

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ Т. 76, № 5**  
**FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ–ЖОВТЕНЬ

2021 • Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**ПОДІЇ, ФАКТИ**

До 100-річчя Національного  
фармацевтичного університету..... 3

До 80-річчя професора Парновського  
Бориса Людомировича..... 5

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ  
ФАРМАЦІЄЮ**

*Кубарєва І. В., Бекетова М. С.*  
Науково-практичні підходи з оптимі-  
зації фармацевтичного забезпечення  
паліативних пацієнтів дитячого віку з  
паралітичними синдромами..... 7

**ФАРМАКОЕКОНОМІКА**

*Гриньків Я. О., Блавацька О. Б.,  
Яцкова Г. Ю., Заліська О. М.* Аналіз  
асортименту вітамінних лікарських  
засобів із фармакоекономічними  
показниками для лікування  
постковідних станів у період пандемії  
COVID-19 в Україні..... 16

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА**

*Кремінь Ю. І., Громовик Б. П.*  
Дослідження взаємозв'язку освітньо-  
професійних програм закладів вищої  
фармацевтичної освіти України із  
концепцією «фармацевт десяти зірок»... 27

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ**

**БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ  
СПОЛУК**

*Мирко І. І., Горак Ю. І., Чабан Т. І.,  
Огурцов В. В., Драпак І. В.,  
Матійчук В. С.* Синтез та  
протипухлинні властивості деяких  
нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]  
триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів..... 37

**CONTENT**

**EVENTS, FACTS**

100 years Anniversary of The National  
University of Pharmacy.....

On the occasion of the 80th Anniversary  
birthday of the professor Parnovskiy B. L.

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Kubarijeva I. V., Beketova M. S.*  
Scientific and practical approaches to  
optimizing the pharmaceutical supply  
of pediatric palliative patients with  
paralytic syndromes.....

**PHARMACOECONOMICS**

*Hrynkiv Ya. O., Blavatska O. B.,  
Yatskova G. Yu., Zaliska O. M.*  
Analysis of the vitamin's list with  
pharmacoeconomic rates for the  
treatment of long covid conditions  
during the pandemic COVID-19 in  
Ukraine.....

**PHARMACEUTICAL EDUCATION**

*Kremin Yu. I., Hromovyk B. P.* Research  
of the relationship between educational  
and professional programs of higher  
pharmaceutical education in Ukraine  
with the «ten-star pharmacist» concept

**SYNTHESIS AND ANALYSIS  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
COMPOUNDS**

*Myrko I. I., Horak Yu. I., Chaban T. I.,  
Ogurtsov V. V., Drapak I. V.,  
Matiychuk V. S.* Synthesis and  
antitumor properties of some new  
3-R-6-(5-aryl furan-2-yl-[1,2,4]  
triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles.....

<i>Хільковець А. В.</i> Деякі перетворення та фізико-хімічні властивості нових S-заміщених 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів.....	50	<i>Khilkovets A. V.</i> Some transformations and physicochemical properties of new S-substituted 5-thiophene(3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols.....	50
--	----	--	----

**ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕХНОЛОГІЯ**

<i>Котов С. А., Гонтова Т. М., Котов А. Г.</i> Аспекти проектування комбінованого засобу поліфункціональної дії на основі лікарської рослинної сировини	57	<i>Kotov S. A., Gontova T. M., Kotov A. G.</i> Design aspects of the combined medicinal product with multifunctional action based on on herbal drugs.....	57
---	----	---	----

<i>Миргород В. С., Філімонова Н. І., Башура О. Г., Бобро С. Г.</i> Вивчення впливу дерматологічного фітогелю на здатність мікроорганізмів до біоплівкоутворення.....	68	<i>Myrhorod V. S., Filimonova N. I., Bashura O. G., Bobro S. G.</i> Study of the effect of dermatological phytogel on the ability of microorganisms to form a biofilm.....	68
--	----	--	----

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,  
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Савич А. О., Криськів Л. С., Мосула Л. М.</i> Визначення загального вмісту флавоноїдів у рослинних зборах із протидіабетичною активністю.....	77	<i>Savych A., Kryskiw L., Mosula L.</i> Determination of the total content of flavonoids in herbal mixtures with anti-diabetic activity.....	77
--	----	--	----

<i>Шанайда М. І.</i> Фітохімічний аналіз основних груп вторинних метаболітів трави <i>Dracocephalum moldavica</i> L.....	85	<i>Shanaida M. I.</i> Phytochemical analysis of the main groups of secondary metabolites in the <i>Dracocephalum moldavica</i> L. Herb.....	85
--	----	---	----

**КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І  
ФАРМАКОЛОГІЯ**

<i>Чухрай І. Л., Шунькіна С.Є.</i> Аналіз асиметрії інформації інструкцій для медичного застосування на прикладі Ентеролу .....	94	<i>Chukhray I. L., Shunkina S. Ye.</i> Analysis of information asymmetry in the instructions for medical use on the example of Enterol .....	94
---	----	--	----

**PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY**

**PHYTOCHEMICAL  
RESEARCH**

**CLINICAL PHARMACY AND  
PHARMACOLOGY**

### ДО 100-РІЧЧЯ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ!

Національний фармацевтичний університет відзначив свій 100-річний ювілей! Сьогодні Національний фармацевтичний університет став елітним закладом вищої освіти державної форми власності зі статусом «національний», де здобувають освіту громадяни багатьох країн світу. За період свого існування Університет підготував понад 50 тис. провізорів, з яких понад 7 тис. – для 82 зарубіжних країн. Освітній процес в університеті здійснюється за 6 галузями знань та 8 спеціальностями за всіма рівнями вищої освіти. Університет є потужним науково-виробничим комплексом із розвиненою інфраструктурою, яка охоплює не лише підготовку кадрів вищої кваліфікації, але й повний цикл створення оригінальних лікарських препаратів. Колективом викладачів розроблено і впроваджено комплект нових авторських освітньо-професійних програм підготовки здобувачів ступеня магістра. Освітній процес забезпечують понад 30 кафедр, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Фаховий коледж, 5 науково-дослідних лабораторій, клініко-діагностичний центр із лабораторією клінічної діагностики, 24 тренінгові лабораторії, центр дистанційних технологій навчання. В Університеті функціонують 22 наукові школи, вченими яких створено понад 160 лікарських препаратів.

Окрім того, Університет є не тільки лідером фармацевтичної освіти, але й флагманом фармацевтичної спільноти України, який бере активну участь у формуванні ідеології та філософії галузі.

10 вересня в м. Харкові відбулися Святкові заходи з нагоди 100-річного ювілею Університету та проведено науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвячену 100-й річниці НФаУ, на якій обговорювали проблемні питання фармацевтичної науки та освіти і визначали подальші вектори їх розвитку.

Напередодні в Університеті відбулося відкриття «Капсули часу НФаУ». «Капсула часу» – це послання від нинішнього покоління фармацевтичної університетської спільноти наступній генерації фармацевтів. На капсулі позначено час заснування університету – 10 вересня 1921 року, день її закладення – 10 вересня 2021 року, а також дату її відкриття – 10 вересня 2121 року. Це буде день 200-річного ювілею університету.

На урочистості завітали представники урядових установ, адміністрації Харківської області й міста, фармацевтичних виробництв, аптечної мережі, інформаційного поля, самоврядування, колеги-освітяни, партнери університету з України та зарубіжжя.



**Ректор Національного фармацевтичного університету професор Котвицька А. А.**



**Професор Убогов С. Г., професор Трохимчук В. В.,  
академік НАН України професор Черних В. П., доцент Гульпа В. С.,  
професор Соловйов С. О. (зліва направо).**

Делегацію Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика для участі у святкових заходах з нагоди 100-річного ювілею Університету очолив головний редактор «Фармацевтичного журналу» декан медико-профілактичного та фармацевтичного факультету професор Трохимчук В. В.

*Редакція «Фармацевтичного журналу» вітає ректора, члена редакційної ради «Фармацевтичного журналу», професора Аллу Котвіцьку та весь науково-педагогічний склад з ювілеєм та дякує за плідну співпрацю. Бажаємо всьому колективу нових творчих злетів і наснаги, невичерпного джерела енергії й оптимізму, нових починань і перспективних проєктів, успішної роботи на благо України!*

## ДО 80-РІЧЧЯ ПРОФЕСОРА ПАРНОВСЬКОГО БОРИСА ЛЮДОМИРОВИЧА – КОРИФЕЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦІЇ



6 жовтня 2021 року святкує свій ювілейний день народження корифей фармації, доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений професор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Борис Людомирович Парновський, завідувач кафедри удосконалення провізорів (1979–2012 рр.), яку було створено спільно аптечним обласним управлінням та Львівським державним медичним інститутом 2 лютого 1979 року (із 1984 року кафедра мала назву «Організація і економіка фармації з курсом технології ліків», із 2014 року стала кафедра «Організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки») на факультеті післядипломної освіти.

Після закінчення фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту Борис Людомирович розпочав свою

викладацьку діяльність і наукові пошуки у галузі фармацевтичної інформатики. У 1972 році успішно захистив кандидатську, а у 1978 – докторську дисертацію на тему «Дослідження в галузі теорії і практики фармацевтичної інформації», в якій розробив теоретичні основи наукової фармацевтичної інформації, довів, що фіксованою моделлю стану фармацевтичної науки є фармакопея – динамічний тезаурус фармацевтичних знань, опрацював навчальні програми з фармацевтичної інформації для фармацевтичних факультетів, обґрунтував інтегральну систему фармацевтичної інформації на рівні МОЗ країни та запропонував організацію кабінетів фармацевтичної інформації при великих поліклінічних закладах і аптеках, що вперше було впроваджено саме в Україні. Завдяки проведеним дослідженням, сучасна наукова спільнота вважає проф. Б. Л. Парновського одним із засновників наукової та навчальної дисципліни «Фармацевтична інформатика».

У 1977 році розпочалася підготовка студентів фармацевтичних факультетів із наукової фармацевтичної інформації, а в 1979 році Б. Л. Парновський у співавторстві зі своїм вчителем проф. М. Р. Піняжком видав монографію «Вопросы фармацевтической информации», в якій розглянуто загальні методи обробки інформації, функціонування інформаційно-пошукових систем. У 1986 році на фармацевтичних факультетах виділено окремий спецкурс «Фармацевтична інформація», для його навчально-методичного забезпечення Б. Л. Парновським, В. І. Прокопишиним, Л. О. Гордієнко і співавторами опубліковано монографію «Основы фармацевтической информации». Також проф. Б. Л. Парновським у співавторстві розроблено навчальний посібник «Основы и методы управления в фармации» – практично перше навчальне видання з менеджменту для студентів усіх фармацевтичних закладів країни.

За розробку організаційно-методичних матеріалів, які регламентували структуру та інформаційне забезпечення системи автоматизованої обробки рецептури у 1980 році нагороджений Срібною медаллю ВДНГ СРСР.

На сьогодні за ініціативи Б. Л. Парновського дисципліну «Фармацевтична інформатика» включено в типові програми та уніфіковані плани передатестаційних

циклів зі спеціальності «Організація і управління фармацією» та «Загальна фармація». У 2008 році колективом очолюваної Борисом Людомировичем кафедри опубліковано монографію «Фармацевтична інформатика», де інтегровано матеріал 20-ти дисертаційних досліджень із фармацевтичної інформатики (в т. ч. чотирьох докторських дисертацій), захищених на кафедрі, викладено розвиток досліджень із фармацевтичної інформатики в Україні за останні 40 років у комплексі зі становленням організації та економіки фармації, а у 2010 році доцентом А. І. Бойком (за редакцією проф. Б. Л. Парновського) видано навчальний посібник «Фармацевтична інформатика».

Борис Людомирович був членом правління Республіканського товариства фармацевтів, науково-методичної комісії з фармації при МОЗ України, комісії з розробки Закону України «Про лікарські засоби». Брав участь у засіданнях Республіканської атестаційної комісії та обласної комісії з атестації провізорів і фармацевтів. Багато років працював у редакційних колегіях видань «Фармацевтичний журнал», «Вісник фармації», «Аптека Галицька», «Ліки». Був членом спецради у НМАПО ім. П. Л. Шупика та ЛНМУ ім. Данила Галицького, опонував низку докторських і кандидатських дисертацій.

Проф. Парновський Б. Л. – автор майже 500 друкованих праць, 6 монографій, 6 навчальних посібників. Підготував 2 докторів та 18 кандидатів наук.

Борис Людомирович – непересічний вчений, науковець і вчитель, який все життя віддав фармації. Напрочуд порядна, скромна та інтелігентна людина, навіть миттєва зустріч з якою запам'ятовується надовго, а прослухана лекція чи опрацьований семінар залишають знання на все життя. Окрім наукових та навчальних публікацій, Борис Людомирович талановито пише художні твори для дітей та дорослих, в яких у надзвичайно цікавій та оригінальній формі представляє усю багатогранність нашого суперечливого світу, ставить чіткі орієнтири для формування життєвого шляху молодого покоління науковців.

Колектив кафедри, учні та друзі щиро вітають ювіляра, сподвижника української фармації, і бажають довгих років життя у здоров'ї і щасті, родинного затишку, радості від сина – відомого математика, професора Лондонського університету Леоніда Парновського, наснаги та енергії на многая літа.

*З повагою і вдячністю учні професора Бориса Людомировича –  
проф. О. М. Заліська, проф. М. В. Слабий і колектив кафедри  
організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки*

*Редакція «Фармацевтичного журналу»  
приєднується до привітань ювіляру*

I. В. КУБАРЄВА (<https://orcid.org/0000-0001-6617-2575>), канд. фарм. наук, доцент,  
М. С. БЕКЕТОВА (<https://orcid.org/0000-0002-2998-4192>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ З ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО  
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАЛІАТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ З  
ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ**

**Ключові слова:** фармацевтичне забезпечення, паліативна допомога, дитячий  
церебральний параліч, паліативні пацієнти

I. V. KUBARIEVA (<https://orcid.org/0000-0001-6617-2575>),

M. S. BEKETOVA (<https://orcid.org/0000-0002-2998-4192>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL APPROACHES TO OPTIMIZING THE  
PHARMACEUTICAL SUPPLY OF PEDIATRIC PALLIATIVE PATIENTS WITH  
PARALYTIC SYNDROMES**

**Key words:** pharmaceutical care, palliative care, infantile cerebral palsy, palliative patients

На сьогодні паліативна допомога (ПД) дітям як система має складну структуру зі стійкою впорядкованістю і взаємопов'язаними елементами та підсистемами, яка зосереджена на наданні максимально можливого комфорту пацієнту з невиліковним захворюванням. Особливо гостро постає проблема надання ПД належного рівня і якості дитячому контингенту населення, що зумовлено відмінностями у термінах надання, необхідністю забезпечення освітніх послуг, соціалізації паліативних пацієнтів дитячого віку. Поряд із цим, важливим аспектом у досягненні належної якості життя дітей та їх сімей, пов'язаної зі здоров'ям, є оцінка не тільки медичного та соціально-го, але й фармацевтичного забезпечення [1].

Для задоволення наявних фізичних потреб паліативних пацієнтів та їх родин заходи з удосконалення фармацевтичного забезпечення полягають у поліпшенні доступності лікарських засобів (ЛЗ) для фармакокорекції наявних симптомів. Тому, пріоритетним завданням держави є застосування дієвих механізмів забезпечення доступності якісних ЛЗ у дитячих (малоінвазивних) формах випуску з клінічно доведеною ефективністю та упровадження ефективної системи реімбурсації зазначених ЛЗ для паліативних пацієнтів дитячого віку [2].

Необхідно зазначити, що у міжнародній практиці на сьогодні вже застосовують спрямований підхід щодо фармакокорекції симптомів саме для дітей, що потребують ПД. Так, у Великій Британії з 2017 р. упроваджено формуляр ЛЗ із науково доведеною ефективністю для застосування у дитячому віці, рекомендації якого доцільно, на нашу думку, імплементувати у вітчизняну практику [3]. На жаль, поряд із позитивними тенденціями у вітчизняній охороні здоров'я, а саме наявності ЛЗ для лікування паліативних хворих у Національному переліку основних ЛЗ та Державному формулярі ЛЗ, досі не впроваджено регулюючі переліки ЛЗ для застосування у паліативних пацієнтів дитячого віку.

Тож, серед основних проблем надання фармацевтичної допомоги зазначеним категоріям хворих є недостатньо широкий асортимент лікарських форм та концентрації лікарських препаратів відповідно віку дитини, що зумовлює їх низьку доступність, відсутність переліків ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, а також стандартів надання фармацевтичних послуг у системі паліативної допомоги дітям.

**Мета** роботи – обґрунтування підходів з оптимізації фармацевтичного забезпечення паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами.

© I. В. Кубарева, М. С. Бекетова, 2021

## Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети сформульовано такі завдання:

- визначення найпоширеніших симптомів у паліативних пацієнтів дитячого віку;
- дослідження сучасних підходів до фармакокорекції найпоширеніших симптомів у паліативних пацієнтів дитячого віку;
- маркетингові дослідження асортименту лікарських засобів для фармакокорекції вищезазначених симптомів у паліативних пацієнтів дитячого віку.

На першому етапі роботи нами було сформовано вибірку паліативних пацієнтів у віці від 1 до 7 років із діагнозом «Дитячий церебральний параліч, спастичний тетрапарез» (ДЦП), яка становила 115 осіб із числа пацієнтів закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) м. Харкова, в якому надавалась паліативна допомога. Клініко-анамнестичний аналіз нами здійснено на підставі даних медичних карток пацієнтів та спеціально розробленого опитувальника «Оцінка клінічного стану та потреб пацієнта з церебральним паралічем та іншими паралітичними синдромами» (фрагмент наведено у табл. 1). Визначення найпоширеніших симптомів у вибірці здійснено відповідно до оцінки стану пацієнта за опитувальником, за яким визначалася наявність та вимірювався ступінь тяжкості кожного з симптомів, що турбував дитину, за кількісним параметром від 1-го до 4-х балів (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

### Форма оцінки стану та потреб пацієнта дитячого віку з церебральним паралічем та іншими паралітичними синдромами (фрагмент)

ПІБ пацієнта								
Дата народження / ___ / ___ / ___ р. вік ___ р. ___ міс стать <input type="checkbox"/> чол. <input type="checkbox"/> жін. Історія розвитку дитини № _____								
Вага тіла _____ кг Зріст _____ см ОГ _____ см ОГК _____ см t тіла _____								
...								
Діагноз (основний):				Діагноз (супутній):				
GMFCS (рівень)		<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> не визначено						
...								
Больовий синдром		<input type="checkbox"/> соматичний <input type="checkbox"/> нейропатичний <input type="checkbox"/> змішаний						
Судоми		<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> медикаментозна ремісія						
Клініко-функціональний статус								
Шлунково-кишковий тракт		<input type="checkbox"/> дисфагія <input type="checkbox"/> гастроэзофагеальний рефлюкс <input type="checkbox"/> гіперсаливація <input type="checkbox"/> закреп <input type="checkbox"/> ВВ ШКТ						
...								
Оцінка харчування								
Тип годування		<input type="checkbox"/> оральний <input type="checkbox"/> азофагальний зонд <input type="checkbox"/> гастростомічна трубка <input type="checkbox"/> парентеральний <input type="checkbox"/> змішаний						
Дата гастростомії		/ ___ / ___ / ___ р.		<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні				
...								
Дефіцит маси тіла		<input type="checkbox"/> 10-20 % <input type="checkbox"/> 20-30 % <input type="checkbox"/> > 30 % <input type="checkbox"/>		Потреба додаткового харчування		<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні		
Фармакотерапія								
Найменування ЛЗ		ЛФ	ОВ	Схема лікування	ДД	тривалість ФТ	побічні ефекти <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні	Джерело фінансування <input type="checkbox"/> держбюджет <input type="checkbox"/> місцевий бюджет <input type="checkbox"/> власні кошти
...								
Соціально-економічний статус								
Група інвалідності:		<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> I (A) <input type="checkbox"/> надбавка на догляд <input type="checkbox"/> не оформлена						
...								
Соціальні пільги: <input type="checkbox"/> медико-реабілітаційні <input type="checkbox"/> житлово-комунальні <input type="checkbox"/> транспортні <input type="checkbox"/> соціально-побутові								
Потреба у ТЗР <input type="checkbox"/>		Потреба у ЛЗ <input type="checkbox"/>		Потреба у лікувальному харчуванні <input type="checkbox"/>		Потреба у ВМП <input type="checkbox"/>		



Для дослідження підходів із фармакокорекції найпоширеніших симптомів, який був другим етапом роботи, нами було проаналізовано сучасні клінічні протоколи та настанови надання медичної допомоги за визначеними станами у вибірковій групі пацієнтів.

За соціально-демографічними показниками вибірка мала такі характеристики:

- вікова категорія: 1–3 роки – 60 осіб (52%), 3–5 років – 30 осіб (26%), старше 5 років – 25 осіб (22%) з числа пацієнтів ЗОЗ м. Харкова, де надавалась паліативна допомога;

- за статтю: жіноча – 44 особи (38%), чоловіча – 71 особа (62%);

- за типом поселення: міський – 60 осіб (52%), сільський – 55 осіб (48%).

Маркетингові дослідження здійснено у визначеному сегменті фармацевтичного ринку України, що становить найбільшу частку обсягу ЛЗ для фармакокорекції симптомів пацієнтів із ДЦП, із наступних фармакотерапевтичних груп: протиепілептичні препарати, проносні засоби та міорелаксанти з центральним механізмом дії. Термін дослідження – 2018–2020 рр.

Т а б л и ц я 2

**Форма оцінки симптомів у дітей з церебральним паралічем та іншими паралітичними синдромами (фрагмент)**

ПІБ дитини:												
Дата народження:					Вік:							
Діагноз:					Код МКХ-10							
Чи турбує Вашу дитину будь-який із зазначених нижче симптомів?	Якщо так, то як часто?				Якщо так, то який ступінь важкості?				Якщо так, то які незручності він доставляє?			
	не турбує	іноді	часто	постійно	помірний	середній	важкий	вкрай важкий	ніякі	незначних	серйозні	надзвичайні
Судоми	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Біль	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
...												
Загальна кількість балів												

**Результати дослідження та обговорення**

У статті представлено фрагмент наукових досліджень з оптимізації фармацевтичного забезпечення паліативних пацієнтів дитячого віку. Як свідчать результати аналізу клініко-анамнестичних даних паліативних пацієнтів досліджуваної вибірки, усі діти мали стійкі рухові порушення внаслідок непрогресивних органічних уражень головного мозку у вигляді спастичного тетрапарезу, що відповідає IV та V рівню за Системою класифікації великих моторних функцій [4]. Наявність у дітей паралітичних синдромів спричинена різними етіологічними факторами, зокрема органічними ураженнями та вродженими вадами розвитку нервової системи, станами, що виникають у перинатальному періоді тощо. У структурі хвороб відповідно встановленої групи інвалідності спостерігалось превалювання діагнозу ДЦП (56,6% випадків), у решти дітей група інвалідності встановлена внаслідок інших захворювань, які також супроводжувалися функціональними порушеннями у вигляді спастичного тетрапарезу. Патологічні стани з боку дихальної системи (обструктивні та рестриктивні ураження легень, пневмонії, потреба в управлінні секрецією дихальних шляхів) за середнім показником спостері-

галися у 42 осіб або 36,2% пацієнтів у вибірці; серцево-судинної системи (анемії, кардіоміопатії, вроджені вади серця) – у 35 осіб або 30,4% вибірки; шлунково-кишкового тракту (гастроєзофагеальний рефлюкс, дисфагії, закрепи) – у 70 осіб або 61,4% відповідно. За результатами оцінки нутритивного статусу встановлено дефіцит маси тіла < 20% – 62 особи або 65,3%, 20–30% – 22 особи або 23,2% та > 30% – 11 осіб або 11,5%. Харчування за допомогою назогастрального зонду або гастростоми відбувалося у 8 пацієнтів (6,9%). Серед супутніх синдромів, окрім спастичного, який був наявний у 115 осіб (100% випадків), визначено больовий (оцінка інтенсивності больового синдрому за шкалою FLACC) у 76 осіб (66%) та судомний синдроми у 68 осіб (59%). Отже, за результатами систематизації клініко-анамнестичних даних визначено найпоширеніші патологічні стани та синдроми, які турбують паліативного пацієнта дитячого віку з ДЦП важкої форми (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Результати аналізу загальної оцінки симптомів у паліативних пацієнтів дитячого віку з ДЦП важкої форми**

Критерії оцінки*	Кількість пацієнтів		Класифікація за 4-х бальною шкалою (за середнім показником у групі)		
	n	%	частота появи симптому	ступінь важкості симптому	рівень впливу симптому
Кількість пацієнтів із ДЦП	115	100			
<i>Наявні тяжкі симптоми/синдроми:</i>					
спастичний	115	100	4	4	4
білково-енергетична недостатність	95	82,6	4	4	4
гастроєзофагеальний рефлюкс	81	70,4	4	3	3
больовий	76	66	4	4	4
дисфагія	75	65,2	4	4	4
судомний	68	59	4	4	4
закреп	56	48,6	3	3	3

П р и м і т к а: \* Критерії оцінки: 1 бал – не має потреб, що пов'язані з симптомом; 2 бали – незначні потреби через наявність симптому; 3 бали – частий дистрес через наявність симптому; 4 бали – постійний дистрес через наявність симптому.

Таким чином, результати аналізу клініко-анамнестичних даних та загальної оцінки симптомів у дітей із важкою формою ДЦП дали змогу визначити найпоширеніші симптоми, які призводять до частого або постійного дистресу через його наявність, що, у свою чергу, впливає на якість життя пацієнта та родини, зокрема: спастичний (100%), больовий (66%), судомний (59%) синдроми та порушення травлення (82,6% випадків).

Наступним етапом роботи стало дослідження підходів до фармакокорекції вищезазначених патологічних станів у дітей. Як підтверджують наукові дослідження, біль є рутинним досвідом у пацієнтів із паралітичними синдромами, що становить від 67% до 84% із числа таких хворих [5–7]. Найпоширеніші чинники больової поведінки у дітей із ДЦП та сучасні підходи до фармакокорекції болю зображено на рисунку.

Для проведення маркетингового аналізу було сформовано перелік лікарських засобів за результатами аналізу сучасних клінічних протоколів надання медичної допомоги найпоширеніших патологічних станів у вибірці пацієнтів, зокрема: Настанови DUODECIM Medical Publications, Ltd.: № 00802. Спастичність, № 00675. Епілепсія у дітей, №00974. Закрепи у дітей. [8–11].

До маркетингового аналізу увійшли препарати з таких фармакотерапевтичних груп:



**Рис. Сучасні підходи до фармакокорекції найпоширеніших симптомів у паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами**

- N03A – протиепілептичні засоби;
- A06A – проносні засоби;
- M03B – міорелаксанти з центральним механізмом дії.

Результати аналізу Державної реєстрації ЛЗ за кількістю торговельних найменувань та фірмами-виробниками подано у табл. 4 [12].

Т а б л и ц я 4

**Результати аналізу даних Державної реєстрації лікарських засобів України (станом на січень 2020 р)**

№ з/п	Фармакотерапевтична група	Кількість МНН	Кількість ТН	Вітчизняні виробники		Іноземні виробники	
				<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	Протиепілептичні засоби	12	229	60	26	169	74
2	Проносні засоби	5	48	26	54,2	22	45,8
3	Міорелаксанти центральної дії	3	14	8	57,1	6	42,9

Співвідношення торговельних найменувань препаратів іноземного та вітчизняного виробництва за всіма фармакотерапевтичними групами становило 68% до 32%. У групі протиепілептичних препаратів структуру імпорту сформували виробники з Індії (29%), Словенії (8,9%) та Польщі (7,1%), решта країн-виробників займала менше 5%. Лідерами вітчизняного виробництва протиепілептичних препаратів визначено ТОВ «Фарма Старт» (21,6%), ПАТ «Фармак» (16,7%) та ТДВ «Інтерхім» (13,3%), решта – зайняли менш ніж 10% у структурі виробництва протиепілептичних препаратів. Серед лідерів вітчизняного виробництва препаратів з групи проносні засоби є ТОВ «Фармакс Груп» (19,2%), ПАТ «Фармак» та ПрАТ «Дарниця» (11,5%). Лідерами іноземного виробництва були такі компанії: Лабораториес Басі Індастрія (Португалія) та Кассен Рекордаті (Іспанія) (13,6%).

Таким чином, превалювання вітчизняних препаратів у цьому сегменті фармацевтичного ринку України можна оцінити як позитивну тенденцію. Втім, співвідношення препаратів із групи міорелаксантів вітчизняного та іноземного виробництва становило 57,1% до 42,9%. Питома вага вітчизняних виробників становила по 25% серед таких фірм як ТОВ ФК «Здоров'я», ПАТ «Фармак», ПрАТ «Технолог», АТ «Київський вітамінний завод», іноземних виробників 33,3% серед фармацевтичних компанії ВАТ «Гедеон Ріхтер» (Угорщина), «Новартіс Саглік» (Туреччина) та ФЗ «Польфарма» (Польща).

Результати аналізу за формами випуску ЛЗ із досліджуваних фармакотерапевтичних груп показали, що більшість препаратів представлена у вигляді твердих лікарських форм (таблетки та капсули), питома вага яких становила 78,3% (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

**Асортимент зареєстрованих препаратів із груп протиепілептичні, проносні засоби та міорелаксанти з центральним механізмом дії за формами випуску на вітчизняному фармацевтичному ринку**

№ з/п	Фармакотерапевтична група	Лікарська форма	Питома вага у групі, %
1	Протиепілептичні засоби	Таблетки	56,8
		Капсули	39,3
		Розчин пероральний	3,1
		Розчин для ін'єкцій	0,9
2	Проносні засоби	Супозиторій ректальний	29,2
		Сироп	25,0
		Таблетки	18,8
		Краплі оральні	12,5
		Порошок для орального розчину	10,5
		Розчин ректальний	4,1
3	Міорелаксанти центральної дії	Таблетки	100,0

Так, за результатами аналізу препаратів за формами випуску визначено, що лікарські засоби, які належать до групи міорелаксанти з центральним механізмом дії, представлені у формі таблеток. Окрім того, частка твердих лікарських форм у групі протиепілептичні засоби становила 96,1% або 220 торговельних найменувань, решта – рідкі форми: розчин пероральний – 7 торговельних найменувань та розчин для ін'єкцій – 2 найменування. Фармакотерапевтична група проносні засоби мала більш ширший асортимент форм випуску, де таблетованими формами представлені лише 9 торговельних найменувань, решта форм випуску адаптовані для споживання у дитячому віці: супозиторії ректальні – 14 найменувань, сиропи – 12 найменувань, краплі оральні – 6 найменувань, порошок для орального розчину – 5 найменувань та розчин ректальний – 2 найменування. Таким чином, превалювання твердих форм випуску препаратів (таблетки та капсули) та відсутність малоінвазивних лікарських форм (трансдермальні, букальні) можна вважати негативною ознакою сучасного асортименту ЛЗ. Натомість, наявність рідких пероральних форм випуску ЛЗ вважаємо позитивною тенденцією розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку, але на сьогодні їх питома вага украй низька та становить від 3,1% до 25% за всіма досліджуваними групами. Відтак, за результатами аналізу сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку виявлено обмежений асортимент лікарських препаратів для фармакокорекції основних симптомів у паліативних хворих дитячого віку як за якісними характерис-

тиками, так і у кількісних показниках, зокрема з груп протиепілептичні засоби та міорелаксанти центральної дії. Вищезазначене вказує на необхідність удосконалення асортиментної політики на вітчизняному фармацевтичному ринку з метою розширення асортименту ЛЗ дитячих форм випуску (малоінвазивних) та забезпечення їх у необхідному дозуванні.

## Висновки

1. Визначено найпоширеніші патологічні стани та синдроми у паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами, серед яких: спастичний (100%), больовий (66%), судомний (59%) синдроми та порушення травлення (82,6% випадків).

2. Проаналізовано підходи до фармакокорекції найпоширеніших симптомів у паліативних пацієнтів із паралітичними синдромами, які призводять до больової поведінки, та визначено фармакотерапевтичні групи ЛЗ, зокрема протиепілептичні засоби, проносні засоби та міорелаксанти з центральним механізмом дії.

3. Здійснено маркетинговий аналіз у досліджуваному сегменті вітчизняного фармацевтичного ринку та встановлено досить обмежений асортимент лікарських препаратів, що відповідають віковим періодам дитинства та мають органолептичні властивості для фармакокорекції судомного, спастичного синдроми та порушень функції кишечника у паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами. У загальній структурі досліджуваних препаратів частка рідких пероральних форм становила від 3,1% до 25% у трьох фармакотерапевтичних групах.

## Список використаної літератури

1. Зупанець І. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М., Колісник Т. Є. Дослідження асортименту анальгетичних засобів для терапії хронічного болю на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 16–28. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.02>

2. Костюк І. А. Аналіз динаміки асортименту лікарських засобів для фармакотерапії бронхіальної астми у програмі «Доступні ліки» // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>

3. Сатбір Сінх Джассал. Формуляр лікарських засобів Асоціації дитячої паліативної медицини. 4 вид. Під наук. ред. А. Ю. Пенькова, О. О. Рігу. – Харків: ТОВ «Водний спектр Джі-Ем-Пі», 2017. – Режим доступу: <http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/09/APPM-Master-Formulary-2017-Ukraine.pdf>

4. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and Reliability of a System to Classify Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 1997. – V. 39. – P. 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.

