення радикального лікування, первинну групу інвалідності встановлюють строком на 1 рік. До цих хворих ІІР слід застосовувати у повному обсязі.

Медична реабілітація має бути спрямована на виконання реконструктивних операцій для усунення дефектів, що виникли в процесі радикального лікування, корекцію наслідків хімієтерапії та променевого лікування. Заходи соціально-побутової реабілітації (пристосування приміщень до потреб хворого, патронаж, догляд тощо), а також забезпечення засобами пересування здійснюють органи соціального захисту за висновком медико-соціальної експертної комісії.

Психологічну допомогу надають медико-психологічні центри та психологічні консультації.

Професійна реабілітація полягає у працевлаштуванні хворих, враховуючи стан їхнього здоров'я, з використанням залишкової працездатності. Перед цим здійснюють експертизу санітарно-гігієнічних умов на робочому місці та визначають потенційні трудові можливості та мотивацію хворого працювати. Оптимальним є працевлаштування хворого на робоче місце, яке він посідав до хвороби. Якщо це не можливо, після попередньої психолого-професійної орієнтації хворі можуть бути скеровані в регіональні центри зайнятості для перепідготовки, отримання доступної професії, аби надалі працевлаштуватися.

Хворим із IV клінічної групи реабілітацію слід проводити в усіх випадках, але зі зміщеними акцентами. Професійна та фізична реабілітація в таких випадках найчастіше не доцільні, і пріоритетним стає медичний компонент ІПР, зокрема паліативні заходи (призначення наркотичних препаратів і транквілізаторів, витратних засобів догляду тощо). Дуже важливим для хворих цієї групи є психологічний компонент реабілітації.

В ІПР названо конкретних виконавців її окремих елементів. Так, медична реабілітація (радикальне, реконструктивне хірургічне, відновне, профілактичне лікування) покладено на спеціалізовані онкологічні диспансери, клініки науково-дослідних інститутів онкологічного профілю. У поліклініці спостереження за онкохворими із II та III клінічних груп мають здійснювати онкологи та фахівці відповідних профілів, а за хворими на термінальній стадії (IV клінічної групи) – сімейні лікарі (дільничні терапевти).

Обговорення

Комплексна реабілітація необхідна не тільки для профілактики рецидивів пухлинної хвороби, корекції ускладнень внаслідок лікування, але й для підвищення якості життя таких пацієнтів, їхньої активної життєдіяльності у родині, інтеграції у суспільне життя. Отже, комплексна реабілітація, що спрямована на забезпечення хворих онкологічного профілю ІПР, актуальна не тільки під час перебування у спеціалізованих лікувальних закладах, але протягом тривалого відновлення у реабілітаційних центрах.

Повноцінне, індивідуально призначене комплексне відновне лікування сприяє істотному зменшенню кількості ускладнень, поліпшенню якості життя онкопацієнтів. Нині однією з головних цілей лікування є досягнення максимально можливої якості життя пацієнта, наближеної до рівня якості життя практично здорової людини. Тому комплексна реабілітація набуває такого ж важливого значення, як і специфічна протипухлинна терапія.

Висновки

1. Реабілітація онкологічних хворих – складний тривалий процес, що потребує кваліфікованого підходу лікарів і мотивації пацієнта до повного вилікування. Для ефективного лікування онкохворих важливо вживати реабілітаційних заходів від початку захворювання, комплексно, систематично та за індивідуальною схемою для конкретного пацієнта.

2. Комплексна реабілітація передбачає низку лікувальних і відновлювальних заходів. Вибір реабілітації прямо залежить від типу і тяжкості перебігу захворювання, а також індивідуальних фізіологічних особливостей пацієнта, результатів аналізів і рекомендацій лікаря.

3. Кваліфікований підхід під час вибору оптимальної схеми реабілітації дає змогу у досить стислі терміни поліпшити самопочуття пацієнта і повернути його до нормального життя. Програму реабілітації необхідно розробляти індивідуально для кожного хворого.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні питання комплексної реабілітації онкологічних пацієнтів та розробленні пропозицій і рекомендацій для модернізації й оптимізації цього процесу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Алексєєв О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4947-4998

Чемирисов В. В., канд. мед. наук, старший викладач каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-0423-2648

Сізнцова Ю. Ю., канд. юрид. наук, доцент каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; адвокат, член комітету медичного і фармацевтичного права та біоетики Національної асоціації адвокатів України.

ORCID ID: 0009-0009-4788-5831

Тарнавська Д. Ю., асистент каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-1002-399X

Information about the authors:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Chemyrsov V. V., MD, PhD, Senior Lecturer of The Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Sizintsova Yu. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Lawyer, Member of the Medical and Pharmaceutical Law and Bioethics Committee of the National Association of Lawyers of Ukraine.

Tarnavska D. Yu., Assistant of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Дар'я Тарнавська (Daria Tarnavska)
dora.2001@ukr.net

References

1. Verkhovna Rada of Ukraine. [On rehabilitation in the field of health care]. Law of Ukraine 2020 Dec 3, No. 1053 [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 15]. Ukrainian. Available from: Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
2. Verkhovna Rada of Ukraine. [On Rehabilitation of the Disabled in Ukraine]. Law of Ukraine dated 2005 Oct 6, No. 2961 [Internet]. 2005 [cited 2024 Sep 15]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2961-15?lang=en#Text>
3. Cabinet of Ministers of Ukraine. [On approval of the Procedure for implementation of rehabilitation measures]. Resolution dated 2022 Jan 19, No. 31 [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 15]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/31-2022-%D0%BF#Text>
4. Cabinet of Ministers of Ukraine. [On approval of the Regulation on the individual rehabilitation program of persons with disabilities]. Resolution dated 2007 May 23, No. 757 [Internet]. 2007 [cited 2024 Sep 15]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/757-2007-%D0%BF#Text>