5. World Health Organization. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life, Worldwide Palliative Care Alliance, 2014. – URL: [https://www.who.int/nmh/GlobalAtlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdf](https://www.who.int/nmh/GlobalAtlas_of_Palliative_Care.pdf)

6. Abdel-Hamid H. Z., Bazzano A. T. F., Ratanawongsa B. Cerebral Palsy // *Medscape*. – 2018. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1179555-overview>

7. Santamato A. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA as a potential treatment for poststroke spasticity // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* – 2016. – V. 12. – P. 251–263. <https://doi.org/10.2147/NDT.S86978>

8. Наказ МОЗ України № 1422 від 29. 12. 2016 р. «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17#Text>

9. МОЗ України. Настанова DUODECIM Medical Publications, Ltd. № 00802 Спастичність. – Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3583>

10. МОЗ України. Настанова DUODECIM Medical Publications, Ltd. № 00675 Епілепсія у дітей. – Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3475>

11. МОЗ України. Настанова DUODECIM Medical Publications, Ltd. № 00974. Закрепи у дітей. – Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3708>

12. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>

## References

1. Zupanets I. V., Ruban O. A., Yevtushenko O. M., Kolisnyk T. Ye. Doslidzhennia asortymentu analgetychnykh zasobiv dlia terapii khronichnoho bolii na farmatsevytchnomu rynku Ukrainy // *Farmats. zhurn.* – 2020. – Т. 75, N 3. – С. 16–28. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.02>

2. *Kostiuk I. A.* Analiz dynamiky asortymentu likarskykh zasobiv dlia farmakoterapii bronkhialnoi astmy u prohrami «Dostupni liky» // *Farmats. zhurn.* – 2019. – T. 74, N 5. – S. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>

3. Satbir Sinhh Dzhassal. Formular likarskykh zasobiv Asotsiatsii dytiachoi paliativnoi medytsyny. 4 vydannia. Pid nauk. red. *A. Iu. Penkova, O. O. Rihy.* – Kharkiv: TOV «Vodnyi spektr Dzhi-Em-Pi», 2017. – Rezhym dostupu: <http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/09/APPM-Master-Formulary-2017-Ukraine.pdf>

4. *Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al.* Development and Reliability of a System to Classify Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy // *Developmental Medicine and Child Neurology.* – 1997. – V. 39. – P. 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>

5. World Health Organization. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life, Worldwide Palliative Care Alliance, 2014. – URL: [https://www.who.int/nmh/Global\\_Atlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdf](https://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf)

6. *Abdel-Hamid H. Z., Bazzano A. T. F., Ratanawongsa B.* Cerebral Palsy // *Medscape.* –2018. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1179555-overview>

7. *Santamato A.* Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA as a potential treatment for poststroke spasticity // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* – 2016. – V. 12. – P. 251–263. <https://doi.org/10.2147/NDT.S86978>

8. Nakaz MOZ Ukrainy № 1422 vid 29. 12. 2016 r. «Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku № 751». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17#Text>

9. MOZ Ukrainy. Nastanova DUODECIM Medical Publications, Ltd. № 00802 Spastychnist. – Rezhym dostupu: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3583>

10. MOZ Ukrainy. Nastanova DUODECIM Medical Publications, Ltd. № 00675 Epilepsia u ditei. – Rezhym dostupu: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3475>

11. MOZ Ukrainy. Nastanova DUODECIM Medical Publications, Ltd. № 00974. Zakrepy u ditei. – Rezhym dostupu: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3708>

12. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua>

Надійшла до редакції 20 вересня 2021 р.

Прийнято до друку 29 вересня 2021 р.

I. В. Кубарєва (<https://orcid.org/0000-0001-6617-2575>),

М. С. Бекетова (<https://orcid.org/0000-0002-2998-4192>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ З ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАЛІАТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ

**Ключові слова:** фармацевтичне забезпечення, паліативна допомога, дитячий церебральний параліч, паліативні пацієнти

### А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні паліативна допомога як система має складну структуру зі стійкою впорядкованістю і взаємопов'язаними елементами та підсистемами. Особливо гостро постає проблема надання паліативної допомоги належного рівня і якості дитячому контингенту населення, що зумовлено відмінностями у термінах надання, необхідністю забезпечення освітніх послуг, соціалізації паліативних пацієнтів дитячого віку. Поряд із цим, важливим аспектом у досягненні належної якості життя дітей та їх сімей, пов'язаної зі здоров'ям, є оцінка не тільки медичного та соціального, але й фармацевтичного забезпечення.

Мета – обґрунтування підходів з оптимізації фармацевтичного забезпечення паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами.

Об'єктами дослідження були дані медичних карток, фактичного споживання лікарських засобів пацієнтами дитячого віку ЗОЗ м. Харкова, де надавалася паліативна допомога, та дані щодо державної реєстрації лікарських засобів в Україні. Під час дослідження використано клініко-анамнестичні, соціологічні, маркетингові методи.

За результатами аналізу клініко-анамнестичних даних та загальної оцінки симптомів у вибірковій групі паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами, яка становила 115 осіб, було визначено патологічні стани, які призводили до частого або постійного дистресу. Серед них превалювали спастичний синдром у 100% випадків, больовий синдром у 66% випадків, судомний синдром у 59% відповідно та порушення травлення, які спостерігалися у 82,6% пацієнтів у вибірці. Встановлено, що більшу частку препаратів для фармакокорекції симптомів у вибірці пацієнтів формують протиепілептичні засоби, проносні засоби та міорелаксанти центральної дії. Результати маркетингового аналізу визначеного сегмента фармацевтичного ринку показали досить обмежений асортимент лікарських засобів дитячих форм випуску та концентрацій, що у середньому становить від 3,1% до 25% у досліджуваних фармакотерапевтичних групах.

Таким чином, одержані результати доводять необхідність розроблення механізмів з оптимізації фармацевтичного забезпечення паліативних пацієнтів дитячого віку, зокрема розширення асортименту лікарських засобів, які дозволені до використання у педіатричній практиці.

И. В. Кубарева (<https://orcid.org/0000-0001-6617-2575>),

М. С. Бекетова (<https://orcid.org/0000-0002-2998-4192>)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ПАРАЛИТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

**Ключевые слова** фармацевтическое обеспечение, паллиативная помощь, детский церебральный паралич, паллиативные пациенты

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Сегодня паллиативная помощь как система имеет сложную структуру с устойчивой упорядоченностью и взаимосвязанными элементами и подсистемами. Особенно острой является проблема предоставления паллиативной помощи надлежащего уровня и качества детскому контингенту населения, что обусловлено различиями в длительности предоставления, необходимостью обеспечения образовательных услуг, социализации паллиативных пациентов детского возраста. Наряду с этим, важным аспектом в достижении надлежащего качества жизни детей и их семей, связанного со здоровьем, является оценка не только медицинского и социального, но и фармацевтического обеспечения.

Целью работы являлось обоснование подходов к оптимизации фармацевтического обеспечения паллиативных пациентов детского возраста с паралитическими синдромами.

Объектами исследования были данные медицинских карт, фактического потребления лекарственных средств пациентами детского возраста заведений здравоохранения г. Харькова, где предоставлялась паллиативная помощь, и данные о государственной регистрации лекарственных средств в Украине. В ходе исследования использованы клинико-анамнестические, социологические, маркетинговые методы.

Согласно результатам анализа клинико-анамнестических данных и общей оценки симптомов в группе паллиативных пациентов детского возраста с паралитическими синдромами, которая составила 115 человек, были определены патологические состояния, которые приводили к частому или постоянному дистрессу. Среди них преобладали спастический синдром в 100% случаев, болевой синдром в 66% случаев, судорожный синдром в 59% соответственно и нарушения пищеварения, которые наблюдались у 82,6% пациентов. Установлено, что большую часть препаратов для фармакокоррекции симптомов в выборке пациентов формируют противоэпилептические средства, слабительные и миорелаксанты центрального действия. Результаты маркетингового анализа определенного сегмента фармацевтического рынка показали достаточно ограниченный ассортимент лекарственных средств детских форм выпуска и концентраций, что в среднем составило от 3,1% до 25% в исследуемых фармакотерапевтических группах.

Таким образом, полученные результаты доказывают необходимость разработки механизмов по оптимизации фармацевтического обеспечения паллиативных пациентов детского возраста, в частности расширения ассортимента лекарственных средств, разрешенных к использованию в педиатрической практике.

I. V. Kubarieva (<https://orcid.org/0000-0001-6617-2575>),

M. S. Beketova (<https://orcid.org/0000-0002-2998-4192>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### SCIENTIFIC AND PRACTICAL APPROACHES TO OPTIMIZING THE PHARMACEUTICAL SUPPLY OF PEDIATRIC PALLIATIVE PATIENTS WITH PARALYTIC SYNDROMES

**Key words:** pharmaceutical care, palliative care, infantile cerebral palsy, palliative patients

#### А Б С Т Р А К Т

Today, palliative care (PC) as a system has a complex structure with stable orderliness, interrelated elements and subsystems. The problem of providing PD with an appropriate level and quality to the children population is particularly acute; it is due to differences in the duration of provision, the necessity to provide educational services, and the socialization of palliative children. At the same time, an important aspect in achieving an appropriate quality of life for children and their families related to health is the assessment of not only medical and social, but also pharmaceutical provision.

The aim of the work is to substantiate the approaches to optimization of pharmaceutical support of pediatric palliative patients with paralytic syndromes.

The study objects were data from medical records, the actual consumption of medicines by pediatric patients of the Kharkiv healthcare institution where palliative care was provided, as well as data on the state registration of medicines in Ukraine. During the study, clinical and anamnestic, sociological, and marketing methods were used.

Based on the results of the analysis of clinical and anamnestic data and the overall assessment of symptoms in a sample group of palliative children with paralytic syndromes, which was 115 people, pathological conditions that led to frequent or permanent distress were identified. Among them, the spastic syndrome prevailed in 100% of cases, the pain syndrome in 66% of cases, the convulsive syndrome in 59%, respectively, and digestive disorders were observed in 82.6% of patients in the sample. It was found that a large proportions of drugs for pharmacological correction of symptoms in the sample of patients were formed by antiepileptic drugs, laxatives and centrally acting muscle relaxants. The results of the marketing analysis of a definite segment of the pharmaceutical market showed a rather limited range of drugs for pediatric dosage forms and concentrations, and it on average ranged from 3.1% to 25% in the pharmacotherapeutic groups studied.

Thus, the results obtained prove the need to develop mechanisms for optimizing the pharmaceutical supply of pediatric palliative patients, in particular, expanding the range of medicines approved for use in pediatric practice.

*Електронна адреса для листування з авторами: [inna.kubarieva@gmail.com](mailto:inna.kubarieva@gmail.com)*

*(Кубарева І. В.)*

Я. О. ГРИНЬКІВ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), канд. фарм. наук, доцент,  
О. Б. БЛАВАЦЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>), канд. фарм. наук, доцент,  
Г. Ю. ЯЦКОВА (<https://orcid.org/0000-0003-4227-5646>), канд. фарм. наук, доцент,  
О. М. ЗАЛІСЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## **АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ВІТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОСТКОВІДНИХ СТАНІВ У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19 В УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** вітаміни, вітамінно-мінеральні комплекси, постковід-19, фармакоекономічний аналіз «мінімізація вартості», добова доза вітамінів для лікування, несумісності вітамінів

Ya. O. HRYNKIV (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),  
O. B. BLAVATSKA (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>),  
G. Yu. YATSKOVA (<https://orcid.org/0000-0003-4227-5646>),  
O. M. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

## **ANALYSIS OF THE VITAMIN'S LIST WITH PHARMACOECONOMIC RATES FOR THE TREATMENT OF LONG COVID CONDITIONS DURING THE PANDEMIC COVID-19 IN UKRAINE**

**Key words:** vitamins, list of vitamin-mineral complexes, long Covid-19, pharmacoeconomic analysis «cost-minimization», treatment daily doses, vitamin incompatibilities

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) спричинила появу великої кількості ускладнень, які розвиваються після завершення лікування пацієнтів у стаціонарі чи амбулаторно і потребують прийому вітамінів у лікувальних дозах для усунення постковідних станів, зокрема слабкості, безсоння, депресивних розладів, тривожності.

Відповідно до Наказу МОЗ України, до оновленого протоколу лікування COVID-19 (Наказ МОЗ України від 31. 12. 2020 № 3094 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»»)[1] внесено, зокрема, вітаміни (для лікування, профілактики у постковідний період).

Для забезпечення адекватної життєдіяльності, а особливо у період пандемії COVID-19, організм людини потребує зокрема вітамінів, мінералів (макро та мікроелементи) – добові потреби в яких коливаються від 0,01 до 100 мг. Навіть за умови повноцінного збалансованого харчування людина має потребу в додатковому прийомі мінералів і вітамінів.

Для задоволення потреб організму (дитини, підлітка, осіб старшого віку, чоловіків, жінок, спортсменів тощо) розроблено спеціальні вітамінні, вітамінно-мінеральні та інші комплексні лікарські засоби (ЛЗ). Вітамінні комплекси (ВК) в основному включено до Переліку ЛЗ, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються з аптек без рецептів. Попередньо проведене співавторами дослідження показало розподіл вітамінних ЛЗ на власне ЛЗ та дієтичні добавки [2]. **Метою** цього дослідження було вивчити асортимент полівітамінних ЛЗ та встановити якісний та кількісний склад ВК (ЛЗ) на фармацевтичному ринку України; опрацювати методику фармакоекономічного аналізу визначення вартості лікування (не профілактики) ВК ЛЗ (вітчизняними, імпорними).



Результати проведеного дослідження можна використати під час формування асортименту роздрібних, гуртових аптечних закладів, а також для формування асортиментного портфеля заводів із виготовлення фармацевтичної продукції [3].

### **Матеріали та методи дослідження**

Для дослідження ми використовували дані Державного реєстру лікарських засобів України (ДРЛЗ), інформацію з онлайн довідника ЛЗ «Компендіум», інформацію про ціни на вітамінні ЛЗ на інтернет-сервісі пошуку ліків в аптеках [www.tabletki.ua](http://www.tabletki.ua) станом на 02 травня 2021 р.

Методи дослідження: вебметричний аналіз, порівняльний та контент-аналіз, систематизація та узагальнення, фармакоекономічний аналіз «мінімізація вартості», аналіз інструкцій для медичного застосування про несумісності вітамінів та їх добу дозу для лікування.

### **Результати дослідження та обговорення**

Першим етапом нашого дослідження було опрацювання медичної довідкової літератури щодо базових аспектів взаємодії мікроелементів і вітамінів між собою [4, 5], на основі яких можна виділити:

#### *1. нераціональні комбінації:*

- залізо з кальцієм: окремо від кальцію залізо засвоюється в 1,5 раза ефективніше, варто відзначити, що і засвоюваність марганцю при цьому теж буде неповноцінною;
- цинк не варто змішувати з міддю і з поєднанням залізо/кальцій;
- вітамін С при його великих кількостях здатний спровокувати дефіцит міді, також він сумісний далеко не з усіма вітамінами групи В;
- зовсім не сумісні залізо з вітаміном Е;
- бета-каротин знижує рівень засвоєння вітаміну Е;
- вітамін В<sub>12</sub> в окремих випадках може посилювати алергію на вітамін В<sub>1</sub>.

#### *2. раціональні комбінації:*

- + селен з вітаміном Е;
- + для взаємодії магнію, кальцію і фосфору не зайвим буде бор;
- + вітамін А сприяє засвоюваності заліза;
- + для кращого засвоєння заліза, його доповнюють вітаміном С і міддю;
- + магній ідеально поєднується з вітаміном В<sub>6</sub>;
- + кальцій відмінно засвоюється при наявності вітаміну D, який, окрім того, позитивно впливає на рівень фосфору;
- + завдяки поєднанню вітаміну К і кальцію відбувається зміцнення кісткових тканин, а також підвищується згортання крові.

Наступним етапом дослідження було опрацювання та порівняння даних щодо оптимального споживання (добової потреби) вітамінів та мінералів особами працездатного віку різної статі.

Найменші необхідні кількості споживання вітамінів, мінералів, нутрієнтів рекомендовано ВООЗ, вони періодично переглядаються і оновлюються, враховуючи особливості регіонів [6, 7]. Наприклад, в Україні, Японії та Великій Британії ці величини (норми) більші, ніж в інших державах. У ході дослідження встановлено, що є значні відмінності у визначенні потреби в ретинолі (вітамін А) – для України ці значення вищі на 40–50%, ніж рекомендації ВООЗ, так як і для Японії. Підвищена рекомендована добова норма споживання йоду в Україні (150 мг) та в Японії (140 мг) зумовлена ураженням населення цих країн радіоактивними ізотопами [8]. Мінімальні добові дози вітамінів та мінералів рекомендованих ВООЗ та в Україні наведено у табл. 1.

## Рекомендовані мінімальні добові дози споживання вітамінів і мінералів

Вітаміни	ВООЗ		Україна	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
А	500 мкг	600 мкг	1 000 мкг	1 000 мкг
Д	5 мкг	5 мкг	2,5 мкг	2,5 мкг
С	45 мг	45 мг	80 мг	70 мг
В <sub>1</sub>	1,1 мг	1,2 мг	1,6 мг	1,3 мг
В <sub>2</sub>	1,1 мг	1,3 мг	2,0 мг	1,6 мг
В <sub>3</sub>	14 мг	16 мг	14 мг	16 мг
В <sub>5</sub>	5 мг	5 мг	10 мг	10 мг
В <sub>6</sub>	1,3 мг	1,3 мг	2,0 мг	1,8 мг
В <sub>9</sub>	400 мкг	400 мкг	200 мкг	200 мкг
В <sub>12</sub>	2,4 мкг	2,4 мкг	3 мкг	3 мкг
Н	30 мкг	30 мкг	25 мкг	20 мкг
<b>Мінерали</b>				
К	– *	– *	3 000 мг	2 500 мг
Na	– *	– *	1 300 мг	1 300 мг
Ca	1 000 мг	1 000 мг	1 200 мг	1 100 мг
J	110 мг	110 мг	150 мг	150 мг
Fe	5 мг	5 мг	15 мг	17 мг
Mg	220 мг	260 мг	400 мг	350 мг
Zn	5 мг	9 мг	12 мг	15 мг
Se	26 мкг	34 мкг	70 мкг	50 мкг

Примітка: \* – немає даних.

Наступним етапом проведеного дослідження було порівняти якісний і кількісний склад ВК, які представлені на фармацевтичному ринку України. Для аналізу ми використовували дані про ЛЗ, які зареєстровані в групах А11А – полівітаміни з добавками та А11В – полівітамінів комплекси без добавок (інформація з сайту ДРЛЗ України) [9]. Інші групи вітамінів у даному дослідженні не вивчали, оскільки вони є або монокомпонентними (наприклад, групи (А11С, А11Д, А11Е тощо), або до їх складу входять в основному амінокислоти, коферменти, дріжджі тощо (наприклад, група А11J). Результати аналізу ми представили у двох таблицях. Перша з них (табл. 2) містить інформацію про торгові назви ВК та вміст у кожній таблетці конкретного вітаміну у мг або МО (відповідно до інформації в офіційно затверджених інструкціях); наступна таблиця (табл. 3) містить інформацію про ці самі торгові назви ВК та вміст у них мінералів, пробіотиків, амінокислот тощо. Перелік ЛЗ у таблиці наведено відповідно до інформації з ДРЛЗ України станом на травень 2021 р.

Для подальшого детального вивчення ми брали лише тверді лікарські форми ВК – таблетки, капсули, драже, а також ВК, які призначені для прийому дорослими пацієнтами. Такі ЛЗ як «Піковіт» та «Юнівіт» не були об'єктом вивчення, оскільки призначені для прийому дітьми.

Нами проаналізовано 20 ВК, з яких 15 належать до групи А11А (75%) та 5 до групи А11В (25%). Встановлено, що близько 90% ВК містять вітаміни А, Е, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, РР. Вітамін В<sub>6</sub> – у складі 85% ВК, вітамін D<sub>3</sub> є у складі 62% ВК, вітамін В<sub>5</sub> – 58% ВК, вітаміни Н та К – у складі майже 15% ВК.

## Якісний і кількісний склад вітамінів (мг) у вітамінних комплексах

№	Торгова назва ВК	Віт. А ретинол/ β-каротин	Віт. Д <sub>3</sub> ергокальциферол	Віт. Е токоферол	Віт. С к-та аскорбінова	Віт. В <sub>1</sub> тіамін	Віт. В <sub>2</sub> рибофлавін	Віт. В <sub>5</sub> к-та пантотенова	Віт. В <sub>6</sub> піридоксин	Віт. В <sub>9</sub> фолієва к-та	Віт. В <sub>12</sub> ціанкобаламін	Віт. Н /В <sub>7</sub> біотин	Віт. К фітоналон	Віт. РР нікотинамід
1	Елевіт пронаталь	3 600 МО	500 МО	15	100	1,6	1,8	10	2,6	0,8	0,004	0,2		19
2	Вітрум Центурі	2	0,01	45	60	1,5	1,7	10	3	0,2	0,0025	0,003	0,001	20
3	Вітрум Пренатал	1,376	0,01	11	100	1,5	1,7		2,6	0,8	0,004			18
4	Дуовіт	5 000 МО	200 МО	10	60	1	1,2	5	2	0,4	0,003			13
5	Супервіт	2 666 МО	0,005	14,9 МО	60	1,4	1,6	6	2	0,1	0,001			18
6	Вітакап	5 000 МО	400МО	15	75	5	5		2		0,005			
7	Гінсомін	6	200 МО	15МО	60	1,5	1,5	6	2	0,2	0,002			20
8	Вітрум Кардіо	0,495	0,00175	5,05	10,5	0,3	2,2	1,8	0,4	0,07	0,0011			35
9	Вітрум біоті	1,02	0,168	10	40	2	2	10	5	0,133	0,004	0,133		10
10	Вітрум Енерджи	1,55	0,001	60	120	4,5	5,1	10	6	0,4	0,0018	0,004	0,025	40
11	Метовітан			7,5		0,9								0,68
12	Декамевіт	6 600 МО		10	200	20	10			2	0,1			50
13	Вітрум Меморі				60	1,5	1,7		2					
14	Оптікс	1,5		36	225									
15	Квадевіт	2 500 МО		3	75	2,5	2,5	5	2	0,1	0,001			20
<i>АІІВ Полівітамінні комплекси без добавок</i>														
16	Комплевіт				100	15	15	25	10	0,25	0,002			50
17	Ундевіт	1,135		10	75	2	2	3	3	0,07	0,002			20
18	Гексавіт	1,72			70	2	2		2					15
19	Ревіт	0,86			35	1	1							
20	Ундегаб	3 300 МО		10	75	2	2	3	3	0,07	0,002			20

Якісний і кількісний склад мінералів (мг) у вітамінних комплексах

№	Торгова назва	Са кальцій	Mg магній	Fe залізо	P фосфор	Cu мідь	I йод	Mo молібден	Zn цинк	Se селен	Mn марганець	Cr хром	К кальцій	B бор	Ni нікель	Cl хлор	Si кремній	Sn олово	V ванадій	
																				АІІА Полівітаміни з добавками
1	Елевіт пронаталь	125	100	60		1			7,5		1									
2	Вітрум Центурі	200	100	9	48	2	0,15	0,025	15	0,02	2,5	0,1	80	0,15	0,005		0,01		0,01	
3	Вітрум Пренатал	200		60					25											
4	Дуовіт	15	20	10	12	1		0,1	3		1									
5	Супервіт			14		2	0,15		15	0,05	2,5	0,025								
6	Вітакап																			
7	Гінсомін	255	4	15		2			5	0,035	1									
8	Вітрум Кардіо								10	0,001		0,009								
9	Вітрум бюгі	200	50	2	155		0,75		5	0,0083	3,33			0,5						
10	Вітрум Енерджи	100	40	18	48	2	0,15	0,075	15	0,007	4	0,12	80	0,06	0,005	72	4	0,001	0,01	
11	Метовітан								0,14											
12	Оптікс					1			5											
13	Квадевіт					0,4							10,5							

Вміст кожного вітаміну в різних ВК відрізняється. Наприклад:

- вітаміну А – від 0,495 мг (Вітрум Кардіо) до 1,5 мг (Оптикс, Вітрум Енерджи);
- вітаміну D<sub>3</sub> коливається від 200 МО (Дуовіт) до 500 МО (Елевіт Пронаталь);
- вітаміну С – від 10,5 мг (Вітрум Кардіо) до 200–225 мг (Декамевіт, Оптикс);
- вітаміну В<sub>1</sub> – від 0,3 мг (Вітрум Кардіо) до 15 мг (Комплевіт);
- вітаміну В<sub>2</sub> – від 1,2 мг (Дуовіт) до 15 мг (Комплевіт);
- вітаміну В<sub>12</sub> – від 0,001 мг (Квадевіт) до 0,1 мг (Декамевіт);

Встановлено, що найвищий вміст більшості вітамінів є у таких ВК: Елевіт Пронаталь, Вітрум Енерджи, Комплевіт, Вітрум Пренатал.

Всі групи вітамінів містять такі ВК як Вітрум Центурі та Вітрум Енерджи. Найменше різних вітамінів є у таких ЛЗ – Метовітан, Оптикс, Вітрум Меморі, Ревіт, Гексавіт.

Група А11В містить лише вітаміни без добавок, тому на наступному етапі не була об'єктом детального аналізу.

У подальшому нами проаналізовано 13 ВК щодо вмісту в них різних добавок: мінералів, мікроелементів, амінокислот та інших БАР. Нами встановлено, що досліджені ВК містять:

- кальцій – 54% ВК;
- залізо та мідь – 61,5% ВК;
- фосфор та манган – 31% ВК;
- молібден, бор, нікель, ванадій, олово та інші – 23% ВК.

Декамевіт та Вітрум Меморі офіційно належать до групи А11А – Полівітаміни з добавками, проте не досліджувались нами детально, оскільки мінерали до їхнього складу не входять.

Слід зазначити, що мікроелемент цинк за даними рандомізованих клінічних досліджень, в тому числі у комбінації з вітаміном С [10] має доведений позитивний вплив на постковідні стани і сприяє зменшенню тривалості лікування коронавірусної інфекції. Нами встановлено, що мікроелемент цинк входить до складу майже 62% ВК, тому для забезпечення лікування постковідних станів у пацієнтів на ринку України є достатній асортимент ВК з мікроелементом цинком.

Проведений аналіз асортименту ВК показав, що препарати Вітрум Центурі та Вітрум Енерджи містять більшість мікроелементів. Препарати Метовітан, Оптикс, Квадевіт містять найменшу кількість мікроелементів у своєму складі. Такі ЛЗ як Вітакап, Декамевіт, Вітрум Меморі не містять у своєму складі жодного мікроелемента, проте включають інші добавки, наприклад, екстракт женьшеню, амінокислоти, рутин тощо.

Під час проведеного детального аналізу ВК встановлено, що окрім мікроелементів, до складу ВК входять: амінокислоти (цистеїн, метіонін), папаїн, рибаційний жир, екстракт женьшеню, рутин тощо.

Нами опрацьована методика фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» для полівітамінних препаратів для лікування, яка включала оцінку витрат із використанням мінімальної роздрібною ціни 1 таблетки вітамінів та одномісячного курсу прийому популярних полівітамінних комплексів із мінералами за даними сайту [Tabletki.ua](http://Tabletki.ua) [11] станом на 01. 06. 2021 р. (наведено у табл. 4. та для препаратів вітаміни без мінералів наведено у табл. 5).

Як свідчать результати табл. 4, витрати на курс лікування вітамінами комплексами з мінералами становлять для вітчизняних виробників 86–213 грн., а для імпортованих препаратів становлять 133–1 008 грн., тобто є в 1,5–4,7 рази вищими. Такими чином, використання полівітамінних комплексів із мінералами вітчизняних виробників є економічно доступним для лікування постковідних станів у пацієнтів.

**Аналіз витрат на курс лікування полівітамінними препаратами з мінералами  
для лікування у постковідних хворих**

Вітаміни + мінерали	Форма випуску	Ціна роздрібна, грн.	Ціна середня, грн.	Ціна 1 табл., грн.	Дозування	Курс лікування	Витрати на одномісячний курс, грн.
Вазавітал	Капс. № 30	122,16–156,66	139,41	4,65	По 1 капс. 3 р.	1–2 міс.	418,50
Вітрум	Табл. № 30	217,74–328,04	272,89	9,10	По 1 табл. 1 р.	1–2 міс.	273,00
Вітрум Плюс	Табл. № 60	293,99–470,44	382,22	6,37	По 1 табл. 1 р.	3 тиж.	133,77
Вітрум Центури	Табл. № 30	165,50–265,81	215,66	7,19	По 1 табл. 1 р.	1–3 міс.	215,70
Декамевіт	Табл. № 20	59,50–82,75	71,13	3,56	По 1 табл. 2 р.	2–3 міс.	213,60
Дуовіт	Табл. № 60	161,23–227,94	194,59	3,24	По 1 табл. 1 р.	Визнач. індивід.	97,20
Квадевіт	Табл. № 30	77,80–112,67	95,24	3,17	По 1 табл. 3 р.	3–4 тиж.	266,28
Комплевіт	Капс. № 20	36,40–50,02	43,21	2,16	По 1–2 капс. 2 р.	20 днів	86,40
Супервіт	Табл. жув. № 30	75,50–108,11	91,81	3,06	По 1 табл. 1 р.	Визнач. індивід.	91,80
Супрадин	Табл. № 30	258,70–394,92	326,81	10,89	По 1 табл. 1 р.	Визнач. індивід.	326,70
Юнівіт	Табл. № 30	75,60–93,00	84,30	2,81	По 1 табл. 5 р.	1–2 міс.	421,50
Вітакап	Капс. № 30	192,50–253,16	222,83	7,43	По 1 капс. 1 р.	1 міс.	222,90
Метовітан	Капс. № 20	197,09–251,12	224,11	11,21	По 1 капс. 3 р.	2 тиж. – 2 міс.	1 008,90

За опрацьованою методикою проведено аналіз витрат на полівітамінні комплекси без мінералів, що подано у табл. 5.

**Аналіз витрат на курс лікування полівітамінними препаратами без мінералів для лікування**

Вітаміни, дієтичні добавки	Форма випуску	Ціна роздрібна, грн.	Ціна середня, грн.	Ціна 1 табл., грн.	Дозування	Курс лікування	Витрати на одномісячний курс, грн.
Гексавіт	Драже № 50	8,98–25,00	16,99	0,34	По 1 др. 3 р.	1 міс.	30,60
Ревіт	Драже № 80	10,67–30,60	20,64	0,26	По 2 др. 3 р.	1–2 міс.	46,80
Декамевіт	Табл. № 20	52,80–98,00	75,40	3,77	По 1 табл. 2 р.	2–3 міс.	226,20
Гексавіт	Драже № 60	9,89–25,00	17,45	0,29	По 1 др. 3 р.	1 міс.	26,10
Ундевіт	Драже № 50	15,30–30,00	22,65	0,45	По 2 др. 3 р.	20–30 днів	81,00

Отримані результати фармакоеконічного аналізу методом «мінімізація вартості» свідчать, що витрати на курс лікування полівітамінними засобами без мінералів є досить низькими 26,0–81,0 грн. і це дає змогу обирати економічно доступні препарати для мало захищених верств населення, особливо у період пандемії.

## Висновки

1. Проаналізовано дані літератури щодо раціональних/не раціональних комбінацій вітамінів між собою та з мікроелементами та встановлено, що оптимальні норми споживання вітамінів, мікроелементів чоловіками та жінками в Україні відрізняються від рекомендацій ВООЗ (вітаміни А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> – рекомендовані дози в Україні є більшими, ніж рекомендує ВООЗ; вітаміни D, В<sub>9</sub>, Н – рекомендовані дози в Україні є меншими, ніж рекомендує ВООЗ; рекомендовані дози всіх мікроелементів в Україні є більшими, ніж рекомендує ВООЗ);

2. Здійснено порівняльний аналіз якісного і кількісного складу вітамінно-мінеральних комплексів. Станом на травень 2021 року в Україні зареєстровано 20 ВК, з яких 15 належать до групи А11А та 5 до А11В. Встановлено, що близько 90% ВК містять вітаміни А, Е, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, РР. Вітамін В<sub>6</sub> – у складі 85% ВК, вітамін D<sub>3</sub> є у складі 62% ВК, вітамін В<sub>5</sub> – 58% ВК, вітаміни Н та К – у складі майже 15% ВК. З'ясовано, що 54% ВК містять кальцій, 61,5% ВК містять залізо та мідь, 31% ВК містять фосфор та манган, до 23% ВК містять молібден, бор, нікель, ванадій, олово тощо.

3. Враховуючи дані доказової медицини про позитивний вплив мікроелементу цинку для лікування постковідних станів та реабілітації, нами встановлено, що цинк входить до складу 62% зареєстрованих в Україні ВК.

4. Результати фармакоекономічного аналізу методом «мінімізація вартості» показали, що за ціною доступністю вітчизняні полівітамінні та вітамінно-мінеральні комплекси є в 1,5–4,7 рази економічно доступнішими на курс лікування порівняно з імпортними, при цьому за якісним складом є аналогічними. Щодо кількісного вмісту вітамінів та мінералів у ВК, то вітчизняні препарати відповідають національним вимогам до добових доз споживання вітамінів і мінералів.

## Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 31. 12. 2020 р. № 3094 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-31122020--3094-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
2. *Городецька І. Я., Блавацька О. Б.* Дослідження сучасного стану ринку вітамінних засобів в Україні // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.01>
3. *Котвіцька А. А., Костюк В. Г.* Дослідження сучасних підходів до формування асортиментної політики вітчизняних фармацевтичних підприємств // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 37–43.
4. *Вдовиченко В. І., Острогляд Т. В.* Вітамінопрофілактика: користь, марність, шкідливість // Рациональна фармакотерапія. – 2017. – № 4 (45). – С. 56–63.
5. *Горобець А. О.* Вітаміни та мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей і підлітків // Укр. журн. Перинатологія і Педіатрія. – 2019. – № 4 (80). – С. 75–92. <https://doi.org/10.15574/PP.2019.80.75>
6. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Report of Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation (WHO Technical Report Series no.935). – 2007. – 284p. – URL: [www.who.int/nutrition/publications/nutrient/requirements/en/index.html/](http://www.who.int/nutrition/publications/nutrient/requirements/en/index.html/)
7. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Report of Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Food and health in Europe: a new basis for action (WHO regional publications. European series; No. 96). – 2005. – 405p. URL: [https://www.who.int/nutrition/publications/Food\\_and\\_health\\_Europe%20\\_newbasis\\_for\\_%20action.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/Food_and_health_Europe%20_newbasis_for_%20action.pdf)
8. *Пересічний М., Магалецька І.* Фізіологічні потреби у нутрієнтах людей розумової праці // Товари і ринки. – 2012. – № 2. – С. 173–180.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
10. Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial // JAMA Netw Open. – 2021. – № 4 (2). – e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
11. Tabletki.ua. Портал для пошуку та бронювання фармацевтичної продукції в Україні. – URL: <https://tabletki.ua/uk/>

## References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 31. 12. 2020 r. № 3094 «Pro vnesennia zmin do protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)»». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-31122020--3094-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
2. Horodetska I. Ia., Blavatska O. B. Doslidzhennia suchasnoho stanu rynku vitaminnykh zasobiv v Ukraini // Farmats. zhur. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 3–11 <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.01>
3. Kovitska A. A., Kostyuk V. H. Doslidzhennia suchasnykh pidkhodiv do formuvannia asortymentnoi polityky vitchyznianykh farmatsevtichnykh pidpriemstv // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 37–43.
4. Vdovychenko V. I., Ostrohiad T. V. Vitaminoprofilaktyka: koryst, marnist, shkidlyvist // Ratsionalna farmakoterapiia. – 2017. – № 4 (45). – С. 56–63.
5. Horobets A. O. Vitaminy ta mikroelementy yak spetsyficni rehulatory fiziologichnykh ta metabolichnykh protsesiv v orhanizmi ditei i pidlitkiv // Ukr. zhurn. Perynatolohiia i Pediatriia. – 2019. – № 4 (80). – С. 75–92. <https://doi.org/10.15574/PP.2019.80.75>
6. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Report of Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation (WHO Technical Report Series no.935). – 2007. – 284p. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO\\_TRS\\_935\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO_TRS_935_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Report of Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Food and health in Europe: a new basis for action (WHO regional publications. European series; No. 96). – 2005. – 405p. – URL: [https://www.who.int/nutrition/publications/Food\\_and\\_health\\_Europe%20\\_newbasis\\_for\\_%20action.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/Food_and_health_Europe%20_newbasis_for_%20action.pdf)
8. Peresichnyi M., Mahaletska I. Fiziologichni potreby u nutriientakh liudei rozumovoi pratsi // Tovary i rynky. – 2012. – № 2. – С. 173–180.
9. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Informatsiinyi fond. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
10. Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial // JAMA Netw Open. – 2021. – N 4 (2). – e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
11. Tabletki.ua. Portal, dlia poshuku ta broniuвання farmatsevtichnoi produktsii v Ukraini. – URL: <https://tabletki.ua/uk/>

Надійшла до редакції 1 вересня 2021 р.  
Прийнято до друку 18 вересня 2021 р.

Я. О. Гриньків (orcid.org/0000-0002-6977-6136),  
О. Б. Блавацька (orcid.org/0000-0002-6291-7602),  
Г. Ю. Яцкова (orcid.org/0000-0003-4227-5646),  
О. М. Заліська (orcid.org/0000-0003-1845-7909)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ВІТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ  
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОСТКОВІДНИХ СТАНІВ  
У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19 В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** вітамінно-мінеральні комплекси, постковід-19, «мінімізація вартості», добова доза вітамінів для лікування, несумісності вітамінів  
А Н О Т А Ц І Я

Для забезпечення адекватної життєдіяльності, а особливо у період пандемії COVID-19, організм людини потребує зокрема вітамінів, мінералів (макро- та мікроелементів).

Мета дослідження – вивчити асортимент, якісний та кількісний склад вітамінних комплексів на фармацевтичному ринку України; опрацювати методику фармакоекономічного аналізу визначення вартості лікування вітамінними комплексами.

Матеріали дослідження – дані Державного реєстру лікарських засобів України, «Компендіум», ціни на вітамінні комплекси ([www.tabletki.ua](http://www.tabletki.ua)). Методи дослідження: вебметричний, порівняльний, контент, «мінімізація вартості» аналіз, систематизація, узагальнення.

Проаналізовано 20 вітамінних комплексів, з яких 15 – група А11А (75%) та 5 – А11В (25%). Усі групи вітамінів містять: Вітрум Центурі, Вітрум Енерджи. Найменше вітамінів у – Метовітан, Оптикс. Вітрум Центурі та Вітрум Енерджи містять більшість мікроелементів. Метовітан, Оптикс, Квадевіт містять найменшу кількість мікроелементів. Окрім мікроелементів, до складу вітамінних комплексів входять амінокислоти (цистеїн, метіонін), папаїн, риб'ячий жир тощо.

Встановлено, що рекомендовані дози вітамінів А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> в Україні є більшими, ніж рекомендує ВООЗ; D, В<sub>9</sub>, Н – рекомендовані дози в Україні є меншими, ніж рекомендує ВООЗ; рекомендовані дози всіх мікроелементів в Україні є більшими порівняно з ВООЗ. В Україні зареєстровано 20 вітамінних комплексів, з яких 15 – група А11А та 5 – А11В. 90% вітамінних комплексів



містять вітаміни А, Е, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, РР. Вітамін В<sub>6</sub> – у складі 85% вітамінних комплексів; вітамін D<sub>3</sub> – у складі 62%; вітамін В<sub>5</sub> – 58%; вітаміни Н та К – у складі майже 15% вітамінних комплексів. З'ясовано, що 54% вітамінних комплексів містять кальцій; 61,5% містять залізо та мідь; 31% – фосфор та манган; до 23% містять молибден, бор, нікель, ванадій, олово тощо. Встановлено, що цинк входить до складу 62% зареєстрованих в Україні вітамінних комплексів. Результати фармакоеконічного аналізу методом «мінімізація вартості» показали, що за ціною доступністю вітчизняні полівітамінні та вітамінно-мінеральні комплекси є в 1,5–4,7 рази економічно доступнішими на курс лікування порівняно з імпортованими, при цьому за якісним складом є аналогічними. Кількісний вмісту вітамінів та мінералів у вітчизняних вітамінних комплексах відповідає національним вимогам дозових доз споживання.

Я. О. Гриньків (orcid.org/0000-0002-6977-6136),  
О. Б. Блавацкая (orcid.org/0000-0002-6291-7602),  
Г. Ю. Яцкова (orcid.org/0000-0003-4227-5646),  
О. Н. Залиская (orcid.org/0000-0003-1845-7909)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

#### АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ВИТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ СОСТОЯНИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** витаминно-минеральные комплексы, постковид-19, «минимизация стоимости», суточная доза витаминов для лечения, несовместимости витаминов  
А Н Н О Т А Ц И Я

Для обеспечения адекватной жизнедеятельности, особенно в период пандемии COVID-19, организму человека требуются витамины, минералы (макро- и микроэлементы).

Цель исследования – изучить ассортимент, качественный и количественный состав витаминных комплексов на фармацевтическом рынке Украины, разработать методику фармакоэкономического анализа определения стоимости лечения витаминными комплексами.

Материалы исследования – данные Государственного реестра лекарственных средств Украины, «Компендиум», цены на витаминные комплексы (www.tabletki.ua). Методы исследования: вебметрический, сравнительный, контент, «минимизация стоимости» анализ, систематизация, обобщение.

Проанализированы 20 витаминных комплексов, из которых 15 – группа А11А (75%) и 5 – А11В (25%). Все группы витаминов содержат: Витрум Центури, Витрум Энерджи. Меньше всего содержится витаминов в Метовитане, Оптиксе. Витрум Центури и Витрум Энерджи содержат большинство микроэлементов. Метовитан, Оптикс, Квадевит содержат наименьшее количество микроэлементов. Кроме микроэлементов, в состав витаминных комплексов входят аминокислоты (цистеин, метионин), папаин, рыбий жир и тому подобное.

Установлено, что рекомендуемые дозы витаминов А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> в Украине больше, чем рекомендует ВОЗ; D, В<sub>9</sub>, Н – рекомендованные дозы в Украине меньше, чем рекомендует ВОЗ; рекомендуемые дозы всех микроэлементов в Украине больше по сравнению с ВОЗ. В Украине зарегистрировано 20 витаминных комплексов, из которых 15 – группа А11А и 5 – А11В. 90% витаминных комплексов содержат витамины А, Е, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, РР. Вітамін В<sub>6</sub> – в составе 85% витаминных комплексов; витамин D<sub>3</sub> – в составе 62%; витамин В<sub>5</sub> – 58%; витамины Н и К – в составе почти 15% витаминных комплексов. Выяснено, что 54% витаминных комплексов содержат кальций; 61,5% содержат железо и медь; 31% – фосфор и марганец; 23% содержат молибден, бор, никель, ванадій, олово и др. Установлено, что цинк входит в состав 62% зарегистрированных в Украине витаминных комплексов. Результаты фармакоэкономического анализа методом «минимизация стоимости» показали, что за ценовой доступностью отечественные поливитаминные и витаминно-минеральные комплексы в 1,5–4,7 раз экономически более доступны на курс лечения по сравнению с импортными, при этом по качественному составу аналогичны. Количественное содержания витаминов и минералов в отечественных витаминных комплексах соответствует национальным требованиям суточных доз потребления.

Ya. O. Hrynkiv (orcid.org/0000-0002-6977-6136),  
O. B. Blavatska, (orcid.org/0000-0002-6291-7602),  
G. Yu. Yatskova, (orcid.org/0000-0003-4227-5646),  
O. M. Zaliska (orcid.org/0000-0003-1845-7909)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

ASSORTMENT ANALYSIS OF THE VITAMIN MEDICINES WITH PHARMACOECONOMIC INDICATORS FOR THE TREATMENT OF POST COVID CONDITIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC IN UKRAINE

**Key words:** vitamin-mineral complexes, postcovid-19, «cost minimization», daily dose of vitamins for treatment, vitamin incompatibilities

A B S T R A C T

To ensure adequate vital activity, especially during the COVID-19 pandemic, the human body needs, in particular vitamins, minerals (macro and micronutrients).

The purpose of the study is the range, qualitative and quantitative composition of vitamin complexes (VC) in the pharmaceutical market of Ukraine; to develop a method of pharmacoeconomic analysis to determine the cost of treatment of VC.

Materials of research – data DRLZ, «Compendium», prices for VC (www.tabletki.ua). Research methods: webometric, comparative, content, «cost minimization» analysis; systematization, generalization.

20 VCs were analyzed, of which 15 – group A11A (75%) and 5 – A11B (25%). The highest content of vitamins in: Elevit Pronatal, Vitrum Energy, etc. All groups of vitamins contain: Vitrum Centuri, Vitrum Energy. The least vitamins in – Metovitan, Optics. Vitrum Centuri and Vitrum Energy contain most of the trace elements. Metovitan, Optics, Quadevit contain the least amount of trace elements. In addition to trace elements, the composition of VC includes: amino acids (cysteine, methionine), papain, fish oil, etc.

It is established that the recommended doses of vitamins A, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> in Ukraine are higher than recommended by the WHO; D, B<sub>9</sub>, H – the recommended doses in Ukraine are lower than recommended by the WHO; recommended doses of all trace elements in Ukraine are higher than the WHO. 20 VCs are registered in Ukraine, of which 15 are group A11A and 5 are A11B. 90% of VC contain vitamins A, E, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, PP. Vitamin B<sub>6</sub> – in 85% of VC; vitamin D<sub>3</sub> is in the composition of 62% of VC; vitamin B<sub>5</sub> – 58%; vitamins H and K – in the composition of almost 15% of VC. It was found that 54% of VCs contain calcium; 61.5% of VC contain iron and copper; 31% of VC contain phosphorus and manganese; up to 23% of VCs contain molybdenum, boron, nickel, vanadium, tin, etc. It is established that Zinc is a part of 62% of VCs registered in Ukraine. The results of pharmacoeconomic analysis by the method of «minimization of cost» showed that the affordability of domestic multivitamin and vitamin-mineral complexes are 1.5–4.7 times more economically affordable for treatment compared to imported, with a qualitative composition are similar. Quantitative content of vitamins and minerals in domestic VC meets the national requirements of daily intake.

*Електронна адреса для листування з авторами: olzaliska@ukr.net*  
(Заліська О. М.)

Ю. І. КРЕМІНЬ (<https://orcid.org/0000-0002-4758-2525>),

Б. П. ГРОМОВИК (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>), д-р фарм. наук, проф.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ОСВІТНЬО-ПРОФЕСІЙНИХ ПРОГРАМ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ ІЗ КОНЦЕПЦІЄЮ «ФАРМАЦЕВТ ДЕСЯТИ ЗІРОК»**

**Ключові слова:** освітньо-професійна програма, загальні компетенції, фахові компетенції, магістр фармації, концепція «фармацевт десяти зірок», професійні ролі

Yu. I. KREMIN (<https://orcid.org/0000-0002-4758-2525>),

B. P. HROMOVYK (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**RESEARCH OF THE RELATIONSHIP BETWEEN EDUCATIONAL AND PROFESSIONAL PROGRAMS OF HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION IN UKRAINE WITH THE «TEN-STAR PHARMACIST» CONCEPT**

**Key words:** Educational and professional program, general competencies, professional competencies, Master of Pharmacy, the «ten-star pharmacist» concept, professional roles

Нині підготовка магістрів фармації (МФ) в Україні ґрунтується на компетентнісній моделі як переліку компетентностей та програмних результатів навчання згідно з навчальними дисциплінами, що відображається в освітньо-професійних програмах (ОПП) закладів вищої фармацевтичної освіти (ЗВФО) [1–4]. При цьому МФ, як працівники сфери публічної довіри, мають володіти усіма професійними ролями (ПР) відповідно до концепції «фармацевт десяти зірок». Згідно з нею МФ є фахівцями, що надають допомогу, уповноваженими ухвалювати рішення, контактними особами, менеджерами, довічними учнями, учителями, лідерами, дослідниками, підприємцями та ініціаторами позитивних змін [5].

Тому метою нашого дослідження був аналіз взаємозв'язку загальних (ЗК) і фахових (ФК) компетенцій, якими мають володіти МФ, із чинними професійними ролями (ПР) відповідно до концепції «фармацевт десяти зірок».

**Матеріали та методи дослідження**

Згідно з даними реєстру суб'єктів освітньої діяльності в Україні є двадцять сім ЗВФО [6], що здійснюють підготовку магістрів за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». Як матеріали дослідження було опрацьовано ОПП двадцять двох ЗВФО (табл. 1).

До розгляду не взяли ОПП Національного університету «Львівська політехніка» й Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, позаяк обсяг ОПП становив 120 кредитів, Київського національного університету технологій та дизайну та Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» – 90 кредитів, і Міжнародного гуманітарного університету за відсутності ОПП на офіційному сайті.

Використано методи: критичного аналізу, узагальнення, конкретизації та інтерпретації результатів.

**Результати дослідження та обговорення**

З'ясовано, що в досліджуваних ОПП зустрічається взагалі п'ятнадцять різних ЗК (табл. 2).

## Перелік закладів вищої фармацевтичної освіти, освітньо-професійні програми яких взято до аналізу

№ з/п	Назва ЗВФО	
	повна	скорочена
1	Буковинський державний медичний університет	БДМУ
2	Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова	ВНМУ
3	Волинський національний університет імені Лесі Українки	ВНУ
4	ДВНЗ «Ужгородський національний університет»	УжНУ
5	Дніпровський державний медичний університет	ДДМУ
6	ДЗ «Луганський державний медичний університет»	ЛДМУ
7	Донецький національний медичний університет	ДНМУ
8	Запорізький державний медичний університет	ЗДМУ
9	Івано-Франківський національний медичний університет	ІФНМУ
10	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького	ЛНМУ
11	Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького	ЛНУВМБ
12	Національний медичний університет імені О. О. Богомольця	НМУ
13	Національний фармацевтичний університет	НФаУ
14	Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя	НДУ
15	Одеський національний медичний університет	ОДМУ
16	Одеський національний політехнічний університет	ОНПУ
17	Одеський національний університет імені І. І. Мечникова	ОНУ
18	ПВНЗ «Київський медичний університет»	КМУ
19	ПВНЗ «Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика»	МКУ
20	ПВНЗ «Київський міжнародний університет»	КиМУ
21	Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського	ТНМУ
22	ТОВ «Львівський медичний інститут»	ЛІМІ

**Перелік загальних компетенцій, що зустрічаються в досліджуваних освітньо-професійних програмах**

Шифр ЗК	Сутність ЗК	Групи ЗВФО залежно від кількості ЗК		
		X	Y	Z
ЗК 1	Здатність діяти соціально відповідально та громадянсько свідомо	+	+	+
ЗК 2	Здатність застосовувати знання у практичних ситуаціях	+	+	+
ЗК 3	Прагнення до збереження навколишнього середовища	+	+	+
ЗК 4	Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу, вчитися і бути сучасно навченим	+	+	+
ЗК 5	Здатність виявляти ініціативу та підприємливість	+	+	+
ЗК 6	Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності	+	+	+
ЗК 7	Здатність до адаптації та дії у новій ситуації	+	+	+
ЗК 8	Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово, здатність спілкуватися іноземною мовою (переважно англійською) на рівні, що забезпечує ефективну професійну діяльність	+	+	+
ЗК 9	Навички використання інформаційних і комунікаційних технологій	+	+	+
ЗК 10	Здатність до вибору стратегії спілкування, здатність працювати в команді та з експертами з інших галузей знань/видів економічної діяльності	+	+	+
ЗК 11	Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт	+	+	+
ЗК 12	Здатність проведення досліджень на відповідному рівні	+	+	+
ЗК 13	Здатність реалізувати свої права і обов'язки як члена суспільства, усвідомлювати цінності громадянського (вільного демократичного) суспільства та необхідність його сталого розвитку, верховенства права, прав і свобод людини і громадянина в Україні	-	+	+
ЗК 14	Здатність зберігати та примножувати моральні, культурні, наукові цінності і досягнення суспільства на основі розуміння історії та закономірностей розвитку предметної області, її місця у загальній системі знань про природу і суспільство та у розвитку суспільства, техніки і технологій, використовувати різні види та форми рухової активності для активного відпочинку та ведення здорового способу життя	-	+	-
ЗК 15	Здатність до професійного самовдосконалення, самореалізації, використання власного творчого потенціалу	-	-	+

ЗВФО залежно від кількості ЗК в ОПП можна поділити на три групи:

– група X вміщує дванадцять спільних ЗК (характерно для 8 або 36,4% ЗВФО: БДМУ, ВНУ, ДДМУ, ЛНУВМБ, МКУ, НДУ, НМУ, ОНПУ);

– група Y містить чотирнадцять спільних ЗК (стосується 13 або 59,1% ЗВФО: ВНМУ, ДНМУ, ЗДМУ, ІФНМУ, КиМУ, ЛДМУ, ЛМІ, ЛНМУ, НФаУ, ОДМУ, ОНУ, ТНМУ, УжНУ);

– група Z включає теж чотирнадцять ЗК (входить один або 4,5% ЗВФО – КМУ).

При цьому перші дванадцять ЗК є спільними для всіх трьох груп, а ЗК 13 відсутня у групі X, ЗК 14 – у групах X і Z, ЗК 15 – у групах X і Y.

Таким чином, головна відмінність полягає у тому, що окрім дванадцяти ЗК, що притаманні групі X, у групах Y і Z додатково присутні ще по дві ЗК (ЗК 13 і ЗК 14 та ЗК 13 і ЗК 15 відповідно). При цьому у групах Y та Z наявні тринадцять спільних ЗК завдяки ЗК 13, яка відсутня у групі X.

Подальше вивчення ОПП показало, що вони містять загалом тридцять п'ять ФК

(табл. 3). Детальний розбір ФК вказав на доцільність поділу ОПП ЗВФО на шість груп. Перші три групи містять по двадцять ФК, перелік яких є не ідентичним. При цьому групу А формує 12 або 54,7% ЗВФО (ВНМУ, ДНМУ, ЗДМУ, ІФНМУ, ЛДМУ, ЛМІ, ЛНМУ, НФаУ, ОДМУ, ОНУ, ТНМУ, УжНУ), групу В – один або 4,5% ЗВФО (КиМУ), групу С – теж один або 4,5% ЗВФО (МКУ). Своєю чергою, група D містить спільних двадцять одну ФК (стосується 6 або 27,3% ЗВФО – БДМУ, ВНУ, ДДМУ, КМУ, НДУ, НМУ), група Е – 24 ФК (характерно для одного або 4,5% ЗВФО – ОНПУ), група F – 29 ФК (притаманно теж одному або 4,5% ЗВФО – ЛНУВМБ).

При цьому перелік ФК істотно відрізняється в аналізованих ОПП, оскільки лише шістнадцять ФК є спільними для усіх шести їх груп, а саме це: ФК 1–ФК 16.

Окрім цього, ФК 17 – групі С, ФК 18 – групі D, ФК 19 – групі В, ФК 20 – групах В, D, F; ФК 21 – групах А, В, С, Е, ФК 22 – групах А, С, Е, ФК 23 – групах А, В, D, Е. У групі F є наявні вісім ФК (ФК 24–ФК 31), яких немає у жодній іншій, тоді як в групі Е таких ФК є чотири (ФК 32–ФК 35).

Т а б л и ц я 3

**Перелік фахових компетенцій, що зустрічаються в досліджуваних освітньо-професійних програмах**

Шифр ФК	Сутність ФК полягає у здатності:	Групи ЗВФО залежно від кількості ФК					
		А	В	С	D	Е	F
ФК 1	– проводити санітарно-просвітницьку роботу серед населення з метою профілактики поширених захворювань, попередження небезпечних інфекційних, вірусних та паразитарних захворювань, а також з метою сприяння своєчасному виявленню та підтриманню прихильності до лікування цих захворювань згідно з їхніми медико-біологічними характеристиками та мікробіологічними особливостями	+	+	+	+	+	+
ФК 2	– здійснювати консультування щодо рецептурних та безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ) й інших товарів аптечного асортименту (ТАА); фармацевтичну опіку під час вибору та реалізації безрецептурного ЛЗ шляхом оцінки співвідношення ризик/користь, сумісності, показань та протипоказань керуючись даними про стан здоров'я конкретного хворого із врахуванням біофармацевтичних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та фізико-хімічних особливостей ЛЗ та інших ТАА	+	+	+	+	+	+
ФК 3	– забезпечувати раціональне застосування рецептурних та безрецептурних ЛЗ та інших ТАА згідно з фізико-хімічними, фармакологічними характеристиками, біохімічними, патофізіологічними особливостями конкретного захворювання та фармакотерапевтичними схемами його лікування	+	+	+	+	+	+
ФК 4	– визначати ЛЗ, ксенобіотики, токсини та їх метаболіти у біологічних рідинах та тканинах організму, проводити хіміко-токсикологічні дослідження з метою діагностики гострих отруєнь, наркотичного та алкогольного сп'янінь	+	+	+	+	+	+
ФК 5	– забезпечувати належне зберігання ЛЗ та інших ТАА відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та правил Належної практики зберігання (GSP) у закладах охорони здоров'я	+	+	+	+	+	+
ФК 6	– організовувати діяльність аптеки із забезпечення населення, закладів охорони здоров'я ЛЗ та ТАА й впровадити в них відповідні системи звітності й обліку (управлінського, статистичного, бухгалтерського та фінансового) відповідно до вимог Національної лікарської політики, Належної аптечної практики (GPP) та здійснювати товарознавчий аналіз, адміністративне діловодство з урахуванням організаційно-правових норм фармацевтичного законодавства	+	+	+	+	+	+
ФК 7	– аналізувати та прогнозувати основні економічні показники діяльності аптечних закладів, здійснювати розрахунки основних податків та зборів, формувати ціни на ЛЗ та вироби медичного призначення відповідно до чинного законодавства України	+	+	+	+	+	+
ФК 8	– розробляти, впроваджувати та застосовувати підходи менеджменту у професійній діяльності аптечних, оптово-посередницьких, виробничих підприємств та інших фармацевтичних організацій, аргументувати принципи HR-менеджменту й самоменеджменту, демонструвати навички лідерства	+	+	+	+	+	+

Шифр ФК	Сутність ФК полягає у здатності:	Групи ЗВФО залежно від кількості ФК					
		A	B	C	D	E	F
ФК 9	– проводити аналіз соціально-економічних процесів у фармацевції, форм, методів і функцій системи фармацевтичного забезпечення населення та її складових у світовій практиці, показників потреби, ефективності та доступності фармацевтичної допомоги в умовах медичного страхування та реімбурсації вартості ЛЗ	+	+	+	+	+	+
ФК 10	– використовувати у професійній діяльності знання нормативно-правових, законодавчих актів України та рекомендацій належних фармацевтичних практик	+	+	+	+	+	+
ФК 11	– організовувати та брати участь у виробництві ЛЗ в умовах фармацевтичних підприємств, включаючи вибір та обґрунтуванням технологічного процесу, обладнання згідно з вимогами Належної виробничої практики (GMP) з відповідною розробкою та оформленням необхідної документації. Визначати стабільність ЛЗ	+	+	+	+	+	+
ФК 12	– організовувати та проводити заготівлю лікарської рослинної сировини (ЛРС) відповідно до правил Належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (GACP), як гарантії якості ЛРС і ЛЗ на її основі. Здатність прогнозувати та обґрунтовувати шляхи розв'язання проблеми збереження та охорони заростей дикорослих лікарських рослин відповідно до чинного законодавства	+	+	+	+	+	+
ФК 13	– організовувати і здійснювати загальне та маркетингове управління асортиментною, товарно-інноваційною, ціновою, збутовою та комунікативною політиками суб'єктів фармацевтичного ринку на основі результатів маркетингових досліджень та з урахуванням ринкових процесів на національному і міжнародному ринках, управляти ризиками в системі фармацевтичного забезпечення	+	+	+	+	+	+
ФК 14	– організовувати та здійснювати контроль якості ЛЗ відповідно до вимог чинної Державної фармакопеї України та належних практик у фармацевції, визначати способи відбору проб для контролю ЛЗ та проводити їх стандартизацію відповідно до чинних вимог, запобігати розповсюдженню фальсифікованих ЛЗ	+	+	+	+	+	+
ФК 15	– здійснювати розробку методик контролю якості ЛЗ, у т.ч. активних фармацевтичних інгредієнтів, ЛРС та допоміжних речовин з використанням фізичних, хімічних, фізико-хімічних, біологічних, мікробіологічних, фармакотехнологічних та фармакоорганолептичних методів контролю	+	+	+	+	+	+
ФК 16	– здійснювати домедичну допомогу хворим та постраждалим в екстремальних ситуаціях та при невідкладних станах	+	+	+	+	+	+
ФК 17	– здійснювати моніторинг ефективності та безпеки застосування населенням ЛЗ згідно з даними щодо їх клініко-фармацевтичних характеристик, а також з урахуванням суб'єктивних ознак та об'єктивних клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв обстеження хворого	+	+	–	+	+	+
ФК 18	– продемонструвати та застосовувати у практичній діяльності комунікативні навички спілкування, фундаментальні принципи фармацевтичної етики та деонтології, що засновані на моральних зобов'язаннях та цінностях, етичних нормах професійної поведінки та відповідальності відповідно до Етичного кодексу фармацевтичних працівників України і керівництв ВООЗ	+	+	+	–	+	+
ФК 19	– організовувати та здійснювати виробничу діяльність аптек щодо виготовлення ЛЗ у різних лікарських формах за рецептами лікарів і замовленнями лікувальних закладів, включаючи обґрунтування технології та вибір допоміжних матеріалів відповідно до правил Належної аптечної практики (GPP)	+	–	+	+	+	+
ФК 20	– розробляти та впроваджувати систему управління якістю фармацевтичних підприємств згідно з вимогами чинних Стандартів, здійснювати аудит якості та управління ризиками для якості фармацевтичної продукції	+	–	+	–	+	–
ФК 21	– здійснювати діяльність з розробки і оформлення документації щодо чіткої визначеності технологічних процесів виготовлення та виробництва ЛЗ відповідно до правил належних практик	–	–	–	+	–	+
ФК 22	– організовувати, забезпечувати і проводити аналіз ЛЗ та ЛРС в аптечних закладах і контрольно-аналітичних лабораторіях фармацевтичних підприємств відповідно до вимог Державної фармакопеї та інших нормативно-правових актів	–	+	–	+	–	+
ФК 23	– визначати перспективні напрямки та завдання фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я та соціальні пріоритети у забезпеченні населення ЛЗ для реалізації доступної і ефективної фармакотерапії та профілактики захворювань населення	–	–	+	–	–	+

Шифр ФК	Сутність ФК полягає у здатності:	Групи ЗВФО залежно від кількості ФК					
		А	В	С	Д	Е	Ф
ФК 24	– визначати потреби галузі охорони здоров'я з метою розробки та виробництва життєво-необхідних, доступних, якісних, ефективних та безпечних ЛЗ	–	–	–	–	–	+
ФК 25	– забезпечувати нормативні вимоги у галузі охорони здоров'я щодо державного регулювання обігу ЛЗ впродовж усіх стадій життєвого циклу	–	–	–	–	–	+
ФК 26	– розробляти та застосовувати організаційні заходи, що реалізуються на фармацевтичному підприємстві, з метою гарантії відповідності якості ЛЗ їхньому призначенню	–	–	–	–	–	+
ФК 27	– до управління інтегрованими системами якості на фармацевтичному підприємстві (QA, GMP, ISO тощо)	–	–	–	–	–	+
ФК 28	– планувати та організовувати етапи фармацевтичної розробки ЛЗ та підходи до трансферу технологій	–	–	–	–	–	+
ФК 29	– здійснювати управління знаннями про фармацевтичну продукцію та процеси від розробки препаратів до їх медичного застосування	–	–	–	–	–	+
ФК 30	– до виконання регуляторних заходів щодо ліцензування, інспектування, ресстрації, сертифікації та фармаконагляду ЛЗ та запобігання обігу фальсифікованої продукції	–	–	–	–	–	+
ФК 31	– до управління змінами при виробництві ЛЗ на підставі системного підходу для постійного поліпшення якості продукції та ефективності процесів	–	–	–	–	–	+
ФК 32	– обґрунтовувати склад декоративної косметики з використанням необхідних знань з хімічного складу та біологічної дії компонентів на шкіру	–	–	–	–	+	–
ФК 33	– використовувати знання із сумісності, складу ефірних олій та їх дії на шкіру та в цілому на організм для розробки та виготовлення якісної парфюмерно-косметичної продукції	–	–	–	–	+	–
ФК 34	– використовувати аптечні технології для виготовлення фармацевтичних препаратів для індивідуального використання	–	–	–	–	+	–
ФК 35	– використовувати іноземну мову для вивчення фахової літератури з розробки та дослідження фармацевтичних препаратів	–	–	–	–	+	–

Варто також зауважити, що у групі В у переліку є наявні двадцять ФК, але дві з них є абсолютно однаковими, окрім того, одна компетентність відповідає двом різним, а саме ФК 14 і ФК 15, так само, як і у групі F, власне це ФК 1 та ФК 16. У групах В і D ФК 8 описується двома різними компонентами, відтак вважаємо за доцільне вказати про наявність у групі В – дев'ятнадцяти ФК, а не двадцяти, а групі D – двадцяти ФК, а не двадцяти одною, й у групі F – тридцяти ФК, а не двадцяти дев'яти.

Далі нами було проаналізовано взаємозв'язок ЗК та ФК із чинними ПР відповідно до концепції «фармацевт десяти зірок» (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

**Результати аналізу взаємозв'язку загальних і фахових компетенцій із складовими концепції «фармацевт десяти зірок»**

Складові концепції «фармацевт десяти зірок» (ПР МР)	Шифр ідентифікації	
	ЗК	ФК
Фахівець, що надає допомогу	1, 2, 6	2, 3, 15, 16, 17, 23, 24, 32, 33, 34
Уповноважений ухвалювати рішення	1, 2, 4, 6, 7	16
Контактна особа	2, 8, 9, 10	1, 2, 13, 17, 18
Менеджер	2, 6, 11	5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 31
Довічний учень	4, 15	10, 32, 33, 34, 35
Учитель	2, 8, 9	1, 2
Лідер	2, 5, 7, 11, 13	8, 13, 16, 26, 27, 31
Дослідник	2, 9, 8, 10, 12	4, 12, 15, 22, 24, 33, 34, 35
Підприємець	2, 5, 13	6, 7, 9, 10, 11, 13, 19, 30
Ініціатор позитивних змін	1, 2, 3, 5, 7, 10, 13, 14, 15	10, 12, 13, 14, 20



Отримані дані свідчать про те, що положення, які містять у ЗК 2, сприяють розкриттю дев'яти або 90% ПР, тоді ж як ЗК 3 і ЗК 12 лише одній. При цьому навіть не надто суттєві відмінності, що вміщуються у різних групах ЗВФО, вказують на відмінності в процесі формування ПР майбутнього МФ. Відповідно до цього, ЗК в усіх ЗВФО однаково забезпечують набуття шести ПР (а саме, це ролі: фахівця, що надає допомогу, уповноваженого ухвалювати рішення, контактної особи, дослідника, менеджера, учителя). При цьому для решти ПР характерні відмінності, а саме:

– ПР довічного учня для групи Х та Y характеризує одна або 6,7% ЗК (це ЗК 4), тоді ж як для групи Z таких ЗК є дві або 13,3% (а саме ЗК 4 і 15);

– ПР лідера для групи Х характеризують чотири або 26,7% ЗК (тобто ЗК 2, 5, 7 і 11), тоді ж як для групи Y та Z таких ЗК є п'ять або 33,3% ЗК (це ЗК 2, 5, 7, 11 і 13);

– ПР підприємця для групи Х характеризують дві або 13,3% ЗК (а саме ЗК 2 і 5), тоді ж як для групи Y та Z таких ЗК є три або 20,0% (це ЗК 2, 5 і 13);

– ПР ініціатора позитивних змін для групи Х характеризують шість або 40,0% ЗК (тобто ЗК 1, 2, 3, 5, 7 і 10), для групи Y вісім або 53,3% (а саме ЗК 1, 2, 3, 5, 7, 10, 13 і 14), так само, як і для групи Z (це ЗК 1, 2, 3, 5, 7, 10, 13 і 15).

Щодо ФК, то як видно з табл. 4, ФК 13 сприяє розкриттю п'яти ПР, тоді ж як ФК 3, ФК 4, ФК 5, ФК 7, ФК 18, ФК 20, ФК 14, ФК 21, ФК 25, ФК 28, ФК 29 та ФК 30 лише одній. При цьому варто зазначити суттєві розбіжності у групах ЗВФО, а отже різне формування ПР у МФ. Лише роль учителя є абсолютно однаково розкрита під час навчання в усіх групах аналізованих ОПП (її наповнюють ФК 1 і ФК 2) та уповноваженого ухвалювати рішення (ФК 16), тоді ж, як для восьми інших ПР наявні суттєві відмінності. Так:

– ПР фахівця, що надає допомогу, характеризують п'ять або 14,3% однакових ФК у групах А, В, D (це ФК 2, 3, 15, 16 і 17), та групі С (а саме ФК 2, 3, 15, 16 і 23), сім або 20,0% у групі F (тобто ФК 2, 3, 15, 16, 17, 23 і 24) й вісім або 22,9% групі Е (як-то ФК 2, 3, 15, 16, 17, 32, 33 і 34);

– ПР контактної особи характеризують чотири або 11,4% ФК у групах С (тобто ФК 1, 2, 13 і 18) й D (це ФК 1, 2, 13 і 17) та п'ять або 14,3% ФК у групах А, В, Е, F (як-то ФК 1, 2, 13, 17 і 18);

– ПР менеджера характеризують вісім або 22,9% ФК у групах В (а саме ФК 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13 і 22) А, С й Е (це ФК 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13 і 19), десять або 28,6% у групі D (як-то ФК 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 19, 21 і 22) та шістнадцять або 45,7% у групі F (а саме ФК 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 31);

– ПР довічного учня характеризує одна або 2,9% ФК (а саме ФК 10) у групах G, В, С, D й F та п'ять або 14,3% ФК (у т. ч. ФК 10, 32, 33, 34 і 35) у групі Е;

– ПР лідера характеризується трьома або 8,6% ФК у групах А, В, С, D та Е (а саме ФК 8, 13 і 16), п'ятьма або 14,3% ФК у групі F (тобто ФК 8, 13, 26, 27 і 31);

– ПР дослідника характеризується трьома або 8,6% ФК у групах А і С (ФК 4, 12 і 15), чотирма або 11,4% ФК у групах В й D (це ФК 4, 12, 15 і 22), п'ятьма або 14,3% у групі F (у т. ч. ФК 4, 12, 15, 22 і 24) та шістьма або 17,1% у групі Е (а саме ФК 4, 12, 15, 33, 34 і 35);

– ПР підприємець характеризується шістьма або 17,1% ФК у групі В (це ФК: 6, 7, 9, 10, 11 і 13) сімома або 20,0% у групах А, С, D і Е (тобто ФК 6, 7, 9, 10, 11, 13 і 19), вісьмома або 22,9% ФК у групі F (а саме ФК 6, 7, 9, 10, 11, 13, 19 і 30);

– ПР ініціатора позитивних змін характеризується чотирма або 11,4% ФК у групах В, D, F (у т. ч. ФК 10, 12, 13 і 14) та п'ятьма або 14,3% у групах А, С, Е (це ФК 10, 12, 13, 14 і 20).

Таким чином, відмінності за змістом щодо більшості ФК в ОПП 22 ЗВФО, на нашу думку, не сприятимуть формуванню адекватних фармацевтичній практиці МФ, а також належним чином не впливатимуть на набуття ними необхідних ПР відповідно до парадигми «фармацевт десяти зірок».

## Висновки

1. Встановлено, що в досліджуваних ОПП 22 ЗВФО з підготовки магістрів за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» зустрічається 15 ЗК і 35 ФК. При цьому більшість ЗК (12 із 15) та меншість ФК (16 із 35) досліджуваних ОПП є схожими.

2. З'ясовано суттєві розбіжності щодо формування ПР МФ, зокрема проаналізовані ЗК недостатньо відображають ПР довічного учня (лише ЗК 4 у всіх групах та ЗК 15 у групі Z). У ФК така картина характерна для ПР уповноваженого ухвалювати рішення (лише ФК 16 у всіх групах) та учителя (ФК 1 та 2 у всіх групах).

3. Показано, що відсутність уніфікованої узгодженості досліджуваних ОПП щодо ФК не сприятиме формуванню МФ, адекватних фармацевтичній практиці, та набуттю ними необхідних ПР відповідно до парадигми «фармацевт десяти зірок».

*Конфлікт інтересів.* Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести неупередженості статті.

*Джерела фінансування.* Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, комерційної або громадської організації.

## Список використаної літератури

1. Галій Л. В., Серопян Т. М. Статистичний аналіз експертних оцінок із визначення компетенцій провізора аптеки // Фармац. журн. – 2012. – № 1. – С. 42–48. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2012\\_1\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_1_8)
2. Кайдалова Л. Г. Теоретико-практичне обґрунтування моделі фахівця фармацевтичного профілю на основі компетентнісного підходу // Проблеми трудової та професійної підготовки. Серія 13. Зб. наук. праць. – 2009. – № 4. – С. 97–104. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/5588>
3. Козирева О. В., Шуть О. Ю., Світлична К. С. Дослідження актуальних питань компетентнісного підходу у фармацевтичній освіті // Бізнес Інформ. – 2021. – № 4. – С. 59–65. <https://doi.org/10.32983/2222-4459-2021-4-59-65>
4. Черних В. П., Котвіцька А. А., Огарь С. В., Вінник Л. М. Сучасний стан створення стандартів вищої фармацевтичної освіти на основі компетентнісного підходу // Медична освіта. – 2015. – № 2. – С. 55–56. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mosv\\_2015\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mosv_2015_2_14)
5. Громовик Б. П., Кремінь Ю. І. Особливості реалізації професійних ролей фармацевтичних фахівців в українських реаліях // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2020. – № 1 (61). – С. 42–49. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.9>
6. Реєстр суб'єктів освітньої діяльності [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://registry.edbo.gov.ua/search/>

## References

1. Galiy L. V., Seropyan T. M. Statystychnyi analiz ekspertynykh otsinok iz vyznachennia kompetentsii provizora apteky // Farmats. zhurn. – 2012. – № 1. – С. 42–48. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2012\\_1\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_1_8)
2. Kaydalova L. G. Teoretyko-praktychne obhruntuvannya modeli fakhivtsya farmatsevtichnoho profilu na osnovi kompetetnisnoho pidkhdodu // Problemy trudovoyi ta profesynoyi pidhotovky. Seriya 13. Zb. nauk. prats. – 2009. – № 4. – S. 97–104. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/5588>
3. Kozryieva O. V., Shut O. Y., Svitlychna K. S. Doslidzhennia aktualnykh pytan kompetentnisnoho pidkhdodu u farmatsevtichnii osviti // Business Inform. – 2021. – № 4. – S. 59–65. <https://doi.org/10.32983/2222-4459-2021-4-59-65>
4. Chernykh V. P., Kotvitska A. A., Ohar S. V., Vinnik L. M. Suchasnyi stan stvorennia standartiv vyshchoi farmatsevtichnoi osvity na osnovi kompetentnisnoho pidkhdodu // Medychna osvita. – 2015. – № 2. – S. 55–56. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mosv\\_2015\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mosv_2015_2_14)
5. Hromovyk B. P., Kremyn Yu. I. Osoblyvosti realizatsii profesiinykh rolei farmatsevtichnykh fakhivtsiv v ukrainskykh realiakh // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2020. – № 1 (61). – S. 42–49. <https://doi.org/10.24959/uekj.20.9>
6. Reyeestr subyektiv osvitnoyi diyalnosti [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://registry.edbo.gov.ua/search/>

Надійшла до редакції 20 серпня 2021 р.  
Прийнято до друку 13 вересня 2021 р.

Ю. І. Кремінь (<https://orcid.org/0000-0002-4758-2525>),

Б. П. Громовик (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

#### ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ОСВІТНО-ПРОФЕСІЙНИХ ПРОГРАМ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ ІЗ КОНЦЕПЦІЄЮ «ФАРМАЦЕВТ ДЕСЯТИ ЗІРОК»

**Ключові слова:** освітньо-професійна програма, загальні компетенції, фахові компетенції, магістр фармації, концепція «фармацевт десяти зірок», професійні ролі

А Н О Т А Ц І Я

Нині підготовка магістрів фармації в Україні ґрунтується на компетентнісній моделі як переліку компетентностей та програмних результатів навчання згідно з навчальними дисциплінами, що відображається в освітньо-професійних програмах закладів вищої фармацевтичної освіти. При цьому магістри фармації, як працівники сфери публічної довіри, мають володіти усіма професійними ролями відповідно до концепції «фармацевт десяти зірок».

Метою дослідження був аналіз взаємозв'язку загальних та фахових компетенцій, якими мають володіти магістри фармації, з чинними професійними ролями відповідно до концепції «фармацевт десяти зірок».

Матеріалами дослідження були освітньо-професійні програми двадцяти двох закладів вищої фармацевтичної освіти, що здійснюють підготовку магістрів за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Використано методи критичного аналізу, узагальнення, конкретизації та інтерпретації результатів.

З'ясовано, що переліки загальних і фахових компетенцій відрізняються в аналізованих освітньо-професійних програмах. Визначено, що за наявністю спільних загальних компетенцій заклади вищої фармацевтичної освіти можна поділити на три групи, водночас як за фаховими компетенціями таких груп є шість. Зазначено суттєві розбіжності у формуванні окремих професійних ролей майбутніх магістрів фармації через набуття ними різної кількості загальних і фахових компетенцій.

Встановлено, що в досліджуваних освітньо-професійних програмах двадцяти двох закладів вищої фармацевтичної освіти з підготовки магістрів за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» зустрічається 15 загальних і 35 фахових компетенцій. При цьому більшість загальних (12 із 15) та меншість фахових компетенцій (16 із 35) досліджуваних освітньо-професійних програм є схожими. З'ясовано суттєві розбіжності щодо формування професійних ролей магістрів фармації, зокрема проаналізовані загальні компетенції недостатньо відображають професійні ролі довічного учня (лише загальних компетенцій 4 у всіх групах та загальних компетенцій 15 у групі Z). У фахових компетенцій така картина характерна для професійних ролей уповноваженого ухвалювати рішення (лише фахових компетенцій 16 у всіх групах) та учителя (фахових компетенцій 1 та 2 в усіх групах). Показано, що відсутність уніфікованої узгодженості досліджуваних освітньо-професійних програм щодо фахових компетенцій не сприятиме формуванню магістрів фармації, адекватних фармацевтичній практиці, та набуттю ними необхідних професійних ролей відповідно до парадигми «фармацевт десяти зірок».

Ю. И. Креминь (<https://orcid.org/0000-0002-4758-2525>),

Б. П. Громовик (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНО-ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ЗАВЕДЕНИЙ ВЫСШЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ С КОНЦЕПЦИЕЙ «ФАРМАЦЕВТ ДЕСЯТИ ЗВЕЗД»

**Ключевые слова:** образовательная программа, общие компетенции, профессиональные компетенции, магистр фармации, концепция «фармацевт десяти звезд», профессиональные роли

А Н Н О Т А Ц И Я

Сейчас подготовка магистров фармации в Украине основывается на компетентностной модели как перечне компетенций и программных результатов обучения по учебным дисциплинам, что отражается в образовательных профессиональных программах заведений высшего фармацевтического образования. При этом магистры фармации, как работники сферы публичного доверия, должны обладать всеми профессиональными ролями в соответствии с концепцией «фармацевт десяти звезд».

Целью исследования был анализ взаимосвязи общих и профессиональных компетенций, которыми должны обладать магистры фармации, с действующими профессиональными ролями в соответствии с концепцией «фармацевт десяти звезд».

Материалами исследования были образовательные профессиональные программы двадцати двух заведений высшего фармацевтического образования, осуществляющих подготовку магистров по специальности 226 «Фармация, промышленная фармация».

Использованы методы критического анализа, обобщения, конкретизации и интерпретации результатов.

Выяснено, что перечни общих и профессиональных компетенций отличаются в рассматриваемых образовательных профессиональных программах. Определено, что по наличию совместных общих компетенций заведения высшего фармацевтического образования можно разделить на три группы, в то время как по профессиональным компетенциям таких групп шесть. Отмечены существенные различия в

формировании отдельных профессиональных ролей будущих магистров фармации через приобретение ими различного количества общих и профессиональных компетенций.

Установлено, что в исследуемых образовательно-профессиональных программах двадцати двух заведений высшего фармацевтического образования по специальности 226 «Фармация, промышленная фармация» встречается 15 общих и 35 профессиональных компетенций. При этом большинство общих (12 из 15) и меньшинство профессиональных (16 из 35) компетенций исследуемых образовательно-профессиональных программ схожи. Выявлены существенные разногласия по формированию профессиональных ролей магистров фармации, в частности проанализированные общие компетенции недостаточно отражают профессиональную роль пожизненного ученика (только общих компетенций 4 в каждой группе и общих компетенций 15 в группе Z). В профессиональных компетенциях такая картина характерна для профессиональных ролей уполномоченного принимать решения (только профессиональных компетенций 16 во всех группах) и учителя (профессиональных компетенций 1 и 2 во всех группах). Показано, что отсутствие унифицированной согласованности исследуемых образовательно-профессиональных программ по профессиональным компетенциям не будет способствовать формированию магистров фармации, адекватных фармацевтической практике, и приобретению ими необходимых профессиональных ролей в соответствии с парадигмой «фармацевт десяти звезд».

Yu. I. Kremin (<https://orcid.org/0000-0002-4758-2525>),

V. P. Hromovyk (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

#### RESEARCH OF THE RELATIONSHIP BETWEEN EDUCATIONAL AND PROFESSIONAL PROGRAMS OF HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION IN UKRAINE WITH THE «TEN-STAR PHARMACIST» CONCEPT

**Key words:** educational and professional program, general competencies, professional competencies, Master of Pharmacy, the «ten-star pharmacist» concept, professional roles

#### A B S T R A C T

Currently, the training of Masters of Pharmacy (MPh) in Ukraine is based on the competency model as a list of competencies and program learning outcomes according to academic disciplines, which is reflected in the educational and professional programs (EPP) institutions of higher pharmaceutical education (IHPHE). At the same time, MPh, as public trust workers, must have all professional roles (PR) in accordance with of the «ten-star pharmacist» concept.

The aim of the study was to analyze the relationship between general (GC) and professional (PC) competencies of MPh and current PR according to the «ten-star pharmacist» concept.

The materials of the study were EPP of twenty-two IHPHE that train masters in the specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy».

Methods of critical analysis, generalization, specification and interpretation of results are used.

It was found that the lists of GC and PC differ in the analyzed EPP. It is determined that according to the presence of common GC IHPHE can be divided into three groups, while for PC there are six such groups. Significant differences in the formation of individual PR of future MPh due to acquisition them of different numbers of GC and PC are noted.

It is established that in the studied EPP of twenty-two IHPHE for the preparation of masters in the specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy» there are 15 GC and 35 PC. At the same time, the majority of GC (12 out of 15) and the minority of PC (16 out of 35) of the studied EPP are similar. Significant differences were found in the formation of the PR MPh, in particular, the analyzed GC do not sufficiently reflect PR a life-long-learner (only GC 4 in all groups and GC 15 in group Z). In PC, this picture is typical for PR a decision-maker (only PC 16 in all groups) and a teacher (PC 1 and 2 in all groups). It is shown that the lack of unified compliance of the studied EPP with PC will not contribute to the formation of MPh, adequate to pharmaceutical practice, and their acquisition of the necessary PR in accordance with the «ten-star pharmacist» concept.

*Електронна адреса для листування з авторами: [Kremin\\_Julia@i.ua](mailto:Kremin_Julia@i.ua)*

*(Кремін Ю. І.)*

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.012.1:547.789.1

doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.04

I. I. МИРКО <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Ю. І. ГОРАК <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>), канд. хім. наук, ст. наук. співроб.,

Т. І. ЧАБАН <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>), канд. фарм. наук, доцент,

І. В. ДРАПАК <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>), д-р фарм. наук, проф.,

В. С. МАТІЙЧУК <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>), д-р хім. наук, проф.

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Львівський національний університет імені Івана Франка

### СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ НОВИХ 3-R-6-(5-АРИЛФУРАН-2-ІЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ

**Ключові слова:** органічний синтез, 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли, протипухлинна активність

I. I. MYRKO <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Yu. I. HORAK <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),

T. I. CHABAN <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

I. V. DRAPAK <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

V. S. MATIYCHUK <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv

### SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF SOME NEW 3-R-6-(5-ARYLFURAN-2-YL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-B][1,3,4]THIADIAZOLES

**Key words:** organic synthesis, 3-R-6-(5-aryl furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole, antitumor activity

Онкологічні захворювання є однією з найнебезпечніших медико-біологічних та соціальних проблем сьогодення і є причиною до 12% усіх випадків смерті та поступаються за цим показником лише серцево-судинним захворюванням [1].

Попри бурхливий розвиток сучасної органічної, фармацевтичної та медичної хімії ефективність протипухлинних препаратів залишається низькою. Значною мірою це зумовлено неспецифічністю їхньої дії, резистентністю пухлин, недостатньою вивченістю механізмів патогенезу хвороби. Крім того, лікування важких хвороб є коштовним, наприклад, лікування раку III ступеня коштує 25–30 тис. доларів, а онкогематологія – 50 тис. доларів. Проте навіть за умов повного фінансування ефективність лікування становить не більше 50%. Більшість отриманих сполук не знаходять клінічного застосування через свою високу токсичність, погану розчинність у воді, невибіркову дію та низку інших побічних ефектів [2]. Тому проблема пошуку нових, більш активних препаратів залишається актуальною. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протипухлинних засобів.

Одним із перспективних методів вирішення цієї проблеми є скринінг потенційних протипухлинних агентів серед новосинтезованих сполук. Аналоги гетероциклів на основі Нітрогену є надзвичайно важливим класом органічних речовин, які широко використовують в медичній хімії, оскільки понад 60% лікарських засобів та понад 85% описаних у літературі біологічно активних речовин містять у своїй структурі гетероцикл, що вміщує Нітроген [3, 4]. В останні роки зростає інтерес до конденсованих нітрогеновмісних гетероциклічних систем, оскільки багато з них виявляють різні види фармакологічної активності [5–7]. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли є одними з маловивчених і важкодоступних представників цього класу сполук [8]. Наявність чималого матеріалу по хімії та біологічній дії зазначеного класу сполук дає змогу розглядати їх як один із перспективних класів біологічно активних сполук

із широким спектром дії. Серед похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу ідентифіковано сполуки, які виявляють протипухлинну [9–11], протимікробну [12–14], антидипресантну [14], антиконвульсантну [15] та інші активності. Вони є інгібіторами вірусних галіказ [16], холінестерази [17], карбоангідрази [18], с-Мет кінази [19]. Враховуючи вищевикладене, пошук нових протипухлинних агентів серед указанного класу сполук є цікавим і актуальним напрямом.

**Метою** нашої роботи став синтез деяких нових похідних 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, а також дослідження їхньої протипухлинної активності.

### Матеріали та методи дослідження

*Хімічна частина.* Об'єктами дослідження були 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, які одержано шляхом взаємодії 5-арилфуран-2-карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоламі. Відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія та елементний аналіз, були використано для підтвердження складу та структури синтезованих сполук. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H знімали на Varian Mercury VX-400 (США), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим (±0,3%).

*Загальна методика одержання 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів (3 а–к).* До суміші, яка складається з еквімолярних кількостей (5 ммоль) відповідних 5-арилфуран-2-карбонових кислот (**1 а–g**) та 5-заміщених 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолаів (**2 а–d**) додавали 7 мл POCl<sub>3</sub>. Отриману суміш кип'ятили до припинення виділення HCl і ще 3 год додатково. Охолоджували до кімнатної температури та виливали на 100 г подрібненого льоду. При охолодженні додавали водний розчин аміаку до рН 8. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі теплою водою, сушили на повітрі і перекристалізовували із суміші спирт-ДМФА.

*6-[5-(4-Флуоро-феніл)-фуран-2-іл]-3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 а).* Вихід – 69%, T<sub>топл</sub> 194–195 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 8.27 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 7.97 – 7.91 (м, 2H), 7.74 – 7.70 (м, 1H), 7.62 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 7.41–7.30 (м, 3H). Обчислено, %: C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>OS: C, 62.97 H, 3.06; N, 15.46. Знайдено, %: C, 63.05; H, 2.98; N, 15.51.

*6-[5-(2-{Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4*b*][1,3,4]тіадіазол (3 б).* Вихід – 81%, T<sub>топл</sub> 198–199 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 8.25 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.72 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 7.64–7.59 (м, 3H), 7.58–7.48 (м, 2H), 7.45 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.41 (д, J = 3.7 Гц, 1H). Обчислено, %: C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 60.24 H, 2.93; N, 14.79. Знайдено, %: C, 60.26; H, 2.90; N, 14.75.

*3-Феніл-6-[5-(3-трифлуорметилфеніл)-фуран-2-іл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 в).* Вихід – 77%, T<sub>топл</sub> 179–180 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 8.27 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 8.22 – 8.15 (м, 2H), 7.78–7.75 (м, 3H), 7.67–7.54 (м, 4H). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 58.25 H, 2.69; N, 13.59. Знайдено, %: C, 58.33; H, 2.55; N, 13.64.

*3-Бензил-6-[5-(2-{хлорофеніл)-фуран-2-іл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 д).* Вихід – 74%, T<sub>топл</sub> 185–186 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 7.89 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.63–7.58 (м, 2H), 7.50 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.44 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.38–7.28 (м, 5H), 7.24 (т, J = 6.8 Гц, 1H), 4.43 (с, 2H). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 61.15 H, 3.34; N, 14.26. Знайдено, %: C, 61.21; H, 3.30; N, 14.32.

*3-Бензил-6-[5-(4-{хлорофеніл)-фуран-2-іл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 е).* Вихід – 72%, T<sub>топл</sub> 202–203 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 7.85 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 7.63–7.53 (м, 3H), 7.41–7.27 (м, 5H), 7.25 (с, 1H), 4.43 (с, 2H). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 61.15 H, 3.34; N, 14.26. Знайдено, %: C, 61.16; H, 3.26; N, 14.29.

6-[5-(2-Флуорофеніл)-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 f**). Вихід – 68%,  $T_{\text{топл}}$  171–172 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 8.01 (с, 1H), 7.90 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.69 (д,  $J = 3.6$  Гц, 1H), 7.51–7.43 (м, 1H), 7.41–7.33 (м, 2H), 7.30 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.15 (с, 1H), 6.79 (с, 1H). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 57.95 Н, 2.57; N, 15.90. Знайдено, %: С, 57.80; Н, 2.66; N, 15.85.

6-[5-(2-Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 g**). Вихід – 77%,  $T_{\text{топл}}$  183–184 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.99 (с, 1H), 7.92 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.68 (д,  $J = 3.3$  Н Гц, 1H), 7.60 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.50 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.44 (т,  $J = 11.5$  Гц, 1H), 7.39 (д,  $J = 3.2$  Гц, 1H), 7.30 (с, 1H), 6.78 (с, 1H). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 55.37 Н, 2.46; N, 15.19. Знайдено, %: С, 55.30; Н, 2.52; N, 15.23.

6-[5-(2-Хлорофеніл)-3-метил-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 h**). Вихід – 71%,  $T_{\text{топл}}$  188–189 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 8.02 (с, 1H), 7.92 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.62 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.56–7.49 (м, 1H), 7.49–7.42 (м, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 3.30 (с, 3H). Обчислено, %:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 56.47 Н, 2.90; N, 14.63. Знайдено, %: С, 56.41; Н, 2.97; N, 14.56.

6-[5-(3-Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 i**). Вихід – 74%,  $T_{\text{топл}}$  197–198 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 8.02 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.81 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.69 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.52 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.46 (д,  $J = 3.9$  Гц, 2H), 7.32 (с, 1H), 6.80 (с, 1H). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 55.37 Н, 2.46; N, 15.19. Знайдено, %: С, 55.44; Н, 2.45; N, 15.16.

6-[5-(2-Хлорофеніл)-3-метил-фуран-2-іл]-3-(2-метил-фуран-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 j**). Вихід – 73%,  $T_{\text{топл}}$  183–184 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.90 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.60 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.51 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.44 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.05 (с, 3H), 2.66 (с, 1H), 2.51 (с, 3H). Обчислено, %:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 57.50 Н, 3.30; N, 14.12. Знайдено, %: С, 57.52; Н, 3.33; N, 14.20.

6-[5-(3-Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-(2-метил-фуран-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 k**). Вихід – 75%,  $T_{\text{топл}}$  196–197 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.88 (с, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.52 (д,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 2.65 (с, 3H). Обчислено, %:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 56.47 Н, 2.90; N, 14.63. Знайдено, %: С, 56.55; Н, 2.87; N, 14.71.

*Фармакологічна частина (протипухлинна активність)*. Протипухлинна активність синтезованих сполук вивчена в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program) [20] і полягала в тестуванні на 60 лініях ракових клітин, зокрема лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer) (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer) (PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468).

На першому етапі (первинний скринінг) досліджувані сполуки додавали в концентрації  $10^{-5}$  М до культур клітин та інкубували протягом 48 годин. Кінцеву точку визначали за допомогою барвника – сульфородаміну Б. Результати для кожної сполуки виражали як відсоток росту (Growth percent, GP%) клітин щодо росту контрольних клітин без досліджуваних зразків. Вторинний скринінг полягав у до-

слідженні сполук у 5 концентраціях. Людські пухлинні клітини зі скринінгової панелі вирощували в середовищі RPMI 1640, що містить 5% фетальної бичачої сироватки та 2 мМ L-глутаміну. Після інокуляції клітин мікротитрові планшети інкубували при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, 95% повітря та 100%-й відносній вологості 24 год перед додаванням речовин, які досліджували. Після додавання досліджуваних речовин планшети інкубували протягом 48 год при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, 95% повітря та 100%-й відносній вологості. Клітини фіксували *in situ* та інкубували протягом 60 хв при 4 °С. 0,4% розчин сульфородаміну Б (SRB) (100 мкл) в 1% ацетатній кислоті додавали до кожної лунки, планшети інкубували протягом 10 хв за кімнатної температури. Після фарбування нез'язаний барвник видаляли, детектували абсорбцію на автоматизованому рідері при довжині хвилі 515 нм. Відсоток росту клітин для кожної концентрації обчислювали, базуючись на 7 вимірюваннях абсорбції: нульовий час (Tz), ріст у контрольній пробі (C) та ріст за наявності речовин, які досліджували, в 5 концентраціях (Ti). Відсоток інгібування росту обчислювали за формулами:  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \cdot 100$  для концентрацій, для яких  $Ti \geq Tz$ ;  $Tz[(Ti-Tz)/Tz] \cdot 100$  для концентрацій, для яких  $Ti < Tz$ . Як результат, розраховували 3 дозозалежні параметри для кожної тестованої речовини: 1) концентрація речовини, що спричиняє інгібування росту 50% клітин – GI<sub>50</sub> (growth inhibition); 2) TGI (total growth inhibition) – концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст клітин; 3) LC<sub>50</sub> (lethal concentration) – концентрація, яка спричиняє загибель 50% пухлинних клітин.

### Результати дослідження та обговорення

*Синтез деяких нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.* Одним із найпоширеніших методів синтезу [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольних похідних є циклізація карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазоло-3-тіолами [8]. У зазначеній циклізації достатньо добре вивчено різноманітні аліфатичні та ароматичні карбонові кислоти. Однак карбонові кислоти гетероциклічного ряду у синтезі [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів вивчені недостатньо.

У цій роботі нами здійснено синтез похідних 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**3 a-k**). З цією метою нами вивчено взаємодію 5-арилфуран-2-карбонових кислот **1 a-g** із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами **2 a-d**. Встановлено, що при нагріванні вищезгаданих реагентів в оксохлориді фосфору проходить циклізація з замиканням тіадіазольного циклу і формуванням [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольної системи (рисунок).

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин було використано методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H. Інтерпретація спектрів дала змогу встановити, що сигнали для протонів усіх структурних одиниць спостерігалися в їх характерних діапазонах.

*Противухлинна активність синтезованих сполук.* Вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук виконували у рамках міжнародної наукової програми DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США). Дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини за дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л. Кількісним критерієм активності сполук був розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GR, %) порівняно з контролем [20]. Отримані результати вивчення протипухлинної активності наведено в табл. 1.



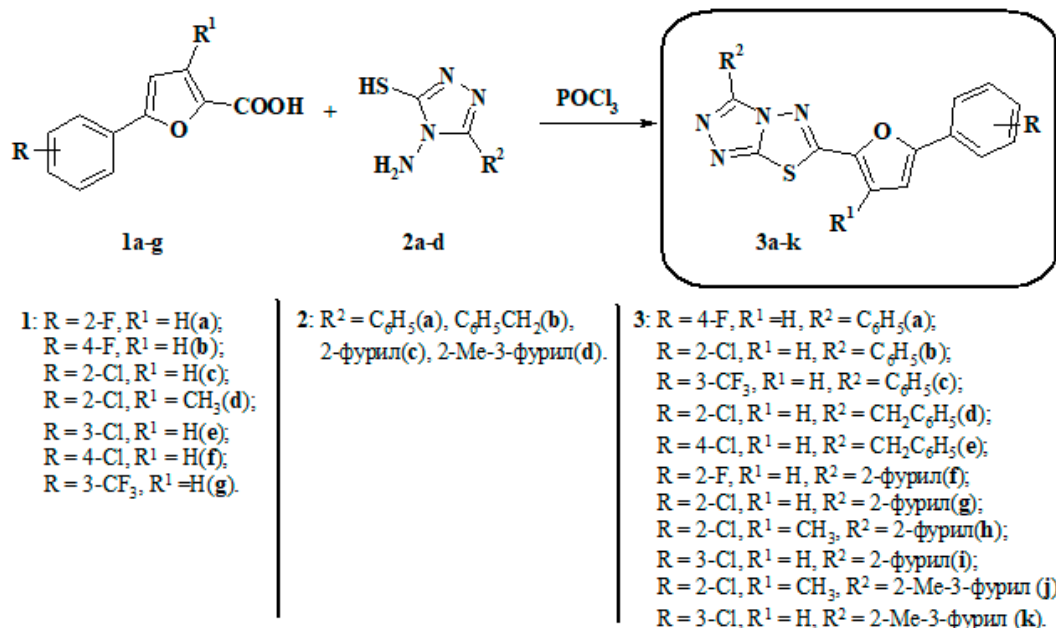


Рис. Синтез 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів (3 а-к)

Встановлено, що синтезовані сполуки проявили протипухлинну дію різного рівня. Найактивнішими виявилися сполуки **3 d** і **3 e** зі значеннями середньої мітотичної активності 48,95% і 49,39%. Особливістю їхньої будови є наявність бензильного радикала в положенні 3 [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тіадіазольного циклу. Також слід зазначити високий цитотоксичний ефект сполуки **3 e** відносно COLO 205 Colon Cancer – 21,37%, MALME-3M Melanoma – 9,92%, SK-MEL-5 Melanoma – 7,64% та сполуки **3 j** відносно TK-10 Renal Cancer – 21,22 % та ACHN Renal Cancer – 11,46%.

Т а б л и ц я 1

Цитотоксичність сполук 3 а-к у концентрації 10<sup>-5</sup> М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%
3 a	99,41	61,16–143,26	UO-31 Renal Cancer 61,16
3 b	77,63	16,01–136,42	NCI-H460 (Non-Small Cell Lung Cancer) 16,01 HCT-15 Colon Cancer 39,80 HCT-116 Colon Cancer 40,54 SF-295 CNS Cancer 42,12 K-562 Leukemia 47,04
3 c	93,03	61,09–119,38	UO-31 Renal Cancer 61,09 PC-3 Prostate Cancer 62,54
3 d	48,95	5,86–93,33	NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer 9,82 CAKI-1 Renal Cancer 5,86 LOX IMVI Melanoma 6,04 HCT-116 Colon Cancer 28,92 HCT-15 Colon Cancer 22,54 HT29 Colon Cancer 25,85 SW-620 Colon Cancer 29,63
3 e	49,39	-21,37–95,14	COLO 205 Colon Cancer -21,37 MALME-3M Melanoma -9,92 SK-MEL-5 Melanoma -7,64 M14 Melanoma 5,65 HCC-2998 Colon Cancer 13,55 NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer 14,61 NCI-H23 Non-Small Cell Lung Cancer 15,62

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%
3 f	93,60	55,08–127,49	A498 Renal Cancer 55,08 UO-31 Renal Cancer 61,42
3 g	61,37	5,91–109,78	NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer 5,91 HCT-116 Colon Cancer 24,93 HCT-15 Colon Cancer 24,80 U251 CNS Cancer 34,61 LOX IMVI Melanoma 32,42 IGROV1 Ovarian Cancer 34,06 RXF 393 Renal Cancer 32,18
3 h	88,99	49,61–118,42	HCT-15 Colon Cancer 49,61 U251 CNS Cancer 60,36 SK-MEL-5 Melanoma 61,25
3 i	95,96	65,86–132,86	K-MEL-5 Melanoma 65,86
3 j	59,10	-21,22–94,47	TK-10 Renal Cancer -21,22 ACHN Renal Cancer -11,46 OVCAR-4 Ovarian Cancer 12,77 RPMI-8226 Leukemia 16,57 SR Leukemia 21,36
3 k	107,98	89,90–126,29	CAKI-1 Renal Cancer 89,90

Сполуки **3 d**, **3 e** та **3 j** було відібрано для вторинного етапу досліджень, який полягав у їх тестуванні на 60 лініях ракових клітин у п'яти концентраціях за 10-ти кратного розведення (100 mM, 10 mM, 1 mM, 0,1 mM та 0,01 mM) згідно зі стандартною процедурою NCI [19].

На основі експериментальних даних ґрунтового *in vitro* скринінгу сполук розраховано три дозозалежні параметри:

- $GI_{50}$  – концентрація, яка спричинює пригнічення росту 50% клітин лінії;
- TGI – концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту;
- $LC_{50}$  – концентрація речовини, що приводить до 50%-ї загибелі клітин.

Показник  $GI_{50}$  інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а  $LC_{50}$  є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо значення досліджуваних параметрів ( $GI_{50}$ , TGI та  $LC_{50}$ ) є меншими, ніж 100  $\mu$ M, сполуки трактують як активні (відносно даної лінії).

Одержані дані ґрунтового *in vitro* скринінгу сполук наведено в табл. 2. Найактивнішою виявилась сполука **3 d**, для якої MG-MID  $GI_{50}$  становило 3,410. Натомість активність сполуки **3 e** та **3 j** була на порядок нижчою. Для них MG-MID  $GI_{50}$  становили 27,280 та 52,176 відповідно. Особливо слід відзначити чутливість ліній лейкемії CCRF-CEM, Раку ЦНС U251, Епітеліального раку кишківника HCT-116 та HCT-15, а також Меланоми LOX IMVI. Ці сполуки спричинювали пригнічення росту 50% клітин лінії в концентраціях нижче 0,01  $\mu$ M. Цитотоксичний ефект не спостерігали відносно більшості ліній злоякісних пухлин. Виняток лінії NCI-H460 (5.89 E-5) Недрібноклітинний рак легень, HCC-2998 7.10E-5 та KM12 5.66 E-5 Епітеліальний рак кишківника, UACC-62 9.85 E-5 Меланома, OVCAR-3 5.16 E-5 Рак яєчників у випадку сполуки **3 d**. Аналогічний ефект спостерігали для лінії SK-MEL-5 8.58E-6 меланоми у випадку сполуки **3 e**.

***In vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3 d, 3 e та 3 j на 60 лініях ракових клітин за градієнта концентрацій ( $10^{-4}$ – $10^{-8}$ М)**

Лінія клітин раку	Протипухлинна активність <i>in vitro</i> , $\mu$ М					
	3 d		3 e		3 j	
	GI <sub>50</sub>	TGI	GI <sub>50</sub>	TGI	GI <sub>50</sub>	TGI
1	2	3	4	5	6	7
<i>Лейкемія (Leucemia)</i>						
CCRF-CEM	< 0,01	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
HL-60 (TB)	0,630	82,5	> 100	> 100	> 100	> 100
K-562	0,0608	> 100	> 100	> 100	7,12	> 100
MOLT-4	0,721	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
RPMI-8226	2,50	> 100	43,0	> 100	> 100	> 100
SR	0,0851	> 100	17,1	> 100	4,14	> 100
<i>Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>						
A549/ATCC	0,194	> 100	6,22	> 100	.	> 100
EKVX	1,25	59,6	3,57	> 100	.	> 100
HOP-62	10,2	> 100	15,8	> 100	11,6	> 100
HOP-92	7,81	45,8	3,84	> 100	3,94	> 100
NCI-H226	5,67	52,5	4,91	> 100	2,14	> 100
NCI-H23	1,26	> 100	3,51	> 100	> 100	> 100
NCI-H322M	.	> 100	9,69	> 100	> 100	> 100
NCI-H460	0,0628	11,8	3,17	> 100	4,47	> 100
NCI-H522	0,585	52,4	5,33	> 100	6,28	> 100
<i>Рак ЦНС (CNS Cancer)</i>						
SF-268	0,208	79,1	> 100	> 100	8,41	> 100
SF-295	0,0684	12,6	2,30	–	4,87	> 100
SF-539	11,1	47,2	2,61	–	> 100	> 100
SNB-19	0,362	> 100	–	–	> 100	> 100
SNB-75	10,7	> 100	2,33	> 100	4,83	> 100
U251	< 0,01	52,6	–	> 100	4,22	> 100
<i>Епітеліальний рак кишківника (Colon cancer)</i>						
COLO 205	0,472	47,8	2,63	7,08	> 100	> 100
HCC-2998	0,120	20,4	2,74	6,92	> 100	> 100
HCT-116	< 0,01	85,4	3,69	> 100	5,58	> 100
HCT-15	< 0,01	> 100	2,58	> 100	5,00	> 100
HT29	0,218	> 100	3,97	> 100	.	> 100
KM12	0,211	17,8	4,74	> 100	.	> 100
SW-620	0,469	65,6	6,79	> 100	.	> 100
<i>Меланома (Melanoma)</i>						
LOX IMVI	< 0,01	> 100	5,77	> 100	4,11	> 100
MALME-3M	3,33	54,3	2,09	5,88	> 100	> 100
M14	10,3	> 100	2,77	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-435	0,307	41,1	3,95	> 100	.	> 100
SK-MEL-2	11,8	34,6	2,94	.	47,8	> 100
SK-MEL-28	8,46	> 100	5,66	> 100	> 100	> 100
SK-MEL-5	0,0741	19,3	1,71	3,84	3,37	> 100
UACC-257	3,95	56,9	4,05	> 100	> 100	> 100
UACC-62	1,06	27,1	3,54	> 100	> 100	> 100
<i>Рак яєчників (Ovarian Cancer)</i>						
IGROV1	0,764	> 100	9,80	> 100	> 100	> 100
OVCAR-3	1,13	19,7	> 100	> 100	8,13	> 100
OVCAR-4	5,20	> 100	5,55	> 100	–	–
OVCAR-5	21,0	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

Лінія клітин раку	Протипухлинна активність <i>in vitro</i> , $\mu\text{M}$					
	3 d		3 e		3 j	
	$\text{GI}_{50}$	TGI	$\text{GI}_{50}$	TGI	$\text{GI}_{50}$	TGI
1	2	3	4	5	6	7
OVCAR-8	0,218	> 100	> 100	> 100	5,27	> 100
NCI/ADR-RES	2,03	> 100	> 100	> 100	.	> 100
SK-OV-3	10,7	> 100	4,62	> 100	5,46	> 100
<i>Рак простати (Prostate Cancer)</i>						
PC-3	0,151	> 100	5,41	> 100	4,92	> 100
DU-145	0,507	63,6	6,40	> 100	> 100	> 100
<i>Рак нирок (Renal Cancer)</i>						
786-0	2,78	> 100	> 100	> 100	3,93	> 100
A498	11,4	44,65	3,54	> 100	> 100	> 100
ACHN	0,487	> 100	4,42	> 100	2,72	.
CAKI-1	0,0251	12,5	6,32	> 100	> 100	> 100
RXF 393	4,95	34,7	70,5	> 100	3,79	> 100
SN12C	3,14	> 100	6,77	> 100	> 100	> 100
TK-10	18,9	> 100	7,56	> 100	2,60	.
UO-31	0,608	34,0	5,89	> 100	.	> 100
<i>Рак молочної залози (Breast Cancer)</i>						
MCF7	0,237	> 100	5,82	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-231/ ATCC	12,2	83,5	> 100	> 100	> 100	> 100
HS 578T	10,2	62,3	> 100	> 100	6,55	> 100
BT-549	11,3	64,9	3,17	> 100	> 100	> 100
T-47D	4,33	> 100	7,30	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-468	2,79	35,6	4,43	> 100	3,51	> 100

Для об'єктивної інтерпретації даних дослідження протипухлинної активності розраховано також індекс селективності (SI) ефекту сполук на рівні ефективного інгібування, що являє собою відношення середнього значення показника активності  $\text{MID GI}_{50}$  для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Величину індексу селективності в межах 3–6 трактують як помірну селективність, значення  $\text{SI} > 6$  свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту [20]. Параметри активності досліджуваних сполук наведено в табл. 3. У випадку сполуки **3 d** високу селективність спостерігали щодо лейкемії  $\text{SI} = 50,15$ , епітеліального раку кишківника  $\text{SI} = 15,787$  та раку простати  $\text{SI} = 10,36$ . Натомість сполука **3 e** селективно діяла на лінії епітеліальний раку кишківника  $\text{SI} = 7,036$  та меланоми  $\text{SI} = 7,559$ . Сполука **3 j** не виявила жодної селективності.

Т а б л и ц я 3

**Селективність дії сполук 3 d, 3 e та 3 j на окремі види ракових захворювань на рівні  $\text{GI}_{50}$**

Сполука	Параметр	Вид раку								
		Л	НКРЛ	ЕПК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ
3 d	$\text{GI}_{50}$	0,668	3,379	0,216	3,741	4,366	5,863	5,286	0,329	6,843
	SI	50,15	1,009	15,787	0,912	0,781	0,582	0,645	10,36	0,498
3 e	$\text{GI}_{50}$	76,683	6,227	3,877	26,810	3,609	59,996	25,625	5,905	36,787
	SI	0,356	4,381	7,036	1,018	7,559	0,455	1,065	4,620	0,742
3 j	$\text{GI}_{50}$	68,543	32,633	52,645	37,055	69,410	43,772	44,720	52,460	68,343
	SI	0,7612	1,599	0,991	1,408	0,752	1,192	1,167	0,995	0,763

Примітка: Л – лейкемія; НКРЛ – недрібноклітинний рак легень; ЕПК – епітеліальний рак кишківника; РЦНС – рак ЦНС; М – меланома; РЯ – рак яєчників; РН – рак нирки; РП – рак простати; РМЗ – рак молочної залози.

Наступний етап дослідження протипухлинної активності полягав у порівнянні результатів сполук **3 d**, **3 e** та **3 j** із відомими лікарськими засобами – 5-Фторурацилом (5-FU), Цисплатином, а також природньою речовиною протипухлинної дії – Куркуміном [20]. Як можна побачити у табл. 4, протипухлинна активність сполуки **3 d** на рівні GI значно вища за 5-FU і співмірна з цисплатином та куркуміном. У той самий час активність сполук **3 e** та **3 j** була співмірна з 5-фторурацилом і значно нижча за активність цисплатину та куркуміну.

Т а б л и ц я 4

**Порівняння протипухлинної дії сполук 3 d, 3 e та 3 j із 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном**

Сполука	Вид раку									
	Л	НКРЛ	ЕПК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ	MG-MID
3 d	0,668	3,379	0,216	3,741	4,366	5,863	5,286	0,329	6,843	3,410
3 e	76,683	6,227	3,877	26,810	3,609	59,996	25,625	5,905	36,787	27,280
3 j	68,543	32,633	52,645	37,055	69,410	43,772	44,720	52,460	68,343	52,176
5-FU	15,1	> 100	8,4	72,1	70,6	61,4	45,6	22,7	76,4	52,5
Цисплатин	6,3	9,4	21,0	4,7	8,5	6,3	10,2	5,6	13,3	9,48
Куркумін	3,7	9,2	4,7	5,8	7,1	8,9	10,2	11,2	5,9	7,41

Примітка: Л – лейкемія; НКРЛ – недрібноклітинний рак легень; ЕПК – епітеліальний рак кишківника; РЦНС – рак ЦНС; М – меланома; РЯ – рак яєчників; РН – рак нирки; РП – рак простати; РМЗ – рак молочної залози.

Таким чином, досліджувані 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі проявляють виразну вибірккову протипухлинну активність, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протипухлинних агентів.

### Висновки

1. В результаті взаємодії 5-арилфуран-2-карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами в середовищі оксохлориду фосфору отримано серію нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.

2. Склад і будову отриманих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопією.

3. У процесі вивчення протипухлинної активності виділено 3 високоактивні сполуки з вираженим протипухлинним ефектом, які за показниками активності наближаються до або перевищують відомі лікарські засоби 5-Фторурацил (5-FU) та Цисплатин, а також речовину протипухлинної дії – Куркумін.

### Список використаної літератури

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2021. – V. 71, N 3 – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. *Schirrmacher V.* From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) // *Inter. J. Oncol.* – 2019. – V. 54, N 2 – P. 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
3. *Kerru N., Gummidi L., Maddila S. et al.* A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications // *Molecules.* – 2020. – V. 25, N 8 – P. 1909–1951. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
4. *Лелюх М. І.* Біологічна активність гетероциклічних систем на основі функціонально заміщених 1,3,4-тіа(окса)діазолів (огляд) // *Фармац. журн.* – 2019. – Т. 74, № 6. – С. 43–53. <https://doi.org/10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.05>
5. *Kumar D., Kumar J.* A Comprehensive Review of N-Heterocycles as Cytotoxic Agents // *Current Med. Chem.* – 2016. – V. 23, N 38. – P. 4338–4394. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160809093930>

6. *Asif M.* A Mini Review: Biological Significances of Nitrogen Hetero Atom Containing Heterocyclic Compounds // *Inter. J. Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 2, N 3. – P. 146–152. <https://doi.org/10.11648/j.ijbc.20170203.20>
7. *Khattab T., Rehan M.* A review on synthesis of nitrogen-containing heterocyclic dyes for textile fibers – Part 2: Fused heterocycles // *Egyptian J. Chem.* – 2018. – V. 61, N 6. – P. 989–1018. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2018.4131.1363>
8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4] Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and Its Pharmacological Screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
9. *Ibrahim D.* Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, N 7. – P. 2776–2781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.01.003>
10. *Kamel M., Megally Abdo N.* Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 75–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>
11. *Rostom S., Badr M., Razik H. et al.* Structure-based development of novel triazoles and related thiazolotriazoles as anticancer agents and Cdc25A/B phosphatase inhibitors. Synthesis, in-vitro biological evaluation, molecular docking and in-silico ADME-T studies // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 139. – P. 263–279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.053>
12. *Kumar G., Prasad Y., Mallikarjuna B. et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and Mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, N 11. – P. 5120–5129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.023>
13. *Cui P., Li X., Zhu M. et al.* Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo- thiadiazole as SecA inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 159–165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.053>
14. *Jubie S., Ramesh P., Dhanabal P. et al.* Synthesis, antidepressant and antimicrobial activities of some novel stearic acid analogues // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 54. – P. 931–935. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.025>
15. *Deng X., Dong Z., Song M. et al.* Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivatives // *Archiv der Pharmazie.* – 2012. – V. 345, N 7. – P. 565–573. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201100326>
16. *Bonafoux D., Nanthakumar S., Bandarage U. et al.* Fragment-Based Discovery of Dual JC Virus and BK Virus Helicase Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, N 15. – P. 7138–7151. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00486>
17. *Khan I., Ibrar A., Zaib S. et al.* Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 21. – P. 6163–6173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.026>
18. *Ram S., Celik G., Khloya P. et al.* Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 6. – P. 1873–1882. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055>
19. *Yuan H., Liu Q., Zhang L. et al.* Discovery, optimization and biological evaluation for novel c-Met kinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 491–502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.073>
20. Developmental Therapeutics Program. Available online: <http://dtp.nci.nih.gov>

## References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2021. – V. 71, N 3 – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. *Schirrmacher V.* From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) // *Inter. J. Oncol.* – 2019. – V. 54, N 2 – P. 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
3. *Kerru N., Gummidi L., Maddila S. et al.* A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications // *Molecules.* – 2020. – V. 25, N 8 – P. 1909–1951. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
4. *Leliukh M. I.* Bioloichna aktyvnist heterotsyklichnykh system na osnovi funktsionalno zamishchenykh 1,3,4-tia(oks)diazoliv (ohliad) // *Farmats. zhurn.* – 2019. – T. 74, № 6. – C. 43–53. <https://doi.org/10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.05>
5. *Kumar D., Kumar J.* A Comprehensive Review of N-Heterocycles as Cytotoxic Agents // *Current Med. Chem.* – 2016. – V. 23, N 38. – P. 4338–4394. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160809093930>
6. *Asif M.* A Mini Review: Biological Significances of Nitrogen Hetero Atom Containing Heterocyclic Compounds // *Inter. J. Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 2, N 3. – P. 146–152. <https://doi.org/10.11648/j.ijbc.20170203.20>

7. *Khattab T., Rehan M.* A review on synthesis of nitrogen-containing heterocyclic dyes for textile fibers – Part 2: Fused heterocycles // *Egyptian J. Chem.* – 2018. – V. 61, N 6. – P. 989–1018. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2018.4131.1363>

8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and Its Pharmacological Screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>

9. *Ibrahim D.* Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, N 7. – P. 2776–2781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.01.003>

10. *Kamel M., Megally Abdo N.* Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 75–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>

11. *Rostom S., Badr M., Razik H. et al.* Structure-based development of novel triazoles and related thiazolotriazoles as anticancer agents and Cdc25A/B phosphatase inhibitors. Synthesis, in-vitro biological evaluation, molecular docking and in-silico ADME-T studies // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 139. – P. 263–279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.053>

12. *Kumar G., Prasad Y., Mallikarjuna B. et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and Mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, N 11. – P. 5120–5129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.023>

13. *Cui P., Li X., Zhu M. et al.* Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo- thiadiazole as SecA inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 159–165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.053>

14. *Jubie S., Ramesh P., Dhanabal P. et al.* Synthesis, antidepressant and antimicrobial activities of some novel stearic acid analogues // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 54. – P. 931–935. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.025>

15. *Deng X., Dong Z., Song M. et al.* Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivatives // *Archiv der Pharmazie.* – 2012. – V. 345, N 7. – P. 565–573. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201100326>

16. *Bonafoux D., Nanthakumar S., Bandarage U. et al.* Fragment-Based Discovery of Dual JC Virus and BK Virus Helicase Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, N 15. – P. 7138–7151. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00486>

17. *Khan L., Ibrar A., Zaib S. et al.* Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 21. – P. 6163–6173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.026>

18. *Ram S., Celik G., Khloya P. et al.* Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 6. – P. 1873–1882. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055>

19. *Yuan H., Liu Q., Zhang L. et al.* Discovery, optimization and biological evaluation for novel c-Met kinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 491–502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.073>

20. Developmental Therapeutics Program. Available online: <http://dtp.nci.nih.gov>

Надійшла до редакції 5 серпня 2021 р.

Прийнято до друку 28 серпня 2021 р.

І. І. Мирко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Ю. І. Горак <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),

Т. І. Чабан <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

І. В. Драпак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

В. С. Магійчук <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ НОВИХ 3-*R*-6-(5-АРИЛФУРАН-2-ІЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*B*][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ

**Ключові слова:** органічний синтез, 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі, протипухлинна активність

А Н О Т А Ц І Я

Одним із перспективних методів створення протипухлинних препаратів є скринінг потенційних протипухлинних агентів серед синтезованих сполук. Аналоги гетероциклів на основі нітрогену є надзвичайно важливим класом органічних речовин, які широко використовують у медичній хімії. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі є одними з маловивчених і важкодоступних представників цього класу сполук.

Метою нашої роботи став синтез деяких нових похідних 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, а також дослідження їхньої протипухлинної активності.

Об'єктами дослідження були 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Склад і будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії. Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчено в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program).

Здійснено синтез 11 похідних 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Зазначені речовини одержано шляхом взаємодії 5-арилфуран-2-карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами. Первинний скринінг дав змогу виділити окремі 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли, які виявили виразну вибіркову протипухлинну активність. Найактивнішими серед тестованих сполук виявилися **3 d**, **3 e** та **3 j**, які було досліджено додатково під час вторинного скринінгу. Результати цих досліджень підтверджують високу протипухлинну активність зазначених сполук.

Запропоновані підходи і розроблені протоколи синтезу дали змогу одержати серію нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів. Результати досліджень протипухлинної активності синтезованих сполук дали змогу виділити 3 високоактивні сполуки з високою протипухлинною активністю, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протипухлинних агентів.

И. И. Мирко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Ю. И. Горак <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),

Т. И. Чабан <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

И. В. Драпак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

В. С. Матийчук <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup> Львовский национальный университет имени Ивана Франко

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НОВЫХ 3-R-6-(5-АРИЛФУРАН-2-ИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*B*][1,3,4] ТИАДИАЗОЛОВ

**Ключевые слова:** органический синтез, 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло [3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола, противоопухолевая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Одним из перспективных методов создания противоопухолевых препаратов является скрининг потенциальных противоопухолевых агентов среди синтезированных соединений. Аналоги гетероциклов на основе азота являются чрезвычайно важным классом органических веществ, которые широко используют в медицинской химии. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола остаются одними из малоизученных и труднодоступных представителей этого класса соединений.

Целью нашей работы стал синтез некоторых новых производных 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов, а также исследование их противоопухолевой активности.

Объектами исследования были 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Противоопухолевая активность синтезированных соединений изучена в рамках международной научной программы Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program).

Осуществлен синтез 11 производных 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Указанные вещества получены путем взаимодействия 5-арилфуран-2-карбоновых кислот с 5-замещенными 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазоло-3-тіолами. Первоначальный скрининг позволил выделить отдельные 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола, которые проявили высокую выборочную противоопухолевую активность. Наиболее активными среди тестируемых соединений оказались **3 d**, **3 e** и **3 j**, которые были исследованы дополнительно во время вторичного скрининга. Результаты этих исследований подтверждают высокую противоопухолевую активность указанных соединений.

Предложенные подходы и разработанные протоколы синтеза позволили получить серию новых 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Результаты исследований противоопухолевой активности синтезированных соединений позволили выделить 3 высокоактивных соединения с высокой противоопухолевой активностью, что дает основания считать указанную конденсированную систему перспективным молекулярным каркасом для дизайна потенциальных противоопухолевых агентов.



I. I. Myrko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),  
Yu. I. Horak <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),  
T. I. Chaban <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),  
I. V. Drapak <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),  
V. S. Matiychuk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv

## SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF SOME NEW 3-R-6-(5-ARYLFURAN-2-YL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-B])[1,3,4]THIADIAZOLES

**Key words:** organic synthesis, 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazole, antitumor activity

### ABSTRACT

One of the promising methods of creating antitumor drugs is the screening of potential antitumor agents among synthesized compounds. Nitrogen-based heterocycle analogues are an extremely important class of organic substances that are widely used in medical chemistry. [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazoles are among the little-studied and hard-to-reach members of this class of compounds.

The aim of our work was to synthesize some new 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4] thiadiazoles, as well as the study of their antitumor activity.

The objects of study were 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles. The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by the data of elemental analysis and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The antitumor activity of the synthesized compounds was studied in the framework of the international scientific program of the National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program).

The synthesis of 11 derivatives of 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles was carried out. These substances are obtained by the interaction of 5-arylfuran-2-carboxylic acids with 5-substituted 4-amino-4H-1,2,4-triazolo-3-thiols. Primary screening revealed individual 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles, which showed pronounced selective antitumor activity. The most active among the tested compounds were **3 d**, **3 e** and **3 j**, which were further investigated during secondary screening. The results of these studies confirm the high antitumor activity of these compounds.

The proposed approaches and the developed synthesis protocols made it possible to obtain a series of new 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles. The results of studies of the antitumor activity of the synthesized compounds made it possible to single out 3 highly active compounds with high antitumor activity, which gives reason to consider this condensed system as a promising molecular framework for the design of potential antitumor agents.

*Електронні адреси для листування з авторами: [iryuaoliinyk@gmail.com](mailto:iryuaoliinyk@gmail.com),  
[chabantaras@ukr.net](mailto:chabantaras@ukr.net), [iradrapak@ukr.net](mailto:iradrapak@ukr.net)  
(Мирко І. І., Чабан Т. І., Драпак І. В.)*

**ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ S-ЗАМІЩЕНИХ 5-ТІОФЕН-(3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ****Ключові слова:** тіофенвмісні 1,2,4-триазоли, S-заміщені, фізико-хімічні властивостіА. V. KHILKOVETS (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

Zaporizhzhia State Medical University

**SOME TRANSFORMATIONS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF NEW S-SUBSTITUTED 5-THIOPHENE-(3-YLMETHYL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS****Key words:** thiophene-containing 1,2,4-triazoles, S-substituted, physicochemical properties

Нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки широко представлені у сучасній органічній хімії як об'єкти для проведення різних хімічних моделювань, перетворень та компоненти біологічно активних сполук, субстанцій ефективних сучасних ліків, засобів захисту рослин тощо [1, 2]. Особливе місце серед представлених речовин займають похідні 1,2,4-триазолу. Для синтезу похідних 1,2,4-триазолу запропоновано оригінальний метод за допомогою трикомпонентної реакції конденсації відповідного альдегіду за присутності мікрохвильового опромінення [3]. Синтезовані сполуки виявились активними до деяких штамів грибів та проявляють антималярійну активність щодо штамів *P. falciparum*. Серед нових бромфуранвмісних 1,2,4-триазолів виявлено сполуки, які мають протимікробну активність [4].

Противірусну активність щодо коронавірусу (MERS-CoV) встановлено для 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-(2-(4-йодофеніл)гідразиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-[2-(4-хлорфеніл)гідразиніл]-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу [5].

Використання оригінальної стратегії гібрид-фармакофорного підходу дало змогу змоделювати та одержати похідні триазолу з протипухлинною активністю [6]. Заслугове на увагу вдала спроба синтезувати структурні аналоги налідиксової кислоти 3-(5-ациламіно-2H-1,2,4-триазол-3-іл)-нафтиридин-4-он та 3-(5-бензилідинаміно-2H-1,2,4-триазол-3-іл)-нафтиридин-4-он, які виявили високу ефективність до стійких мікробних штамів [7].

Колективом вітчизняних науковців запропоновано оригінальну водорозчинну субстанцію класу 1,2,4-триазолів як 2,5%-й розчин для імунної терапії тварин [8]. Цікавий підхід, заснований на гетерогенній циклізації нітрилів із 2-амінопіридинами у присутності 1,10-фенантролін-функціоналізованої міді, було використано для одержання різноманітних похідних 1,2,4-триазолу з досить високим виходом [9]. Розроблено новий електрохімічний шлях синтезу 1,5-дизаміщених та 1-арил-1,2,4-триазолів з арилгідразинів [10]. Слід зазначити, що перспективним напрямом є поєднання ароматичного гетероциклу тіофену та 1,2,4-триазолу, що дало змогу одержати похідні з різноманітною біологічною дією [11, 12]. Таким чином, подальша хімічна модифікація похідних 1,2,4-триазолу за рахунок додаткового введення типового фармакофору тіофену є актуальним завданням.

Отже, метою нашого дослідження був синтез нових сполук в ряді S-заміщених 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

**Матеріали та методи дослідження**

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі МРА 100 (SRS, США). Будову речовин підтверджено за допомогою елементного

аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS; Elementar Analysensysteme, Німеччина). ІЧ-спектри ( $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ ) було знято з модулем ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Німеччина).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектри сполук було записано за допомогою спектрометра Mercury 400: розчинник – диметилсульфоксид- $d_6$  (ДМСО- $d_6$ ), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (Bruker, США).

Як вихідні сполуки використано синтезовані нами раніше 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіол (**1**) та 5-(тіофен-3-ілметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол (**2**) [13]. Всі реакції було проведено згідно з класичними методиками [5], які наведено на рис. 1 та 2.

Одержання відповідних тіоетанонів (**1 a**, **1 b**, **2 b**, **2 c**) здійснювали в лужному середовищі за присутності метанолу (рис. 1). У кожному разі змішували еквівалентні кількості сполук та кип'ятили 3 год. Очистку синтезованих сполук **1 a**, **1 b**, **2 b** та **2 c** виконували з оцтової кислоти. Синтез 3-((3-фенілпропіл)тіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазолу (**1 d**), 4-феніл-3-(тіофен-2-ілтіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазолу (**2 e**) та тіоацетамідів (**1 f**, **2 f**) також здійснювали в лужно-спиртовому середовищі з додаванням еквівалентної кількості відповідного реагенту (рис. 1). Одержані сполуки перекристалізовано з метанолу (**1 d**) або ізопропанолу. Кислоти **1 g** та **2 g** одержано в спиртово-лужному середовищі з додаванням монохлороцтової кислоти, очищено перекристалізацією з суміші метанол–вода (рис. 2). Синтез тіоацетатів виконано за двома класичними методиками (рис. 2). Згідно з першою, було здійснено алкілювання у лужно-спиртовому середовищі вихідного тіолу еквівалентною кількістю ізопропілового естеру монохлороцтової кислоти. Другий метод передбачає одержання естерів шляхом взаємодії ацетатної кислоти **1 g** із відповідним аліфатичним спиртом, у нашому разі з ізопропанолом, у присутності концентрованої сульфатної кислоти, кип'ятити 8 год. В обох випадках одержані сполуки було перекристалізовано з метанолу.

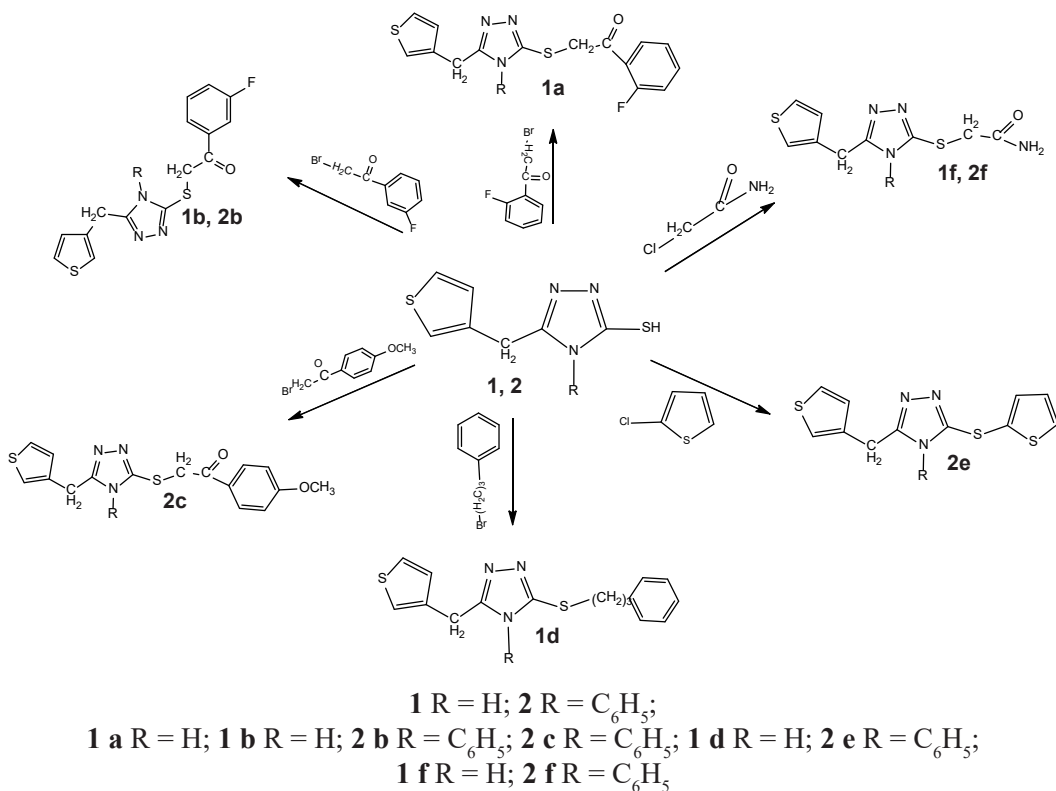


Рис. 1. Деякі перетворення 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів

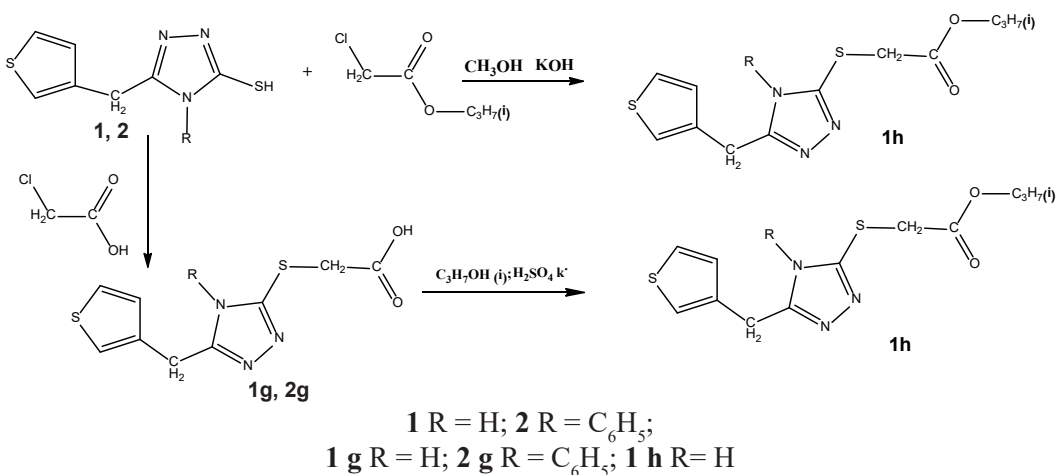


Рис. 2. Одержання тіооцетових кислот та тіоацетатів

### Результати дослідження та обговорення

Результати фізико-хімічних досліджень підтверджують структуру нових сполук. На ІЧ-спектрах зазначених сполук наявні характерні чіткі смуги валентних та деформаційних коливань із сильною або середньою інтенсивністю відповідних фрагментів молекул. Наприклад, на спектрах сполук **1 a** та **1 b**, **2 b** наявні сильні коливання карбонільної групи кетонної форми в області 1731 см<sup>-1</sup>, а також сильні деформаційні коливання –CH<sub>2</sub>–CO в межах 1419–1415 см<sup>-1</sup>. На спектрах, які відповідають сполукам **1 f**, **2 f** присутні валентні коливання в межах 3220–3180 см<sup>-1</sup>, що свідчить про наявність зв'язаної NH<sub>2</sub>-групи з утворенням міжмолекулярного водневого зв'язку, в області 1692 см<sup>-1</sup> сильні коливання смуги поглинання C=O (Амід I) та в межах 1605–1598 см<sup>-1</sup> сильні деформаційні коливання смуги Амід II. Спектри сполук **1 g**, **2 g** характеризуються сильним коливанням –CH<sub>2</sub>–COOH в області 1700 см<sup>-1</sup>.

Підтвердженням одержання нових S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів також є отримані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектри. У всіх спектрах новосинтезованих сполук наявні характерні сигнали тіофенового циклу в ділянці ароматичних сполук у вигляді мультиплетів, дублетів та синглетів. Також у цій ділянці наявні сигнали фенільного залишку у вигляді мультиплетів, триплетів та дублетів, що є характерним для сполук **1 a**, **1 b**, **2 b**, **2 c**, **1 d**, **2 e**, **2 f**, **2 g**. На всіх спектрах також присутній чіткий сигнал метиленового лінкеру між тіофеновим та 1,2,4-триазольним гетероциклом у вигляді синглету в ділянці при 3,82–4,03 м. ч. Протон водню при атомі нітрогену 1,2,4-триазольного гетероциклу реєструється у вигляді синглету при 10,05 м. ч. та є характерним для сполук **1 a**, **1 b**, **1 f** та **1 h**. У слабкому магнітному полі на спектрах сполук **1 g** та **2 g** наявний сигнал карбоксильної групи у вигляді синглету.

*1-(2-Фторофеніл)-2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)етанон (1 a)*. Вихід – 65%; T<sub>пл.</sub> = 175–177 °C; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 10.05 (с, 1H, H), 7.83 (т, J=7.5 Гц, 1H-21 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.63–7.72 (м, 1H-19 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.42–7.51 (м, 2H-18,20 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.28–7.40 (м, 2H-2,5 тіофен), 7.22 (с, 1H-4 тіофен), 4.64 (д, J = 1.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.99 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3128, 2869–2840, 1731, 1675, 1480, 1419, 1228–1157, 1051, 753; Знайдено, %: C 53,90, H 3,62, N 12,63, S 19,23; Обчислено, %: C 54,04, H 3,63, N 12,60, S 19,23.

*1-(3-Фторофеніл)-2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)етанон (1 b)*. Вихід – 63%; T<sub>пл.</sub> = 176–178 °C; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 10.05 (с, 1H, H), 7.85 (д, J=7.5 Гц, 2H-17,21 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.78 (д, J=9.5 Гц, 1H-20 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.42–7.62 (м, 1H-19 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.23 (с, 1H-4 тіофен), 6.98 (д, J = 4.4 Гц, 2H-2,5 тіофен), 4.72 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.01 (с,

2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3110, 2840, 1731, 1680, 1483, 1417, 1234–1147, 1001, 756–697; Знайдено, %: С 54,03, Н 3,63, N 12,59, S 19,28; Обчислено, %: С 54,04, Н 3,63, N 12,60, S 19,23.

*1-(3-Фторофеніл)-2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (2 b)*. Вихід – 67%; T<sub>пл.</sub> = 178–180 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.43–7.54 (м, 2H-23,27 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.33–7.40 (м, 4H-14,15,16, 26 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.21–7.28 (м, 3H-13,17,25 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.93 (с, 1H-4 тіофен), 6.72 (д, J = 4.6 Гц, 2H-2,5-тіофен), 3.82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.86–1.88 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3068, 2910, 1731, 1683, 1494, 1415, 1339, 1207–1159, 1035, 749; Знайдено, %: С 61,53, Н 3,94, N 10,25, S 15,64; Обчислено, %: С 61,60, Н 3,94, N 10,26, S 15,66.

*1-(4-Метоксифеніл)-2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (2 c)*. Вихід – 61%; T<sub>пл.</sub> = 180–182 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.47–7.55 (м, 2H-27,23 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.39 (д-д, J = 4.7, 3.06 Гц, 3H-14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.23–7.31 (м, 3H-13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 1H-4 тіофен), 6.97 (с, 2H-2,5-тіофен), 6.75 (д, J = 4.8 Гц, 2H-24,26 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.86 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); Знайдено, %: С 62,68, Н 4,54, N 10,00, S 15,24; Обчислено, %: С 62,69, Н 4,54, N 9,97, S 15,21.

*3-((3-Фенілпропіл)тіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол (1 d)*. Вихід – 65%; T<sub>пл.</sub> = 132–135 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.43 (д-д, J = 4.5, 3.0 Гц, 3H-18,19,20 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.09–7.28 (м, 3H-4 тіофен, 17,21 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.98 (д, J = 4.6 Гц, 2H-2,5-тіофен), 3.98 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.01 (т, J = 7.2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.64 (д, J = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.89 (кв, J = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>); Знайдено, %: С 61,04, Н 5,43, N 13,31, S 20,33; Обчислено, %: С 60,92, Н 5,43, N 13,32, S 20,33.

*4-Феніл-3-(тіофен-2-ілтіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол (2 e)*. Вихід – 75%; T<sub>пл.</sub> = 182–183 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.46–7.53 (м, 2H-3,5-тіофен), 7.37–7.44 (м, 4H- 4 тіофен, 14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24–7.30 (м, 2H-13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.97 (с, 1H-23 тіофен), 6.75 (д, J = 4.6 Гц, 2H-20,22 тіофен), 3.86 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3077, 2901, 2840, 1651–1493, 1249, 1225, 715, 697; Знайдено, %: С 57,53, Н 3,70, N 11,79, S 27,02; Обчислено, %: С 57,44, Н 3,69, N 11,82, S 27,00.

*2-((5-(Тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (1 f)*. Вихід – 76%; T<sub>пл.</sub> = 124–126 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 10.06 (с, 1H, Н), 7.6–7.01 (м, 5H-2,4,5 тіофен, NH<sub>2</sub>), 4.04 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3544, 3419, 3290, 3172, 3010, 2931, 2870, 1673, 1605, 1464, 749, 695; Знайдено, %: С 42,50, Н 3,95, N 22,02, S 25,17; Обчислено, %: С 42,50, Н 3,69, N 22,03, S 25,21.

*2-((4-Феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (2 f)*. Вихід – 77%; T<sub>пл.</sub> = 172–174 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.50–7.66 (м, 3H-14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.29–7.45 (м, 3H-4 тіофен, 13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.20 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (д, J = 4.6 Гц, 2H-2,5 тіофен), 3.97 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3378, 3148, 1692, 1680, 1650, 1598, 1544, 1513, 1494, 1452, 1217, 1172, 1156, 710; Знайдено, %: С 54,53, Н 4,28, N 17,01, S 4,84; Обчислено, %: С 54,53, Н 4,27, N 16,69, S 4,84.

*2-((5-(Тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (1 g)*. Вихід – 79%; T<sub>пл.</sub> = 188–189 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 10.04 (с, 1H, OH), 7.01–7.07 (м, 3H-2,4,5 тіофен), 4.28 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.27–3.50 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3087, 2922, 1700, 1695, 1473, 733, 696; Знайдено, %: С 42,23, Н 3,55, N 16,49, S 25,12; Обчислено, %: С 42,34, Н 3,55, N 16,46, S 25,11.

*2-((4-Феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (2 g)*. Вихід – 77%; T<sub>пл.</sub> = 171–172 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 13.68–13.86 (с, 1H, OH), 7.35–7.58 (м, 3H-14,15,16 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.22–7.33 (м, 2H-13,17 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.97 (с, 1H-4 тіофен), 6.75 (д, J = 4.8 Гц, 2H-5,2 тіофен), 3.86 (с, 2H CH<sub>2</sub>), 3.33 (с, 2H CH<sub>2</sub>); Знайдено, %: С 54,26, Н 3,96, N 12,69, S 19,40; Обчислено, %: С 54,36, Н 3,95, N 12,68, S 19,35.

*Пропіл 2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (1 h)*. Вихід – 72%; T<sub>пл.</sub> = 98–100 °С; Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 10.05 (с, 1H, Н), 7.47

(с, 1H-4 тіофен), 7.26 (с, 1H-2 тіофен), 6.99–7.07 (м, 1H-5 тіофен), 4.03 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (д, J = 6.3 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>); Знайдено, %: С 48,61, Н 5,07, N 14,10, S 21,56; Обчислено, %: С 48,47, Н 5,08, N 14,13, S 21,56.

## Висновки

1. Одержано ряд нових S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів.
2. Визначено фізико-хімічні властивості одержаних сполук та підтверджено їхню структуру за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії.

## Список використаної літератури

1. *Иванский В. И.* Химия гетероциклических соединений. – М.: Высшая школа, 1978. – 559 с.
2. *Пожарский А. Ф., Солдатенков А. Т.* Молекулы-перстни. – М.: Химия, 1993. – 257 с.
3. *Prasad P., Kalola A. G., Patel M. P.* Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening // *New J. Chem.* – 2018. – V. 42, N 15. – P. 12666–12676. <https://doi.org/10.1039/c8nj00670>
4. *Zazharskiy V., Parchenko M., Parchenko V. et al.* Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* – 2020. – V. 6. – P. 50–58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
5. *Zaher N. H., Mostafa M. I., Altaher A. Y.* Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors // *Acta Pharmaceutica.* – 2020. – V. 70, N 2. – P. 145–159. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0024>
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Mohamed N. G., Sheha M. M., Hassan H. Y. et al.* Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl)-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 81. – P. 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.031>
8. *Borisenko N. N., Bushueva I. V., Parchenko V. V. et al.* Anti-inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno-modulating activity // *Res. J. Pharmacy and Technol.* – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255–5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
9. *Xia J., Huang X., Cai M.* Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition-Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles // *Synthesis (Germany).* – 2019. – V. 51, N 9. – P. 2014–2022. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611712>
10. *Yang N., Yuan G.* A Multicomponent Electrosynthesis of 1,5-Disubstituted and 1-Aryl 1,2,4-Triazoles // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83, N 19. – P. 11963–11969. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01808>
11. *Біздан О. А.* Актотропекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 80–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
12. *Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(4R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей // *Фармац. журн.* – 2017. – № 2. – С. 48–54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.06>
13. *Khilkovets A. V.* Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 152–156. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232334>

## References

1. *Ivanskiy V. I.* Khimiya geterotsiklicheskih soyedineniy. – М.: Vysshaya shkola, 1978. – 559 s.
2. *Pozharskiy A. F., Soldatenkov A. T.* Molekuly-perstni. – М.: Khimiya, 1993. – 257 s.
3. *Prasad P., Kalola A. G., Patel M. P.* Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening // *New J. Chem.* – 2018. – V. 42, N 15. – P. 12666–12676. <https://doi.org/10.1039/c8nj00670>
4. *Zazharskiy V., Parchenko M., Parchenko V. et al.* Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* – 2020. – V. 6. – P. 50–58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
5. *Zaher N. H., Mostafa M. I., Altaher A. Y.* Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors // *Acta Pharmaceutica.* – 2020. – V. 70, N 2. – P. 145–159. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0024>
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Mohamed N. G., Sheha M. M., Hassan H. Y. et al.* Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl)-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 81. – P. 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.031>

8. Borisenko N. N., Bushueva I. V., Parchenko V. V. et al. Anti-inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno-modulating activity // Res. J. Pharmacy and Technol. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255–5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>

9. Xia J., Huang X., Cai M. Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition-Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles // Synthesis (Germany). – 2019. – V. 51, N 9. – P. 2014–2022. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611712>

10. Yang N., Yuan G. A Multicomponent Electrosynthesis of 1,5-Disubstituted and 1-Aryl 1,2,4-Triazoles // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83, N 19. – P. 11963–11969. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01808>

11. Bihdan O. A. Aktoprotekturna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4-R-1,2,4-tryazol-3-tiolu // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 3. – S. 80–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>

12. Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Y. G. Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-tryazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot ta yikh solei // Farmats. zhurn. – 2017. – № 2. – S. 48–54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.06>

13. Khilkovets A. V. Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2021. – T. 14, № 2. – S. 152–156. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232334>

Надійшла до редакції 30 серпня 2021 р.

Прийнято до друку 20 вересня 2021 р.

A. V. Хильковець (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

*Запорізький державний медичний університет*

#### ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ S-ЗАМІЩЕНИХ 5-ТІОФЕН-(3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

**Ключові слова:** тіофенвмісні 1,2,4-триазоли, S-заміщені, фізико-хімічні властивості

#### А Н О Т А Ц І Я

Нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки широко представлені у сучасній органічній хімії. Особливе місце серед величезної кількості представлених речовин займають похідні 1,2,4-триазолу завдяки їх унікальності та перспективності. Протягом останніх років зазначені похідні залишаються об'єктом пильної уваги як хіміків-синтетиків, так і дослідників, зайнятих пошуком нових біологічно активних речовин широкого спектра дії, синтезом оптичних матеріалів, барвників, інгібіторів корозії, ветеринарних засобів тощо. Із джерел літератури відомо, що поєднання ароматичного гетероциклу тіофену та 1,2,4-триазолу є перспективним напрямом для досліджень. Результатом таких поєднань є ряд сполук, одержаних із досить високими виходами та широким спектром активностей. Таким чином, подальша хімічна модифікація похідних 1,2,4-триазолу за рахунок додаткового введення типового фармакофора тіофену є актуальним завданням.

Метою дослідження є одержання нових сполук у ряду S-заміщених 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних нами сполук здійснювали за методами, що відповідають нормам Державної фармакопеї України. Синтез нових сполук виконували згідно зі загальноприйнятими методиками. Як вихідні сполуки використано одержані нами раніше 5-тіофен-(3-ілметил)-4N-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-тіофен-(3-ілметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол. Одержання тіостанонів здійснювали в лужному середовищі за присутності метанолу. Кислоти одержано в спиртоволужному середовищі з додаванням монохлороцтової кислоти. Для отримання естерів використано два загальноприйнятих способи. Перший спосіб оснований на проведенні алкілювання у лужно-спиртовому середовищі вихідних тіолів ізопропіловим естером монохлороцтової кислоти. Другий спосіб – класична реакція естерифікації. Для підтвердження будови та досліджень фізико-хімічних властивостей всі одержані сполуки було перекристалізовано.

У результаті одержано деякі нові неописані раніше сполуки, а саме: тіостанони, тіоацетаміди, тіооцтові кислоти, тіоацетати та ряд інших тіопохідних зазначених вихідних сполук. Структуру та індивідуальність одержаних молекул підтверджено елементним аналізом (CHNS), ІЧ- та <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрами.

Одержано ряд нових S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів. Визначено фізико-хімічні властивості одержаних сполук та підтверджено їх структуру за допомогою сучасних методів аналізу. Деякі сполуки буде передано для подальших досліджень.

A. V. Хильковець (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

*Запорожский государственный медицинский университет*

#### НЕКОТОРЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ S-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ТІОФЕН-(3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

**Ключевые слова:** тиофенсодержащие 1,2,4-триазолы, S-замещенные, физико-химические свойства

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Азотсодержащие гетероциклические соединения широко представлены в современной органической химии. Особое место среди огромного количества представленных веществ занимают производные 1,2,4-триазола благодаря их уникальности и перспективности. В течение последних лет указанные производные остаются объектом пристального внимания как химиков-синтетиков, так и исследовате-

лей, занятых поиском новых биологически активных веществ широкого спектра действия, синтезом оптических материалов, красителей, ингибиторов коррозии, ветеринарных средств и тому подобное. Из источников литературы известно, что сочетание ароматического гетероцикла тиофена и 1,2,4-триазола является перспективным направлением для исследований. Результатом таких сочетаний есть ряд соединений, полученных с достаточно высокими выходами и широким спектром активностей. Таким образом, дальнейшая химическая модификация производных 1,2,4-триазола за счет дополнительного введения типичного фармакофора тиофена является актуальной задачей.

Целью исследования было получение новых соединений в ряду S-замещенных 5-тиофен-(3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов и изучение их физико-химических свойств с помощью комплексных методов анализа.

Исследование физико-химических свойств полученных нами соединений осуществляли по методам, соответствующим нормам Государственной фармакопеи Украины. Синтез новых соединений осуществляли согласно общепринятым методикам. В качестве исходных соединений использовали полученные нами ранее 5-тиофен-(3-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиол и 5-тиофен-(3-илметил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиол. Получение тиоэтанонов проводили в щелочной среде в присутствии метанола. Кислоты получены в спиртово-щелочной среде с добавлением монохлоруксусной кислоты. Для получения эфиров было использовано два общепринятых способа. Первый способ основан на проведении алкилирования в щелочно-спиртовой среде исходных тиолов изопропиловым эфиром монохлоруксусной кислоты. Второй способ – классическая реакция этерификации. Для подтверждения строения и изучения физико-химических свойств полученные соединения были кристаллизованы.

В результате получены новые, неописанные ранее соединения, а именно: тиоэтаноны, тиоацетамиды, тиокарбоновые кислоты, тиоацетаты и ряд других тиопроизводных указанных исходных соединений. Структура и индивидуальность полученных молекул подтверждены элементарным анализом (CHNS), ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрами.

Получен ряд новых S-производных 5-тиофен-(3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов. Определены физико-химические свойства полученных соединений и подтверждена их структура с помощью современных методов анализа. Некоторые соединения будут переданы для дальнейших исследований.

A. V. Khilkovets (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

Zaporizhzhia State Medical University

#### SOME TRANSFORMATIONS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF NEW S-SUBSTITUTED 5-THIOPHENE-(3-YLMETHYL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

**Key words:** thiophene-containing 1,2,4-triazoles, S-substituted, physicochemical properties

#### A B S T R A C T

Nitrogen-containing heterocyclic compounds are widely represented in modern organic chemistry. A special place among the huge number of substances presented is occupied by derivatives of 1,2,4-triazole due to their uniqueness and prospects. In recent years, these derivatives have remained the object of close attention of both synthetic chemists and researchers engaged in the search for new biologically active substances of a wide spectrum of action, the synthesis of optical materials, dyes, corrosion inhibitors, veterinary drugs, etc. It is known from the literature that the combination of the aromatic heterocycle of thiophene and 1,2,4-triazole is a promising area for research. The result of such combinations is a number of compounds obtained with fairly high yields and a wide range of activities. Thus, further chemical modification of 1,2,4-triazole derivatives by additional administration of a typical thiophene pharmacophore is an urgent task.

The aim of the study is to obtain new compounds in a number of S-substituted 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols and study their physico-chemical properties using complex analysis methods.

The study of the physical and chemical properties of the compounds obtained was carried out according to methods that meet the standards of the state pharmacopoeia of Ukraine. The synthesis of new compounds was carried out according to generally accepted methods. The previously obtained 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol were used as starting compounds. Preparation of thioethanones was performed in an alkaline medium in the presence of methanol. The acids were obtained in an alcohol-alkaline medium with the addition of monochloroacetic acid. To obtain esters, two conventional methods were used. The first method is based on the alkylation in an alkaline-alcohol medium of the starting thiols with isopropyl ester of monochloroacetic acid. The second method is the classical esterification reaction. To confirm the structure and study of the physical and chemical properties, all the resulting compounds were crystallized.

As a result, some new compounds that were not previously described were obtained, namely: thioethanones, thioacetamides, thioacetic acids, thioacetates, and a number of other thiopo-derivatives of these initial compounds. The structure and individuality of the obtained molecules were confirmed by elemental analysis (CHNS), IR and <sup>1</sup>H NMR spectra.

A number of new S-derivatives of 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols have been obtained. The physical and chemical properties of the obtained compounds are determined and their structure is confirmed using modern analysis methods. Some compounds will be transferred for further research.

*Електронна адреса для листування з автором: [nastia010792@ukr.net](mailto:nastia010792@ukr.net)*

*(Хільковець А. В.)*



С. А. КОТОВ <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),Т. М. ГОНТОВА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.,А. Г. КОТОВ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>), д-р фарм. наук, ст. наук. співроб.<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків<sup>2</sup> Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків**АСПЕКТИ ПРОЕКТУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ  
ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ  
СИРОВИНИ****Ключові слова:** череди трава, нагідок квітки, глоду листя і квітки, фітохімічний дизайн, фітофармакологічний дизайн, коефіцієнт кореляції СпірменаS. A. KOTOV <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),T. M. GONTOVA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),A. G. KOTOV <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv<sup>2</sup> State Enterprise «Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines», Kharkiv**DESIGN ASPECTS OF THE COMBINED MEDICINAL PRODUCT WITH  
MULTIFUNCTIONAL ACTION BASED ON HERBAL DRUGS****Key words:** bur-marigold herb, calendula flowers, hawthorn leaf and flowers, phytochemical design, phytopharmacological design, Spirmen's coefficient of correlation

Комбіновані рослинні лікарські засоби для лікування і профілактики алергічних захворювань – перспективні замітники «класичних» препаратів, блокаторів H-1 гістамінових рецепторів 1-го і 2-го покоління, у зв'язку з їхньою низькою токсичною дією, практичною відсутністю побічних реакцій організму і великою сировинною базою для виробництва. Крім того, вони можуть бути використані як дієтичні добавки (ДД) та джерела поживних речовин з фізіологічним ефектом, що нормалізують функціонування систем захисту організму [1]. До складу такої комбінації може входити лікарська рослинна сировина (ЛРС) із бактерицидною, протиалергічною (зокрема десенсибілізуючою), протизапальною дією (наприклад: ожина, фіалка, череда, коров'як, бузина, лопух та ін.), з антисклеротичною та спазмолітичною дією (наприклад: ліщина, буркун, береза, шипшина, гінкго, глід, спаржа та ін.), з репаративною та імунокоригуючою дією (наприклад: солодка, женьшень, календула, оман, алое, ехінацея та ін.) [2–5]. Безсумнівним плюсом є те, що наведені рослини є добре вивченими і для науково обґрунтованого проектування лікарського рослинного препарату (ЛРП) можна використовувати літературно-логічні методи, такі, як описано в роботах [6, 7]. У разі розроблення препаратів передбачуваний ефект впливу на організм тієї чи іншої ЛРС автори пов'язували з наявністю в її складі біологічно активних речовин (БАР), тобто використовували так званий дизайн фітопрепарату, а саме фітофармакологічний дизайн препарату (ФФД) і фітохімічний дизайн препарату (ФХД). Запропоновані ФФД і ФХД дали змогу авторам більш наочно і впорядковано співвіднести структури діючих сполук із різними видами їх активності. Умовно ці терміни можна розшифрувати так: ФФД – проекція наукових знань про фармакологічні властивості, а також використання в народній медицині ЛРС на передбачуваний ЛРП; ФХД – проекція наукових знань про хімічний склад ЛРС на передбачуваний ЛРП.

Однак оцінка передбачуваної дії сумарного ЛРП не обмежується базовими літературними і емпіричними даними щодо кількісного вмісту певних груп БАР в цій ЛРС і такими самими даними про їх фармакологічну дію. Маючи ці, здавалося б, не-

зрівнянні величини (кількісно оцінюється тільки хімічний склад), складно говорити про передбачувану ефективність майбутнього ЛРП без будь-яких експериментальних фармакологічних досліджень. Останні, на сучасному етапі, є досить витратними як за часом, так і за вартістю навіть для однокомпонентного ЛРП. Тому для отримання попередніх даних і використовуються літературно-логічні методи і/або системно-порівняльний аналіз інформації, які не завжди дають змогу впевнено прогнозувати фармакологічний ефект. Це може бути пов'язано з тим, що:

а) залежність фармакологічних ефектів БАР із рослин може бути пряма (серцеві глікозиди конвалії – кардіотонічна дія та ін.), тобто від вмісту в ЛРС конкретних БАР із доведеним видом фармакологічної дії;

в) ефект визначається сукупністю БАР (наприклад, есцин, ескулін гіркокаштана кінського плодів – при лікуванні варикозного розширення вен);

с) в більшості випадків – відомий фармакологічний ефект, але не доведено які саме БАР і/або їх сума його спричинюють (наприклад, флавоноїди, іридоїди, сапоніни та ін. собачої кропиви трави – седативна, спазмолітична, гіпотензивна дія);

д) певний ефект базується на різних БАР однієї і тієї самої ЛРС (наприклад, гіперіцин зі звіробою трави – заспокійливий ефект, сума фенольних сполук (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти тощо) – капіляррозміцнювальний, протизапальний, сечогінний та ін.) [8].

Окрім того, у випадку з комбінованим (сумарним) ЛРП ця неможливість впевненого прогнозу пов'язана, по суті, з призначенням одночасно декількох ЛРС, які самі по собі є ЛРП. Тобто ми стикаємося з таким явищем, як поліпрагмазія (одночасне призначення багатьох лікарських засобів) [9].

Деякі автори застосовують, досить вдало, статистичні методи обробки літературно-логічної інформації (системно-порівняльного аналізу інформації). Наприклад, метод лінійної кореляції зі застосуванням експертної кількісної оцінки (ЕКО) фармакологічної активності (ФА) рослинних компонентів, запропонованої А. Я. Кобзар [10].

**Метою** нашої роботи став пошук шляхів науково обґрунтованого проектування за допомогою літературно-логічних і статистичних методів аналізу комбінованого засобу поліфункціональної, зокрема десенсибілізуючої, дії на основі череди трироздільної (*Bidens tripartita* L.), календули (*Calendula officinalis* L.) та глоду (*Crataegus curvisepala* L.), який нормалізує функціонування систем захисту організму, підвищує неспецифічну резистентність організму, нормалізує імунний статус.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під час розроблення ФХД різних комбінацій ЛРС було використано відомості про вміст у ЛРС флавоноїдів, оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, антоціанів, білків/амінокислот.

Як статистичний метод обробки літературно-логічної інформації (системно-порівняльного аналізу) було використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Для наочності і складання матриці для розрахунків за основу взятий підхід розроблення та складання дизайну препарату з використанням для ФФД даних літератури, наведених у [11–13] і для ФХД – у [14–18]. Рисунок зроблено з використанням досвіду, наведеному в [19].

Експериментальні дані з хімічного складу БАР одержано з використанням методик [20] і уніфікованих методик, описаних в ДФУ [21].

### **Результати дослідження та обговорення**

Виявлення взаємозв'язків між явищами – одна з головних задач статистичного аналізу. Якщо відомо, що один процес залежить від іншого, то на перший можна

впливати через другий і, навіть, якщо причинно-наслідковий зв'язок відсутній, то за зміною одного показника можна передбачити зміну іншого. Такий підхід як доповнення у разі розроблення дизайну сумарного ЛРП, зокрема для лікування і профілактики алергічних захворювань, нам здався перспективним. Нами було використано статистичний метод аналізу, а саме визначення кореляційної залежності за допомогою коефіцієнта Спірмена. Коефіцієнт кореляції Спірмена є ранговим, тобто для оцінки сили зв'язку використано не чисельні значення досліджуваних БАР і ЕКО ФА компонентів ЛРП, а відповідні їм ранги. Крім того, при розрахунках було враховано відповідність складу комбінованого ЛРП.

Коефіцієнт кореляції Спірмена обчислюється за формулою:

$$\rho = 1 - 6 \cdot \frac{\sum d^2}{n^3 - n},$$

де  $d^2$  – сума квадратів різниць між рангами;

$n$  – кількість ознак, які брали участь в ранжируванні.

Значимість коефіцієнта рангової кореляції Спірмена обчислюється за формулою:

$$T_{kp} = t(\alpha, k) \cdot \sqrt{\frac{1 - \rho^2}{n - 2}},$$

де  $n$  – обсяг вибірки;

$\rho$  – вибірковий коефіцієнт рангової кореляції Спірмена;

$t(\alpha, k)$  – критична точка двосторонньої критичної області, яку знаходять за таблицями критичних точок розподілу Стьюдента, за рівнем значущості  $\alpha$  і числа ступенів свободи  $k = n - 2$ .

Якщо значення  $\rho$  близькі до 1 (0,95–0,99 при  $p > T_{kp}$ ), зв'язок між ознакою  $Y$  і фактором  $X$  сильний і прямий, коефіцієнт рангової кореляції статистично значущий і ранговий кореляційний зв'язок між оцінками за двома тестами значущий; при значеннях, які коливаються від 0,54–0,67 (при  $p < T_{kp}$ ), зв'язок між ознакою  $Y$  і фактором  $X$  помірний і прямий, коефіцієнт рангової кореляції статистично не значущий і ранговий кореляційний зв'язок між ознаками за двома тестами незначущий.

Для демонстрації застосовності методу лінійної кореляції із використанням експертної кількісної оцінки (ЕКО ФА), було обрано комбінований ЛРП, що розробляється, до складу якого входять досить вивчені і фармакопейні рослини, такі як череди трава (*Bidens tripartita* L.) – 5–7 частин, календули квітки (*Calendula officinalis* L.) – 2,5–3,5 частин, глоду листя і квітки (*Crataegus curvisepala* L.) – 0,5–1,5 частин [22], які теоретично в комбінації можуть проявляти протиалергічну (зокрема десенсибілізуючу) дію і поліпшувати імунний статус організму.

#### *Розроблення фітохімічного дизайну комбінованого лікарського рослинного препарату*

Під час розроблення ФХД різних комбінацій ЛРС було використано відомості про вміст у ЛРС таких БАР як: флавоноїди, оксикоричні кислоти, поліфеноли, тритерпени, антоціани, білки/амінокислоти, полісахариди, які окремо і в сукупності можуть мати такі види фармакологічної активності як загальнозміцнювальна, протизапальна, репаративна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, жовчогінна, імуностимулювальна та інші. Частина зі вказаних БАР визначалася експериментальним шляхом, частина – в результаті пошуку даних у літературі [13–18]. У табл. 1 наведено інформацію про вміст (у %) цих БАР у ЛРС, яка входить до складу комбінованого ЛРП, а також у 3-х комбінаціях ЛРС, які охоплюють можливий діапазон складу комбінованого ЛРП.

**Фітохімічний дизайн комбінованого лікарського рослинного препарату і його деяких комбінацій**

БАР ЛРС	Ч*	Н*	Г*	Вміст БАР в комбінаціях ЛРП, у %												Відхилення, %
				6:3:1				5:3,5:1,5				7:2,5:0,5				
				Ч	Н	Г	Σ	Ч	Н	Г	Σ	Ч	Н	Г	Σ	
Флавоноїди	1,0	0,4	2,0	0,6	0,1	0,2	<b>0,9</b>	0,5	0,1	0,3	<b>0,9</b>	0,7	0,1	0,1	<b>0,9</b>	–
Оксикоричні кислоти	1,2	1,3	1,5	0,7	0,4	0,2	<b>1,3</b>	0,6	0,5	0,2	<b>1,3</b>	0,8	0,3	0,1	<b>1,2</b>	± 5
Поліфеноли	1,4	1,3	2,1	0,8	0,4	0,2	<b>1,4</b>	0,7	0,4	0,3	<b>1,4</b>	1,0	0,3	0,1	<b>1,4</b>	–
Тритерпени	1,4	1,7	2,0	0,8	0,5	0,2	<b>1,5</b>	0,7	0,6	0,3	<b>1,6</b>	1,0	0,4	0,1	<b>1,5</b>	± 4
<b>Антоціани</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>2,7</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,8</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,9</b>	<b>0,4</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6</b>	± 22
Білки/амінокислоти	3,0	3,0	3,5	1,8	0,9	0,4	<b>3,1</b>	1,5	1,1	0,5	<b>3,1</b>	2,1	0,8	0,2	<b>3,1</b>	–
Полісахариди	4,0	4,0	3,0	2,4	1,2	0,3	<b>3,9</b>	2,0	1,4	0,5	<b>3,9</b>	2,8	1,0	0,1	<b>3,9</b>	–

Примітка:  $n = 3$ ;  $p \leq 0,05$ ; \* – Ч – череди трава, Н – нагідок квітки, Г – глоду листя та квітки.

З даних табл. 1 видно, що найбільше відхилення (крім антоціанів) спостерігається у складі оксикоричних кислот і тритерпеноїдному складі досліджуваних комбінацій (5% і 4% відповідно), і це навряд чи може, навіть теоретично, вплинути на фармакологічну дію комбінованого ЛРП. Несподівано велике відхилення від середнього значення ( $\pm 22\%$ ), виявилось у вмісті антоціанів. Однак з огляду на те, що навіть при можливому варіюванні вмісту антоціанів, вони навряд чи значущо вплинуть на таку фармакологічну дію, як десенсибілізуючу, логічним є припущення щодо незначущості впливу вмісту антоціанів на фармакологічну дію комбінованого ЛРП. Таким чином, можна зробити висновок, що за хімічним складом досліджувані комбінації ЛРС практично не відрізняються. Дані ФХД можуть бути використані: для попередньої оцінки біологічної дії; для коригування дозування комбінованого ЛРП або дієтичних добавок на основі комбінованого ЛРП (разової добової дози); під час розроблення методик стандартизації комбінованого ЛРП і навіть для аналітичного забезпечення розробки та затвердження технологічних процесів виробництва комбінованого ЛРП.

*Розроблення фітофармакологічного дизайну комбінованого лікарського рослинного препарату*

На першому етапі під час розроблення ФФД за даними літератури [7–10] було визначено спектри фармакологічної активності кожної з рослин комбінованого ЛРП. На другому етапі за допомогою методу ЕКО була надана кількісна оцінка (КО) фармакологічної активності кожної з рослин, що входять до складу препарату за системою балів. Наприклад, череди трави, яка має антиалергійні властивості, було призначено вищий бал десенсибілізуючої дії, іншим компонентам відповідно менші. Далі аналогічним способом було проранжовано додаткові фармакологічні властивості ЛРС, що входять до складу комбінованого ЛРП: протизапальну, спазмолітичну, судинорозширювальну, гіпотензивну, кардіотонічну, сечогінну, капіляррозміцнювальну, седативну, анальгезуючу, репаративну, потогінну, жовчогінну, гепатопротекторну, імуностимулювальну, загальнозміцнювальну, протисвербіжну, що поліпшує обмін речовин (табл. 2).

**Фітофармакологічний дизайн комбінованого лікарського  
рослинного препарату і експертна кількісна оцінка фармакологічної  
активності його компонентів**

ЛРС	Дія																	
	Протизапальна	Спазмолітична	Судинорозширювальна	Гіпотензивна	Кардіотонічна	Сечогінна	Капіляррозміцнювальна	Заспокійлива	Аналгезуюча	Репаративна	Потогінна	Жовчогінна	Гепатопротекторна	Імуностимулювальна	Загальнозміцнювальна	Десенсibiliзуюча	Протисвербіжна	Поліпшує обмін речовин
Ч*	10	0,1	0,1	5	3	8	10	5	0,1	5	8	10	8	10	5	10	10	10
Н*	10	10	8	8	8	3	10	8	3	10	0,1	8	8	10	8	0,1	0,1	5
Г*	5	8	10	10	10	10	10	10	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	10	0,1	0,1	8

П р и м і т к а: \* – Ч – череди трава, Н – нагідок квітки, Г – глоду листя та квітки.

На третьому етапі отримані бали було відкориговано (перераховано) відповідно до співвідношення компонентів у складі 3-х різних комбінацій ЛРС, що вивчаються та які охоплюють можливий діапазон складу комбінованого ЛРП. Для кожної дії розраховано середній бал ЕКО ФА (табл. 3).

**Фітофармакологічний дизайн комбінованого лікарського  
рослинного препарату і експертна кількісна оцінка фармакологічної  
активності з урахуванням складу деяких комбінацій**

Фармакологічна дія	Склад комбінацій ЛРС									Середній бал ЕКО ФА
	Ч*	Н	Г	Ч	Н	Г	Ч	Н	Г	
	6	3	1	5	3,5	1,5	7	2,5	0,5	
Протизапальна	6	3	0,5	5	3,5	0,75	7	2,5	0,25	9,50
Спазмолітична	0,06	3	0,8	0,05	3,5	1,2	0,07	2,5	0,4	3,86
Судинорозширювальна	0,06	2,4	1	0,05	2,8	1,5	0,07	2	0,5	3,46
Гіпотензивна	3	2,4	1	2,5	2,8	1,5	3,5	2	0,5	6,40
Кардіотонічна	1,8	2,4	1	1,5	2,8	1,5	2,1	2	0,5	5,20
Сечогінна	4,8	0,9	1	4,0	1,05	1,5	5,6	0,75	0,5	6,70
Капіляррозміцнювальна	6	3	1	5	3,5	1,5	7	2,5	0,5	10,00
Заспокійлива	3	2,4	1	2,5	2,8	1,5	3,5	2	0,5	6,40
Аналгезуюча	0,06	0,9	0,01	0,05	1,05	0,015	0,07	0,75	0,005	0,97
Репаративна	3	3	0,01	2,5	3,5	0,015	3,5	2,5	0,005	6,01
Потогінна	4,8	0,03	0,01	4,0	0,035	0,015	5,6	0,025	0,005	4,84
Жовчогінна	6	2,4	0,01	5	2,8	0,015	7	2	0,005	8,41
Гепатопротекторна	4,8	2,4	0,01	4,0	2,8	0,015	5,6	2	0,005	7,21
Імуностимулювальна	6	3	0,01	5	3,5	0,015	7	2,5	0,005	9,01
Загальнозміцнювальна	3	2,4	1	2,5	2,8	1,5	3,5	2	0,5	6,40
Десенсibiliзуюча	6	0,03	0,01	6	0,035	0,015	7	0,025	0,005	6,37
Протисвербіжна	6	0,03	0,01	5	0,035	0,015	7	0,025	0,005	6,04
Поліпшує обмін речовин	6	1,5	0,8	5	1,75	1,2	7	1,25	0,4	8,30

П р и м і т к а:  $n = 3$ ;  $p \leq 0,05$ ; \* – Ч – череди трава, Н – нагідок квітки, Г – глоду листя та квітки.

З даних табл. 3 видно, що так само спостерігаються мінімальні відхилення в балах у 3-х складах у ряду «фармакологічна дія», що підтверджує результати ФХД комбінованого ЛРП.

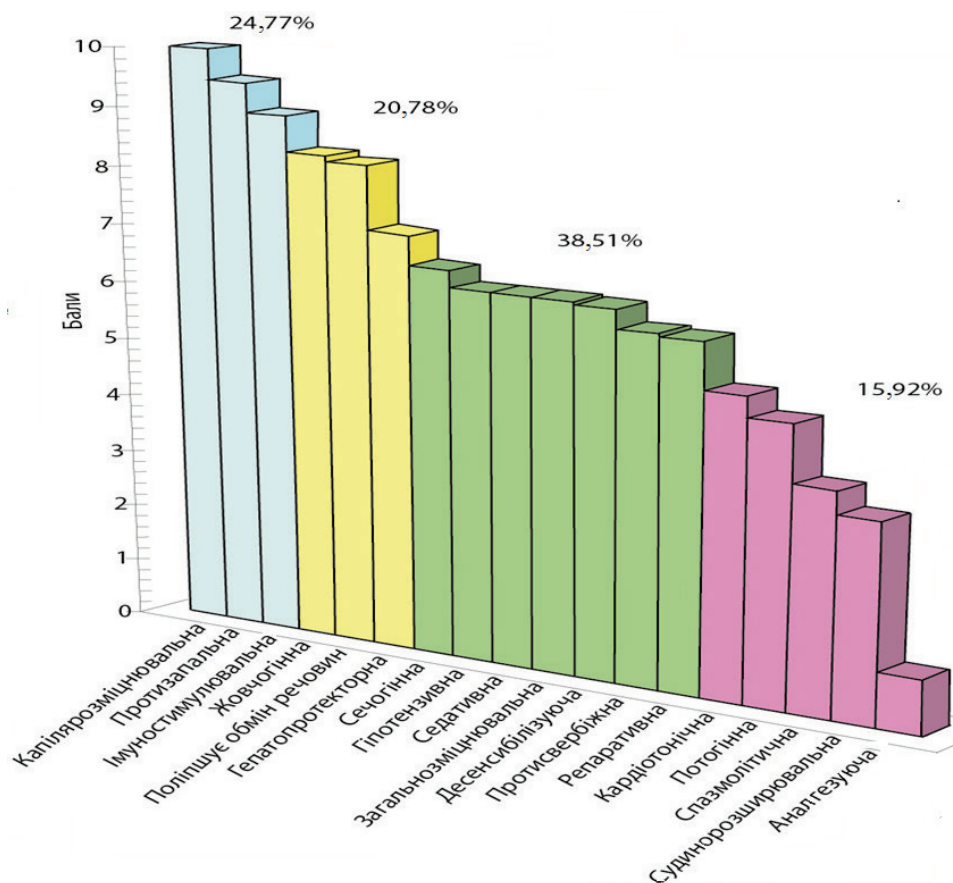


Рис. Діаграма зв'язку основних фармакологічних дій досліджуваних комбінацій лікарської рослинної сировини

Під час аналізу даних табл. 3 виявлено, що основні дії досліджуваних комбінацій (6 і більше балів, див. рисунок) пов'язані з: 1 група (24,8%) – капілярозміцнювальною, протизапальною, імуностимулювальною діями (9–10 балів, сума 28,51 балів); 2 група (20,8%) – жовчогінною, гепатопротекторною, що поліпшує обмін речовин діями (7–8 балів, сума 23,92 бала); 3 група (38,5%) – сечогінною, гіпотензивною, седативною, загальнозміцнювальною, десенсибілізуючою, протисвербіжною, репаративною діями (6–7 балів, сума 44,32 бала).

Такі види дії як спазмолітична, судинорозширювальна, кардіотонічна, потогінна, аналгезуюча (4 група – 15,9%) очікувано виявилися за межами (1–5 балів, сума 18,33 бала), враховуючи що вони безпосередньо не пов'язані з основною фармакологічною дією комбінованого ЛРП.

Таким чином, показники ФФД також можуть бути використані для попередньої оцінки сумарної біологічної дії комбінованого ЛРП.

#### *Дослідження кореляційної залежності «дія–сума БАР»*

Далі було виконано розрахунок кореляційної залежності між КО фармакологічної активності ЛРС у досліджуваних рослинних комбінаціях і вмістом БАР у них, використовуючи ранговий коефіцієнт Спірмена. Одержані дані наведено в табл. 4.

**Кореляційна залежність між кількісною оцінкою фармакологічної активності лікарської рослинної сировини у досліджуваних рослинних комбінаціях і вмістом біологічно активних речовин у них**

Фармакологічна дія	Біологічно активні речовини													
	Флавоноїди		Оксикоричні кислоти		Поліфеноли		Тритерпени		Антоціани		Білки/амінокислоти		Полісахариди	
	$\rho^*$	$T_{kp}^*$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$
Капіляррозміцнювальна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,370	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Протизапальна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Імуностимулювальна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Жовчогінна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Гепатопротекторна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Поліпшує обмін речовин	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,370	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Сечогінна	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,880</b>	0,50	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,820</b>	0,62
Гіпотензивна	0,650	0,82	<b>0,982</b>	0,2	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,982</b>	0,2	0,352	1,01	<b>0,982</b>	0,2	<b>0,982</b>	0,2
Заспокійлива	0,650	0,82	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,982</b>	0,20	0,349	1,01	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,982</b>	0,20
Загальнозміцнювальна	0,651	0,82	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,982</b>	0,20	0,349	1,01	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,982</b>	0,20
Десенсибілізуюча	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Протисвербіжна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Репаративна	0,394	0,99	<b>0,852</b>	0,56	<b>0,827</b>	0,60	<b>0,852</b>	0,56	0,177	1,0	<b>0,852</b>	0,56	<b>0,852</b>	0,56
Потогінна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,369	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Спазмолітична	0,651	0,82	0,356	1,0	0,368	1,0	0,356	1,0	0,380	0,99	0,356	1,0	0,356	1,0
Судинорозширювальна	0,654	0,82	0,356	1,0	0,368	1,0	0,356	1,0	0,380	0,99	0,356	1,0	0,356	1,0
Кардіотонічна	0,029	1,07	0,603	0,86	0,562	0,89	0,603	0,86	0,079	1,07	0,603	0,86	0,603	0,86
Аналгезуюча	0,122	1,07	0,549	0,90	0,482	0,94	0,549	0,90	0,230	1,04	0,549	0,90	0,549	0,90

Примітка:  $n = 3$ ;  $p \leq 0,05$ ; \* –  $\rho$  – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена,  $T_{kp}$  – значимість коефіцієнта.

У результаті було з'ясовано, що для досліджуваних комбінацій ЛРС, які входять до складу передбачуваного комбінованого ЛРП (в діапазоні їх можливого вмісту в композиції), виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність ( $\rho$  від 0,924 до 0,997) між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, білків/амінокислот, полісахаридів і такими фармакологічними діями, як капіляррозміцнювальна, протизапальна, імуностимулювальна (1 група); жовчогінна, гепатопротекторна, що поліпшує обмін речовин (2 група); сечогінна, гіпотензивна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна (3 група); потогінна (4 група), що стало несподіваним позитивним ефектом під час виявлення кореляційної залежності «дія–сума БАР». Дивним виявився так само факт практично повної відсутності кореляційної залежності «дія–флавоноїди» і «дія–антоціани», за винятком сечогінної дії.

Відсутність сильної, прямої і статистично значущою кореляційної залежності між спазмолітичною, судинорозширювальною, кардіотонічною, аналгезуючою діями і вмістом усіх БАР у загальному і цілому виявилася передбачуваною ще на етапі розроблення ФФД (очікувано залишились за межами інтересів).

## Висновки

1. Одержані результати розробки фітохімічного дизайну і фітофармакологічного дизайну, а також дослідження кореляційної залежності «дія–сума БАР» за допомогою розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, дають змогу припустити перспективність комбінованого ЛРП поліфункціональної дії, що розробляється, в комплексній терапії алергічних захворювань, що супроводжуються зниженням резистентності організму та імуностатусу.

2. Для досліджуваних комбінацій ЛРС, які входять до складу передбачуваного комбінованого ЛРП, виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, білків/амінокислот, полісахаридів і такими фармакологічними діями, як капілярозміцнювальна, протизапальна, імуностимулювальна, жовчогінна, гепатопротекторна, що поліпшує обмін речовин, сечогінна, гіпотензивна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна і потогінна.

## Список використаної літератури

1. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е Вид. Доп. 4. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – С. 256. ISBN 978-966-97390-5-6
2. Kotov S., Gontova T. Precondition to the development of the herbal medicinal product with desensitizing activity. Science and modern pharmaceutical manufacturing: VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement. Kyiv, 21 November, 2019 // Укр. мед. часопис. – 2019. – Т. 2, № 6 (134). – С. 12–13.
3. Szekalska M., Sosnowska K., Tomczykowa M., Winnicka K., Kasacka I., Tomczyk M. In vivo anti-inflammatory and antiallergic activities of cynaroside evaluated by using hydrogel formulations // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – V. 121. – P. 109681. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109681>
4. Uysal S., Ugurlu A., Zengin G. et al. Novel in vitro and in silico insights of the multi-biological activities and chemical composition of *Bidens tripartita* L. // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V. 111. – P. 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.058>
5. Čopra-Janićjevića A., Čuluma D., Vidica D. et al. Chemical composition and antioxidant activity of the endemic *Crataegus microphylla* Koch subsp. malyana K. I. Chr. & Janjić from Bosnia // Industrial Crops and Products. – 2018. – V. 113. – P. 75–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.016>
6. Пат. на корисну модель № 49161 України, МПК (2009) А61К36/00. Комбінований лікувально-профілактичний засіб седативно-гіпотензивної дії / Котов А. Г., Гудзенко О. П. – № u2009 09401; Заяв. 14.09.2009; Опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.
7. Пат. на корисну модель № 49160 України, МПК (2009) А61К36/00, А61Р13/00. Засіб для лікування та профілактики сечокам'яної хвороби // Котов А. Г., Гудзенко О. П. – № u2009 09393; Заяв. 14.09.2009; Опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.
8. Попова Н. В., Литвиненко В. І., Куцян А. С. Лікарські рослини світової флори. Енциклопед. довідник. – Харків: Діса плюс, 2016. – 540 с. ISBN 976-617-73-84-22-8
9. Стречень С. Б. Поліпрагмазія / Фармацевтична енциклопедія. – С. 889. <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/889/polipragmaziya>
10. Кобзар А. Я., Гриценко О. М., Карпенко Л. М. Вивчення кореляційної залежності між фармакологічною активністю настоїв та відварів та окремих груп біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини // Фармац. журн. – 1991. – № 2. – С. 72–76.
11. Гарна С. В., Владимірова І. М., Бурд Н. Б. та ін. Сучасна фітотерапія. Навч. посіб. – Харків: Друкарня «Мадрид», 2016. – С. 515–519.
12. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А. М. – Київ: УРЕ, 1992. – С. 543.
13. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах (ННГ). – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 453 с. ISBN 978 92 4 459772 9
14. Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C. PDR for herbal medicines. – Montvale: Medical Eco. Co, 2000. – 858 p. ISBN:1-56363-361-2
15. Barnes J., Phillipson J. D., Anderson A. Herbal Medicines. Third ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 721 p. ISBN 978 0 85369 623 0
16. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство *Asteraceae*. – Л.: Наука, 1993. – С. 76.
17. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство *Hydrangeaceae* – *Haloragaceae*. – Л.: Наука, 1987. – С. 34.
18. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Часть II. – СПб.: Мир семья-95, 1996. – С. 34.
19. Рев'яцький І. Ю., Барчук О. З. Оптимізація представлення результатів дослідження при використанні методу випадкового балансу із факторами впливу, що мають різні одиниці вимірювання // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 76–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.07>



20. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Вронська Л. В. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок // Фармац. журн. – 2017. – № 3–4. – С. 71–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3-4.17.08>

21. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с. ISBN 978-966-96478-9-4

22. Доль В. С., Мозуль В. І., Бородін Л. І., Власенко І. О. Грецькі та латинські терміни в мові медицини і фармації // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 95–100. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/308>

## References

1. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-he vyd. Dop. 4. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020. – S. 256. ISBN 978-966-97390-5-6.

2. Kotov S., Gontova T. Precondition to the development of the herbal medicinal product with desensitizing activity. Science and modern pharmaceutical manufacturing: VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, Kyiv, 21 November, 2019 // Ukr. Med. Chasopys. – 2019. – Т. 2, № 6 (134). – S. 12–13.

3. Szekalska M., Sosnowska K., Tomczykowa M., Winnicka K., Kasacka I., Tomczyk M. In vivo anti-inflammatory and antiallergic activities of cynaroside evaluated by using hydrogel formulations // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – V. 121. – P. 109681. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109681>

4. Uysal S., Ugurlu A., Zengin G. et al. Novel in vitro and in silico insights of the multi-biological activities and chemical composition of *Bidens tripartita* L. // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V. 111. – P. 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.058>

5. Čopra-Janićijević A., Čuluma D., Vidica D. et al. Chemical composition and antioxidant activity of the endemic *Crataegus microphylla* Koch subsp. malyana K. I. Chr. & Janjić from Bosnia // Industrial Crops and Products. – 2018. – V. 113. – P. 75–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.016>

6. Pat. na korysnu model № 49161 Ukrainy, MPK (2009) A61K36/00. Kombinovanyi likuvalno-profilaktychnyi zasib sedatyvno-gipotenzyvnoi dii / Kotov A. G., Gudzenko O. P. – № u2009 09401; Zaiavl. 14. 09. 2009; Opubl. 26. 04. 2010, Biul. № 8.

7. Pat. na korysnu model № 49160 Ukrainy, MPK (2009) A61 K 36/00, A61P 13/00. Zasib dlia likuvannia ta profilaktyky sechokam'ianoï khvoroby / Kotov A. G., Gudzenko O. P. – № u2009 09393; Zaiavl. 14. 09. 2009; Opubl. 26. 04. 2010, Biul. № 8.

8. Popova N. V., Lytvynenko V. I., Kucanyan A. S. Likarski roslyny svitovoi flori. Entsyklopedychnyi dovidnyk. – Kharkiv: Disa plus, 2016. – 540 s. ISBN 976-617-73-84-22-8

9. Strench S. B. Polipragmaziya / Farmaceutychna encyklopediya. – S. 889. <https://www.pharmacyclopedia.com.ua/article/889/polipragmaziya>

10. Kobzar A. Ya., Gritsenko O. M., Karpenko L. M. Vychennia koreliatsiinoï zalezhnosti mizh farmakologichnoy aktivnistyu nastoiv ta vidvariv ta okremykh grup biologichno aktivnykh spoluk z likarskoi roslynnoi syrovyny // Farmats. zhurn. – 1991. – № 2. – S. 72–76.

11. Garna S. V., Vladymyrova I. M., Burd N. B. ta in. Suchasna fitoterapia. Navch. posib. – Kharkiv: Drukarnia «Madryd», 2016. – S. 515–519.

12. Likarski roslyny: Entsyklopedychnyi dovidnyk / Vidp. red. Grodzinskii A. M. – Kyiv: URE, 1992. – S. 543.

13. Monografii VOZ o lekarstvennykh rastenniakh, shyroko ispolzuemykh v novykh nezavisimykh gosudarstvakh (NNG). – Zheneva: Vsemirnaia orzanizatsia zdavoohranenia, 2010. – 453 s. ISBN 978 92 4 459772 9

14. Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C. PDR for herbal medicines. – Montvale: Medical Eco. Co, 2000. – 858 p. ISBN:1-56363-361-2

15. Barnes J., Phillipson J. D., Anderson A. Herbal Medicines. Third ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 721 p. ISBN 978 0 85369 623 0

16. Rastitelnye resursy SSSR. Tsvetkovyie rastenia, ih himicheskii sostav, ispolzovanie. Semeystvo *Asteraceae*. – L.: Nauka, 1993. – S. 76.

17. Rastitelnye resursy SSSR: Tsvetkovyie rastenia, ikh khimicheskii sostav, ispolzovanie. Semeystva *Hydrangeaceae* – *Haloragaceae*. – L.: Nauka, 1987. – S. 34.

18. Rastitelnye resursy Rosii i sopredelnykh gosudarstv: Chast II. – SPb.: Mir semia 95, 1996. – S. 34.

19. Revyatskyi I., Barchuk O. Presentation optimization of research results using the accidental balance method and influence factors that have different equivalents of measurement // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – S. 76–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.07>

20. Shostak T. A., Kalyniuk T. G., Vronska L. V. Identification and quantitative determination of the flavonoids of the complex dense extract of st. john's wort herb and pot marigold flowers // Farmats. zhurn. – 2017. – № 3–4. – S. 71–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3-4.17.08>

21. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – Т. 3. – 732 с. ISBN 978-966-96478-9-4

22. Dolya V. S., Mosul V. I., Borodin L. I., Vlasenko I. O. Greek and latin terms in medicine and pharmacy languages // Farmats. zhurn. – 2014. – № 2. – S. 95–100. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/308>

Надійшла до редакції 23 червня 2021 р.  
Прийнято до друку 25 серпня 2021 р.

С. А. Котов <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),  
Т. М. Гонтова <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
А. Г. Котов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)

<sup>1</sup> *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

<sup>2</sup> *Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків*

#### АСПЕКТИ ПРОЕКТУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЇ НА

#### ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

**Ключові слова:** череди трава, нагідок квітки, глоду листя і квітки, фітохімічний дизайн, фітофармакологічний дизайн, коефіцієнт кореляції Спірмена

#### АН О Т А Ц І Я

Комбіновані рослинні лікарські засоби для лікування і профілактики алергічних захворювань – перспективні замітники «класичних» препаратів блокаторів Н-1 гістамінових рецепторів 1-го і 2-го покоління. Для науково обгрунтованого проектування цих препаратів достатньо ефективно використовують літературно-логічні методи, а саме фітофармакологічний дизайн препарату і фітохімічний дизайн препарату.

Мета роботи – пошук шляхів науково обгрунтованого проектування за допомогою літературно-логічних і статистичних методів аналізу комбінованого засобу поліфункціональної дії на основі череди трироздільної, що нормалізує функціонування систем захисту організму, підвищує неспецифічну резистентність, нормалізує імунний статус.

Дизайн препарату виконано з використанням даних літератури для фітофармакологічного дизайну і експериментально-літературних даних для фітохімічного дизайну препарату. Статистичний метод обробки – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Розглянуто аспекти проектування комбінованого лікарського рослинного препарату за допомогою системно-порівняльного аналізу інформації та обробки її методом визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Під час розроблення фітохімічного дизайну препарату різних комбінацій лікарської рослинної сировини було використано відомості про вміст у лікарській рослинній сировині таких біологічно активних речовин як флавоноїди, оксикоричні кислоти, поліфеноли, трітерпени, білки/амінокислоти, полісахариди. Під час розроблення фітофармакологічного дизайну визначено спектри фармакологічної активності і надана їх кількісна оцінка за системою балів для кожної з рослин комбінованого засобу. Дані фітохімічного та фітофармакологічного дизайну було введено до матриці розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена залежності «дія–сума біологічно активних речовин». У результаті з'ясовано, що для досліджуваних комбінацій лікарської рослинної сировини виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність ( $r$  від 0,924 до 0,997) між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, трітерпенів, білків/амінокислот, полісахаридів і такою фармакологічною дією як капіляррозміцнювальна, проти-запальна, імуностимулювальна, жовчогінна, гепатопротекторна, що поліпшує обмін речовин, сечогінна, гіпотензивна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна.

Отримані результати розробки фітохімічного і фітофармакологічного дизайну, а також дослідження кореляційної залежності «дія–сума біологічно активних речовин» за допомогою розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена дають змогу припустити перспективність комбінованого рослинного лікарського засобу поліфункціональної дії, що розробляється, в комплексній терапії алергічних захворювань.

С. А. Котов <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),  
Т. Н. Гонтовая <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
А. Г. Котов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)

<sup>1</sup> *Національний фармацевтичний університет, г. Харків*

<sup>2</sup> *Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харків*

#### АСПЕКТЫ ПРОЕКТИРОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА

#### ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Ключевые слова:** череды трава, календулы цветки, боярышника листья и цветки, фитохимический дизайн, фитофармакологический дизайн, коэффициент корреляции Спирмена

#### АН Н О Т А Ц И Я

Комбинированные растительные лекарственные средства для лечения и профилактики аллергических заболеваний – перспективные заменители «классических» препаратов блокаторов Н-1 рецепторов 1-го и 2-го поколения. Для научно обоснованного проектирования этих препаратов достаточно эффективно используют литературно-логические методы, а именно фитофармакологический дизайн препарата и фитохимический дизайн препарата.

Цель работы – поиск путей научно обоснованного проектирования с помощью литературно-логических и статистических методов анализа комбинированного средства полифункционального действия на основе череды трехраздельной, которое нормализует функционирование систем защиты организма, повышает неспецифическую резистентность, нормализует иммунный статус.

Дизайн препарата выполнен с использованием данных литературы для фитофармакологического дизайна и экспериментально-литературных данных для фитохимического дизайна. Статистический метод обработки – был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Рассмотрены аспекты проектирования комбинированного лекарственного растительного препарата с помощью системно-сравнительного анализа информации и обработки ее методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При разработке фитохимического дизайна различных комбинаций лекарственного растительного сырья были использованы сведения о содержании в растительном лекарственном сырье таких биологически активных веществ как флавоноиды, оксикоричные кислоты, полифенолы, тритерпены, белки/аминокислоты, полисахариды. При разработке фитотерапевтического дизайна определены спектры фармакологической активности и дана им количественная оценка по системе баллов для каждого из растений комбинированного средства. Данные фитохимического и фитотерапевтического дизайна были введены в матрицу расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена зависимости «действие–сумма биологически активных веществ». В результате установлено, что для исследуемых комбинаций лекарственного растительного сырья обнаружена сильная, прямая и статистически значимая корреляционная зависимость ( $\rho$  от 0,924 до 0,997) между содержанием оксикоричных кислот, полифенолов, тритерпенов, белков/аминокислот, полисахаридов и таким фармакологическим действием как капилляроукрепляющее, противовоспалительное, иммуностимулирующее, желчегонное, гепатопротекторное, улучшающее обмен веществ, мочегонное, гипотензивное, седативное, общеукрепляющее, десенсибилизирующее, противозудное, репаративное.

Полученные результаты разработки фитохимического и фитотерапевтического дизайна, а также исследования корреляционной зависимости «действие–сумма биологически активных веществ» с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволяют предположить перспективность разрабатываемого комбинированного растительного лекарственного средства полифункционального действия в комплексной терапии аллергических заболеваний.

S. A. Kotov <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),

T. M. Gontova <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),

A. G. Kotov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>2</sup> State Enterprise «Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines», Kharkiv

#### DESIGN ASPECTS OF THE COMBINED MEDICINAL PRODUCT WITH MULTIFUNCTIONAL ACTION BASED ON HERBAL DRUGS

**Key words:** bur-marigold herb, calendula flowers, hawthorn leaf and flowers, phytochemical design, phytopharmacological design, Spearman's coefficient of correlation

#### A B S T R A C T

Combined herbal medicines for the treatment and prevention of allergic diseases are perspective substitutes for the «classic» drugs of H-1 receptor blockers of the 1st and 2nd generation. Literary-logical methods are quite effectively used for scientifically justified design of these drugs, namely phytopharmacological drug design (PPD) and phytochemical drug design (PCD).

The aim of the work – the search for ways of the scientifically justified design of a combined multifunctional medicine based on the bur-marigold, which normalizes the functioning of the body's defence systems, increases the body's nonspecific resistance, normalizes the immune status using literary-logical and statistical methods of analysis.

The design of the preparation was carried out using literature data for PPD and experimental and literature data for PCD. Statistical processing method – Spearman's rank correlation coefficient was used.

Design aspects of the combined herbal medicine, which includes a bur-marigold herb, calendula flowers, hawthorn leaves and flowers were considered using of a system-comparative analysis of information and its processing by the method of the Spearman's rank correlation coefficient determination. When PCD development of various combinations of herbal drugs, information about the content of such biologically active substances (BAS) as flavonoids, oxycinnamic acids, polyphenols, triterpenes, proteins/amino acids, polysaccharides was used. When PPD development the spectra of pharmacological activity were determined and a quantitative assessment to them in the system of marks for each of the herbal drug of the combined medicine was given. The PCD and PPD data into the matrix for calculating the Spearman rank correlation coefficient of the «action–sum of BAS» was entered. As a result, a strong, direct and statistically significant correlation relation ( $\rho$  from 0.924 to 0.997) between the content of oxycinnamic acids, polyphenols, triterpenes, proteins/amino acids, polysaccharides and such pharmacological actions as capillary-strengthening, anti-inflammatory, immunostimulating; choleric, hepatoprotective, improving metabolism; diuretic, hypotensive, sedative, tonic, desensitizing, antipruritic, reparative for the studied herbal combinations was found.

The obtained results of the PCD and PPD development as well as the study of the correlation «action–sum of BAS» by calculating the Spearman's rank correlation coefficient, this suggests the developed combined herbal medicinal product with multifunctional action is perspective in the complex therapy of allergic diseases accompanied by a decrease in the body's resistance and immunostatus.

*Електронна адреса для листування з авторами: [drsnuff@gmail.com](mailto:drsnuff@gmail.com)  
(Котов С. А.)*

В. С. МИРГОРОД (<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>),

Н. І. ФІЛІМОНОВА (<https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>), д-р мед. наук, проф.,

О. Г. БАШУРА (<https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>), д-р фарм. наук, проф.,

С. Г. БОБРО (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>), канд. фарм. наук, доцент

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## **ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ФІТОГЕЛЮ НА ЗДАТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО БІОПЛІВКУВТВОРЕННЯ**

**Ключові слова:** біоплівки, екстракт листя горіха сухий, екстракт кропиви сухий, екстракт чабрецю сухий, гель

V. S. MYRHOROD (<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>),

N. I. FILIMONOVA (<https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>),

O. G. BASHURA (<https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>),

S. G. BOBRO (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## **STUDY OF THE EFFECT OF DERMATOLOGICAL PHYTOGEL ON THE ABILITY OF MICROORGANISMS TO FORM A BIOFILM**

**Key words:** biofilms, dry Walnut leaf extract, dry nettle extract, dry thyme extract, gel

Мікробіом шкіри людини відіграє важливу роль як для здоров'я, так і для захворювання. Як інтерфейс із навколишнім середовищем, шкіра є складною екосистемою, колонізованою багатьма мікроорганізмами, які співіснують у встановленому балансі. Шкірний мікробіом пригнічує колонізацію патогенів і є вирішальним компонентом для функції епідермального бар'єру. Мікробна біоплівка – мікробне патогенне угруповання, що характеризується клітинами, прикріпленими до поверхні або одна до одної, замкненими в матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин. Плівка включає зазвичай 15–20% бактеріальної маси, що міцно прикріпилася до тієї чи іншої поверхні, і 80–85% захисного матриксу, який знижує ступінь впливу антибіотиків і антисептиків на мікрокультури в десятки, сотні і навіть тисячі разів [1, 2].

Бактерії пристосовуються до життя на поверхнях шляхом індукції ряду метаболічних змін, включаючи вироблення позаклітинної речовини для утримання бактеріальних спільнот та регуляцію певних генів. У цьому стані вони утворюють мережі, які забезпечують багатоклітинні функції, що в цілому призводить до диференціації та існування, що називається біоплівкою. Бактеріальні біоплівки надають вигідні механізми виживання членам спільноти, які зумовлюють вірулентність, патогенез захворювань або стійкість збудників до антибіотиків [3, 4]. Науковці впродовж десятиліть висвітлювали складні молекулярні механізми, важливі для шкірних захворювань асоціації *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. acnes*, *Malassezia* spp. та інші як основних патогенних збудників шкірних захворювань [1]. Класичні мікробіологічні та дерматологічні дослідження вказують на асоціацію *P. acnes* та *Acne vulgaris*, *S. aureus* за atopічного дерматиту (АД). Окрім того, мікроби асоційовані зі шкірою, вивчали з огляду на їх здатність до утворення біоплівки [1, 5]. Відповідно, у хворих на АД зменшення різноманітності мікробіомів корелює з тяжкістю захворювання та посиленням колонізації патогенними бактеріями, такими як *S. aureus* [6, 7, 8].

В окремому дослідженні біоплівки *S. aureus* візуалізували на роговому шарі хворих на АД за допомогою скануючого електронного мікроскопа [9, 10]. Ці результати вказують на біоплілкову спрямованість фактора зовнішнього середовища *S. aureus* у виникненні та прогресуванні АД. Група дерматологів стверджують, що АД починається зі закупорки екринних проток слизом, що, безсумнівно, може бути позаклітинними полісахаридами, які, як відомо, існують у мікробних біоплівках. Наявність

штамів *S. aureus*, що продукують біоплівку, на шкірі та в протоках може виявитися визначальним фактором тяжкості захворювання, так як нещодавно встановлено вплив біоплівки на секрецію цитокінів кератиноцитів, які спричинюють диференціацію та апоптоз кератиноцитів [5, 7, 11]. Недавні дослідження показують важливу роль біоплівки в патогенезі численних дерматологічних захворювань, включаючи АД. Хронічне вироблення запальних цитокінів у шкірі людей з АД збігається з надмірною колонізацією *S. aureus* і формуванням біоплівки за рахунок інших мікробних агентів, порушуючи склад здорового шкірного мікріобіому. Тісний взаємозв'язок між мікробною біоплівкою, що колонізує поверхню шкіри, і негативними наслідками для здоров'я людини робить мікріобіом шкіри об'єктом терапевтичного впливу у разі дерматологічних патогенних процесів [12, 13].

Таким чином, дослідження із вивчення впливу фітогелю на здатність мікроорганізмів до біоплівкоутворення, який перебуває на етапі наукового обґрунтування складу, є актуальним. На кафедрі косметології і ароматології Національного фармацевтичного університету виконується наукова робота із розроблення складу гелю із фітокомплексом для лікування дерматологічних захворювань. На підставі даних джерел літератури як діючі речовини обрано сухі екстракти лікарських рослин, а саме листя горіху волоського (*Juglans regia* L.), кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.) та трави чабрецю (*Thymus vulgaris* L.) [14, 15, 16]. У роботі використовували стандартизовані сухі екстракти виробництва ТОВ «Науково-виробнича компанія «Віларус» (Україна): горіха листя екстракт сухий – вміст суми танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 2,89%; кропиви екстракт сухий – вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину – 2,04%; чабрецю екстракт сухий – вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину 3,23%. Поєднання різних біологічно активних речовин у одній лікарській формі сприятиме комплексному впливу на патологічні процеси при запальних захворюваннях шкіри. Флавоноїди та гідроксикоричні кислоти мають широкий терапевтичний потенціал як потужні протизапальні, антиоксидантні та антибактеріальні засоби у лікуванні дерматологічних захворювань. Таніни пригнічують ріст бактерій, використовуючи різні механізми дії, включаючи хелатування заліза, пригнічення синтезу клітинної стінки, порушення клітинної мембрани [17, 18, 19].

**Метою** цієї роботи є вивчення впливу дерматологічного фітогелю на здатність мікроорганізмів до біоплівкоутворення.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами досліджень із вивчення впливу на здатність мікроорганізмів до біоплівкоутворення були зразки гелю, склад яких відрізнявся вмістом сухого екстракту та відповідно групою біологічно активних речовин, а також їх кількісним вмістом. Склад досліджуваних зразків наведено у табл. 1. Гель готували на основі карбомеру Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF.

Т а б л и ц я 1

Склад досліджуваних зразків фітогелю

Компоненти фітокомплексу	Склад, мг/100 г гелю					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
	однокомпонентний гель			комбінований гель		
Горіха листя екстракту сухого з сумою танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину	30	–	–	30	60	90
Кропиви екстракту сухого з сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину	–	20	–	20	40	60
Чабрецю екстракту сухого з сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину	–	–	35	35	70	105

Під час проведення експериментальних досліджень керувалися загальноприйнятими методичними рекомендаціями з мікробіологічних досліджень [20, 21]. Для вивчення здатності штамів до утворення біоплівки чисті культури референс-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* засівали на живильний агар та інкубували в термостаті 24 год при 37 °С (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) і 25 °С (*C. albicans*). Змив з агарової культури здійснювали додаванням 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і доводили до стандарту мутності з урахуванням кількості  $10^9$  м. т./см<sup>3</sup>.

Біоплівки формували в пластикових чашках діаметром 90 мм, на дно яких було вміщено стерильне покривне скло. 18-годинну культуру штамів, розведену 1:100, вносили по 9 мл таким чином, щоб суспензія рівномірно розподілялася на дні чашки. Для визначення контрольних показників у кілька чашок вносили стерильне живильне середовище. Чашки вміщували в термостат при 37 °С на 24 год. На наступний день вміст чашок обережно відбирали, щоб не зруйнувати сформовану біоплівку, вносили по 9 мл дистильованої води і по 0,9 мл 1%-го спиртового розчину генціанвіолета, залишали за кімнатної температури на 45 хв. Після цього розчин обережно відбирали, тричі промивали чашки дистильованою водою і підсушували покривне скло. В отриманій рідині вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі (КФК-3-«ЗОМЗ», Росія) за довжини хвилі 545 нм.

Здатність препаратів попереджати утворення і руйнувати біоплівки вивчали в пластикових чашках Петрі діаметром 90 мм, на дно яких було вміщено стерильне покривне скло. 18-годинну культуру кожного з тест-штамів, розведену 1:10, вносили по 9 мл таким чином, щоб суспензія рівномірно розподілялася на дні чашки.

Для визначення дії мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) тест-зразків фітогелю на біоплівки (здатність попереджати утворення) препарат вносили в лунки на 1-шу добу в концентрації 10 мг/мл й титрували. Інкубацію чашок виконували при 37 °С та 25 °С упродовж 24 год. Для визначення контрольних показників у кілька чашок вносили стерильне живильне середовище. Чашки вміщували в термостат при 25 °С та 37 °С на 24 год. На наступний день утримання чашок обережно відбирали, щоб не зруйнувати біоплівку, що сформувалася, вносили по 9 мл дистильованої води та по 0,9 мл 1%-го спиртового розчину генціанвіолету, залишали за кімнатної температури на 45 хв і вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі за довжини хвилі 545 нм.

Для визначення дії МІК препаратів на біоплівки (руйнування) препарат вносили в лунки на 2-гу добу в концентрації 10 мг/мл й титрували. Інкубацію чашок виконували при 37 °С упродовж 24 год. Для визначення контрольних показників у кілька чашок вносили стерильне живильне середовище. Чашки вміщували в термостат при 37 °С на 24 год. На наступний день утримання чашок обережно відбирали, щоб не зруйнувати сформовану біоплівку, вносили по 9 мл дистильованої води і по 0,9 мл 1%-го спиртового розчину генціанвіолета, залишали за кімнатної температури на 45 хв і вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі за довжини хвилі 545 нм.

Цифрові дані обробляли за допомогою коефіцієнта Стьюдента–Фішера.

### **Результати дослідження та обговорення**

Встановлено, що розвиток багатьох хронічних інфекцій, у т. ч. захворювань шкіри, зумовлений бактеріями, що ростуть у вигляді біоплівки. Під час вивчення біоплівки ран встановлено, що біоплівки присутні у 60% зразків із хронічних ран та лише у 6% зразків із гострих ран. Проблема подолання здатності до біоплівкоутворення бактеріями, що призводять до гнійно-запальних захворювань, становить одну з актуальних задач сучасної антимікробної терапії. Серед перспективних способів вирішення цієї проблеми є пошук антимікробних препаратів, що здатні як знижувати/блокувати

вірулентність бактерій, так й бути здатними попереджати формування біоплівки чи забезпечувати їх руйнування. Саме з цією метою було досліджено зразки дерматологічного фітогелю.

Результати досліджень вивчення впливу дерматологічного фітогелю на здатність мікроорганізмів до біоплівкоутворення наведені у табл. 2, 3, 4 та 5.

У процентному співвідношенні, при внесенні тест-зразків фітогелю в концентрації 10,0 мг/мл уповільнення формування біоплівки було достовірним ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. Здатність до інгібування формування біоплівки показали всі тест-зразки. Рівень антибіоплівкоутворюючої активності досліджуваних зразків коливався в межах від 20,7 до 13,7% відповідно до референс-культур мікроорганізмів. Найбільшу антибіоплівкоутворюючу активність було зареєстровано у комбінованого гелю з фітокомплексом № 4 і становила відповідно до *S. aureus* – 19,7%, *E. coli* – 20,1%, *P. aeruginosa* – 20,6% та *C. albicans* – 20,7%. Зразки фітогелю № 8 та № 9 також спричинювали уповільнення формування біоплівки, але в менших достовірних значеннях, що становили відповідно до *S. aureus* – 17,5% та 16,9% відповідно, *E. coli* – 16,4% та 17,3%, *P. aeruginosa* – 16,6% та 15,0% та *C. albicans* – 15,7% та 15,9%.

Під час вивчення впливу фітогелю на руйнування біоплівки (2-га доба) було встановлено, що внесення тест-зразків у чашки Петрі зі сформованими біоплівками супроводжувалося зміною коефіцієнта пропускання світла, що вказувало на руйнування біоплівки.

Т а б л и ц я 2

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища за впливу тест-зразків фітогелю на бактеріальні біоплівки *S. aureus* (од. оц.,  $M \pm m$ )**

Контроль	Тест-зразки фітогелю, мг/мл					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
<i>Через 1 добу</i>						
74,1 ± 0,29	86,6 ± 0,07***	86,5 ± 0,07***	86,7 ± 0,56***	92,3 ± 0,07***	89,8 ± 0,07***	89,2 ± 0,09***
<i>Через 2 доби</i>						
49,0 ± 0,28	55,6 ± 0,05***	55,4 ± 0,06***	51,0 ± 0,03**	68,2 ± 0,75***	63,0 ± 0,16***	58,8 ± 0,39***

П р и м і т к а:  $n = 6$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Т а б л и ц я 3

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища за впливу тест-зразків фітогелю на бактеріальні біоплівки *E. coli* (од. оц.,  $M \pm m$ )**

Контроль	Тест-зразки фітогелю, мг/мл					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
<i>Через 1 добу</i>						
74,1 ± 0,13	87,3 ± 0,06***	86,8 ± 0,08***	86,9 ± 0,65***	93,4 ± 0,07***	88,6 ± 0,07***	89,6 ± 0,09***
<i>Через 2 доби</i>						
49,0 ± 0,25	54,8 ± 0,04***	55,4 ± 0,07***	51,3 ± 0,05**	68,2 ± 0,75***	63,1 ± 0,16***	58,8 ± 0,39***

П р и м і т к а:  $n = 6$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Т а б л и ц я 4

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища за впливу тест-зразків фітогелю на бактеріальні біоплівки *P. aeruginosa* (од. оц.,  $M \pm m$ )**

Контроль	Тест-зразки фітогелю, мг/мл					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
<i>Через 1 добу</i>						
74,1 ± 0,29	86,2 ± 0,04***	86,6 ± 0,09***	86,9 ± 0,06***	93,3 ± 0,07***	88,8 ± 0,08***	87,2 ± 0,07***
<i>Через 2 доби</i>						
49,0 ± 0,28	54,6 ± 0,06***	57,2 ± 0,07***	53,0 ± 0,04**	68,7 ± 0,75***	67,0 ± 0,19***	57,2 ± 0,42***

П р и м і т к а:  $n = 6$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контролем.

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища за впливу тест-зразків фітогелю на бактеріальні біоплівки *S. albicans* (од. оц.,  $M \pm m$ )**

Контроль	Тест-зразки фітогелю, мг/мл					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Через 1 добу						
74,1 ± 0,29	93,5 ± 0,08***	87,9 ± 0,09***	88,1 ± 0,05***	87,1 ± 0,06***	85,9 ± 0,09***	87,3 ± 0,54***
Через 2 доби						
49,0 ± 0,28	67,9 ± 0,65***	63,0 ± 0,16***	58,7 ± 0,41***	55,4 ± 0,06***	54,4 ± 0,06***	51,2 ± 0,03**

Примітка:  $n = 6$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Таким чином, додавання фітогелю до культур *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* достовірно ( $p < 0,001$ ) впливає на уповільнення формування біоплівок у досліджених концентраціях. Найвираженішу здатність до руйнування біоплівок культур тест-штамів, задіяних в експерименті, виявлено у зразка фітогелю № 4 і вона становила відповідно до *S. aureus* 28,2%, *E. coli* 28,2%, *P. aeruginosa* 28,7% та *C. albicans* 27,8% достовірно ( $p < 0,001$ ).

### В и с н о в к и

1. Дослідження здатності окремих рослинних компонентів зразків фітогелю № 1, № 2, № 3 та зразків комбінованого фітогелю № 4, № 5 та № 6 впливати на біоплівкоутворення показало, що найвираженіші властивості щодо уповільнення формування біоплівок зареєстровано у зразка гелю із фітокомплексом № 4 і становило 19,7–20,7% відповідно до *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*. Ефективність попереджати утворення біоплівок тест-культур зразками гелю із фітокомплексом № 5 та № 6 була в 1,22 та 1,24 раза нижчою порівняно зі зразком № 4.

2. Активність зразка гелю із фітокомплексом № 4 була в 1,3–1,4 раза вищою за активність однокомпонентних зразків гелю № 1, № 2 та № 3.

3. Під час визначення здатності досліджуваних тест-зразків до руйнування біоплівок встановлено, що зразок гелю із фітокомплексом № 4 виявив найбільшу активність, яка перевищувала зазначені властивості зразків № 5 та № 6 у середньому в 1,2 та 1,8 раза. Однокомпонентні зразки гелю № 1, № 2 та № 3 поступалися рівнем активності до руйнування біоплівок *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*.

4. Виконані дослідження доводять доцільність подальшого вивчення комбінованого гелю з фітокомплексом № 4 зі вмістом горіха листя екстракту сухого з сумою танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 30 мг/100 г гелю, кропиви екстракту сухого з сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину 20 мг/100 г гелю, чабрецю екстракту сухого з сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину 35 мг/100 г гелю.

### С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Brandwein M., Steinberg D., Meshner S. Microbial biofilms and the human skin microbiome // NPJ biofilms and microbiomes. – 2016. – N 3. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0004-z>
2. Мансурова Г. Ш., Мальцев С. В. «Що таке біоплівка?» // MedicalNature. – 2013. – № 1. – С. 86–89.
3. Di Domenico E. G., Cavallo I., Capitanio B. et al. Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis // Microorganisms. – 2019. – N 7 (9). – P. 301–322. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090301>
4. Вринчану Н. О., Бухтіарова Т. А. Проблема резистентності мікроорганізмів – виклик людству // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 57–71. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.07>
5. Belizário J. E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches // Frontiers in microbiol. – 2015. – N 6. – P. 1050–1066. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>
6. Paller A. S., Kong H. H., Seed P. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019. – N 143 (1). – P. 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
7. Allen H. B., Vaze N. D., Choi C. et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis // JAMA Dermatol. – 2014. – N 150 (3). – P. 260–265. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8627>



8. Akiyama H., Hamada T., Huh W. K. et al. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and pemphigus foliaceus // *The British J. Dermatol.* – 2003. – N 148 (3). – P. 526–532. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05162.x>

9. Katsuyama M., Ichikawa H., Ogawa S., Ikezawa Z. A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. – N 38. – P. 197–205.

10. Гостєв В. В., Сидоренко С. В. Бактеріальні біоплівки і інфекції // *Журн. інфектології.* – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 4–15.

11. Gonzalez T., Biagini Myers J. M., Herr A. B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis // *Current allergy and asthma reports.* – 2017. – N 17 (12). – P. 81–92. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0750-x>

12. *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy* / Ed. J. L. Pace et al. – Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006. – 495 p.

13. Donlan R. M., Costerton J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2002. – V. 15, N 2. – P. 167–193.

14. Pereira J. A., Oliveira I., Sousa A. et al. Walnut (*Juglans regia* L.) leaves: phenolic compounds, antibacterial activity and antioxidant potential of different cultivars. // *Food Chem. Toxicol.* – 2007. – N 45 (11). – P. 2287–2295. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.06.004>.

15. Dhouibi R., Affes H., Ben Salem M. et al. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits // *Biophys. Mol. Biol.* – 2020. – N 150. – P. 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008>

16. Taghouti M., Martins-Gomes C., Félix L. M. et al. Polyphenol composition and biological activity of *Thymus citriodorus* and *Thymus vulgaris*: Comparison with endemic Iberian *Thymus* species // *Food Chem.* – 2020. – N 30 (331). – P. 127362. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127362>

17. Farha A. K., Yang Q.-Q., Kim G. et al. Tannins as an alternative to antibiotics // *Food Biosci.* – 2020. – N 38. – P. 100751. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100751>

18. Contardi M., Lenzuni M., Fiorentini F. et al. Hydroxycinnamic Acids and Derivatives Formulations for Skin Damages and Disorders: A Review // *Pharmaceutics.* – 2021. – N 13 (7). – P. 999. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070999>

19. Dias M. C., Pinto D. C. G. A., Silva A. M. S. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity // *Molecules.* – 2021. – N 26. – P. 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>

20. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Метод. реком. МОЗ України / Ю. Л. Волянська, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.

21. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Вид. дім «Авіцена», 2001. – 527 с.

## References

1. Brandwein M., Steinberg D., Meshner S. Microbial biofilms and the human skin microbiome // *NPJ biofilms and microbiomes.* – 2016. – N 3. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0004-z>

2. Mansurova H. Sh., Maltsev S. V. «Shcho take bioplivka?» // *MedicalNature.* – 2013. – № 1. – S. 86–89.

3. Di Domenico E. G., Cavallo I., Capitano B. et al. *Staphylococcus aureus* and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis // *Microorganisms.* – 2019. – N 7 (9). – P. 301–322. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090301>

4. Vrynchanu N. O., Bukhtiarova T. A. Problema rezystentnosti mikroorhanizmiv – vyklyk liudstvu // *Farmats. zhurn.* – 2021. – Т. 76, № 1. – S. 57–71. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.07>

5. Belizário J. E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches // *Frontiers in microbiol.* – 2015. – N 6. – P. 1050–1066. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>

6. Paller A. S., Kong H. H., Seed P. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – N 143 (1). – P. 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>

7. Allen H. B., Vaze N. D., Choi C. et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis // *JAMA Dermatol.* – 2014. – N 150 (3). – P. 260–265. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8627>

8. Akiyama H., Hamada T., Huh W. K. et al. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and pemphigus foliaceus // *The British J. Dermatol.* – 2003. – N 148 (3). – P. 526–532. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05162.x>

9. Katsuyama M., Ichikawa H., Ogawa S., Ikezawa Z. A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. – N 38. – P. 197–205.

10. Hostiev V. V., Sydorenko S. V. Bakterialni bioplivky i infektsii // *Zhurn. infektolohii.* – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 4–15.

11. Gonzalez T., Biagini Myers J. M., Herr A. B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis // *Current allergy and asthma reports.* – 2017. – N 17 (12). – P. 81–92. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0750-x>

12. *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy* / Ed. J. L. Pace et al. – Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006. – 495 p.

13. Donlan R. M., Costerton J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – V. 15, N 2. – P. 167–193.
14. Pereira J. A., Oliveira I., Sousa A. et al. Walnut (*Juglans regia* L.) leaves: phenolic compounds, antibacterial activity and antioxidant potential of different cultivars. // Food Chem. Toxicol. – 2007. – N 45 (11). – P. 2287–2295. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.06.004>.
15. Dhouibi R., Affes H., Ben Salem M. et al. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits // Biophys. Mol. Biol. – 2020. – N 150. – P. 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008>
16. Taghouti M., Martins-Gomes C., Félix L. M. et al. Polyphenol composition and biological activity of *Thymus citriodorus* and *Thymus vulgaris*: Comparison with endemic Iberian *Thymus* species // Food Chem. – 2020. – N 30 (331). – P. 127362. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127362>
17. Farha A. K., Yang Q.-Q., Kim G. et al. Tannins as an alternative to antibiotics // Food Biosci. – 2020. – N 38. – P. 100751. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100751>
18. Contardi M., Lenzuni M., Fiorentini F. et al. Hydroxycinnamic Acids and Derivatives Formulations for Skin Damages and Disorders: A Review // Pharmaceutics. – 2021. – N 13 (7). – P. 999. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070999>
19. Dias M. C., Pinto D. C. G. A., Silva A. M. S. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity // Molecules. – 2021. – N 26. – P. 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
20. Vychennia spetsifichnoi aktivnosti protimikrobnikh likarskikh zasobiv. Metod. rekom. MOZ Ukrainy / Yu. L. Volianska, I. S. Hrytsenko, V. P. Shyrobokov ta in.; DFTs MOZ Ukrainy. – K., 2004. – 38 s.
21. Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv (metod. rekomendatsii) / Za red. O. V. Stefanova. – K.: Vyd. dim «Avitsena», 2001. – 527 s.

Надійшла до редакції 1 вересня 2021 р.  
Прийнято до друку 20 вересня 2021 р.

В. С. Миргород (<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>),  
Н. І. Філімонова (<https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>),  
О. Г. Башура (<https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>),  
С. Г. Бобро (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ФІТОГЕЛЮ НА ЗДАТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ

**Ключові слова:** біоплівки, екстракт листя горіха сухий, екстракт кропиви сухий, екстракт чабрецю сухий, гель

### А Н О Т А Ц І Я

Розвиток багатьох хронічних інфекцій, зокрема захворювань шкіри, спричинено бактеріями, що ростуть у вигляді біоплівок. Бактеріальні біоплівки надають вигідні механізми виживання, які зумовлюють вірулентність, патогенез захворювань або стійкість збудників до антибіотиків. Велика кількість досліджень вказує на важливу роль біоплівки в патогенезі дерматологічних захворювань, включаючи atopічний дерматит. Тісний взаємозв'язок між мікробною біоплівкою, що колонізує поверхню шкіри, і негативними наслідками для здоров'я людини робить мікробіом шкіри об'єктом терапевтичного впливу у разі дерматологічних патогенних процесів.

Метою роботи є вивчення впливу дерматологічного фітогелю на здатність мікроорганізмів до біоплівкоутворення.

Об'єктами досліджень були зразки гелю зі вмістом горіха листя екстракту сухого з сумою танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 30 мг/100 г гелю, кропиви екстракту сухого з сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину 20 мг/100 г гелю, чабрецю екстракту сухого з сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину 35 мг/100 г гелю як монокомпонентні, так і комбіновані.

Дослідження здатності окремих рослинних компонентів зразків фітогелю № 1, № 2, № 3 та зразків комбінованого фітогелю № 4, № 5 та № 6 впливати на біоплівкоутворення показало, що найвираженіші властивості щодо уповільнення формування біоплівок зареєстровано у зразка гелю із фітокомплексом № 4, які становили 19,7–20,7% відповідно до *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*. Активність зразка гелю із фітокомплексом № 4 була в 1,3–1,4 раза вищою за активність однокомпонентних зразків гелю № 1, № 2 та № 3. Під час визначення здатності досліджуваних тест-зразків до руйнування біоплівок встановлено, що зразок гелю із фітокомплексом № 4 виявив найбільшу активність, яка перевищувала зазначені властивості зразків № 5 та № 6 в середньому в 1,2 та 1,8 раза. Однокомпонентні зразки гелю № 1, № 2 та № 3 поступалися рівнем активності до руйнування біоплівок *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*.

Виконані дослідження доводять доцільність подальшого вивчення комбінованого гелю з фітокомплексом № 4 зі вмістом горіха листя екстракту сухого з сумою танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 30 мг/100 г гелю, кропиви екстракту сухого з сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину 20 мг/100 г гелю, чабрецю екстракту сухого з сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину 35 мг/100 г гелю.

В. С. Миргород (<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>),  
Н. И. Филимонова (<https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>),  
А. Г. Башура (<https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>),  
С. Г. Бобро (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФИТОГЕЛЯ НА СПОСОБНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЮ

**Ключевые слова:** биопленки, экстракт листьев ореха сухой, экстракт крапивы сухой, экстракт чабреца сухой, гель

### А Н О Т А Ц И Я

Развитие многих хронических инфекций, в т. ч. заболеваний кожи, вызваны бактериями, растущими в виде биопленок. Бактериальные биопленки предоставляют выгодные механизмы выживания, которые обуславливают вирулентность, патогенез заболеваний или устойчивость возбудителей к антибиотикам. Большое количество исследований указывает на важную роль биопленки в патогенезе дерматологических заболеваний, включая атопический дерматит. Тесная взаимосвязь между микробной биопленкой, которая колонизирует поверхность кожи, и негативными последствиями для здоровья человека делает микробиом кожи объектом терапевтического воздействия при дерматологических патогенных процессах.

Целью работы является изучение влияния дерматологического фитогеля на способность микроорганизмов к биопленкообразованию.

Объектами исследований были образцы геля с содержанием ореха листьев экстракта сухого с суммой танинов в пересчете на галловую кислоту и сухое вещество 30 мг/100 г геля, крапивы экстракта сухого с суммой гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту и сухое вещество 20 мг/100 г геля, чабреца экстракта сухого с суммой флавоноидов в пересчете на рутин и сухое вещество 35 мг/100 г геля как монокомпонентные, так и комбинированные.

Исследование способности отдельных растительных компонентов образцов фитогеля № 1, № 2, № 3 и образцов комбинированного фитогеля № 4, № 5 и № 6 влиять на биопленкообразование показало, что наиболее выраженные свойства относительно замедления формирования биопленок зарегистрированы в образце геля с фитоконкомплексом № 4, что составило 19,7–20,7% по отношению к *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Активность образца геля с фитоконкомплексом № 4 была в 1,3–1,4 раза выше активности однокомпонентных образцов геля № 1, № 2 и № 3. При определении способности исследуемых тест-образцов к разрушению биопленок установлено, что образец геля с фитоконкомплексом № 4 обнаружил наибольшую активность, которая превышала указанные свойства образцов № 5 и № 6 в среднем в 1,2 и 1,8 раза. Однокомпонентные образцы геля № 1, № 2 и № 3 уступали по уровню активности к разрушению биопленок *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*.

Проведенные исследования доказывают целесообразность дальнейшего изучения комбинированного образца геля с фитоконкомплексом № 4 с содержанием ореха листьев экстракта сухого с суммой танинов в пересчете на галловую кислоту и сухое вещество 30 мг/100 г геля, крапивы экстракта сухого с суммой гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту и сухое вещество 20 мг/100 г геля, чабреца экстракта сухого с суммой флавоноидов в пересчете на рутин и сухое вещество 35 мг/100 г геля.

V. S. Myrhorod (<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>),  
N. I. Filimonova (<https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>),  
O. G. Bashura (<https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>),  
S. G. Bobro (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## STUDY OF THE EFFECT OF DERMATOLOGICAL PHYTOGEL ON THE ABILITY OF MICROORGANISMS TO FORM A BIOFILM

**Key words:** biofilms, dry Walnut leaf extract, dry nettle extract, dry thyme extract, gel

### А Б С Т Р А К Т

The development of many chronic infections, including skin diseases, is caused by bacteria growing in the form of biofilms. Bacterial biofilms provide beneficial survival mechanisms that determine virulence, disease pathogenesis, or resistance of the pathogen to antibiotics. As shown by a large number of studies, biofilms play an important role in the pathogenesis of dermatological diseases, including atopic dermatitis. The close relationship between the microbial biofilm that colonizes the skin surface and the negative consequences for human health makes the skin microbiome an object of therapeutic intervention in dermatological pathogenic processes.

The work aims to study the effect of dermatological phytogel on the ability of microorganisms to form biofilms.

The objects of research were samples of gel containing dry walnut leaf extract with the sum of tannins in terms of gallic acid and dry matter 30 mg/100 g of gel, dry nettle extract with the sum of hydroxycinnamic acids in terms of chlorogenic acid, and dry matter 20 mg/100 g of gel, dry thyme extract with the sum of flavonoids in terms of rutin and dry matter 35 mg/100 g of gel both monocomponent and combined.

The study of the ability of individual plant components of phytogel samples N 1, N 2, N 3 and samples of combined phytogel N 4, N 5, and N 6 to influence biofilm formation have shown that the most pronounced deceleration of biofilms formation was registered in the gel sample with phytocomplex N 4 and was 19.7–20.7% to *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* respectively. The activity of the gel sample with phytocomplex N 4 was 1.3–1.4 times higher than that of monocomponent gel samples N 1, N 2, and N 3. When determining the ability of the test samples to destroy biofilms, it has been found that the gel sample with phytocomplex N 4 showed the greatest activity, which exceeded the specified properties of samples N 5 and N 6 by an average of 1.2 and 1.8 times. The activity of single-component gel samples N 1, N 2, and N 3 was lower in *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* biofilm destruction.

The conducted studies prove the feasibility of further study of the combined gel with the phyto complex № 4 containing dry walnut leaf extract with the sum of tannins in terms of gallic acid and dry matter 30 mg/100 g of gel, dry nettle extract with the sum of hydroxycinnamic acids in terms of chlorogenic acid, and dry matter 20 mg/100 g of gel, dry thyme extract with the sum of flavonoids in terms of rutin and dry matter 35 mg/100 g of gel.

*Електронна адреса для листування з авторами: sveta\_bobro2@ukr.net*  
(Бобро С. Г.)

A. SAVYCH (<http://orcid.org/0000-0001-6053-7625>),L. KRYSKIW (<https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>),L. MOSULA (<https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>)*Horbachevsky Ternopil National Medical University***DETERMINATION OF THE TOTAL CONTENT OF FLAVONOIDS IN HERBAL MIXTURES WITH ANTI-DIABETIC ACTIVITY****Key words:** herbal mixtures, flavonoids, UV-spectrophotometry, diabetes mellitus, phytotherapy, antioxidant activity, rutinA. О. САВИЧ (<http://orcid.org/0000-0001-6053-7625>), канд. фарм. наук, доцент,Л. С. КРИСЬКІВ (<https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>), канд. фарм. наук,Л. М. МОСУЛА (<https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>), канд. фарм. наук, доцент*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України***ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ВМІСТУ ФЛАВОНІДІВ У РОСЛИННИХ ЗБОРАХ ІЗ ПРОТИДІАБЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ****Ключові слова:** рослинні збори, флавоноїди, УФ-спектрофотометрія, цукровий діабет, фітотерапія, антиоксидантна активність, рутин

Diabetes mellitus is characterized by a rapid increase in the rate of spread and severe complications e.g. angiopathy, which significantly impairs the prognosis and life quality of patients, so it belongs to the global health problems. [1, 2]. As of 2019, official International Diabetes Federation data report an increase in the number of patients to 642 million by 2040 [3]. An important problem of pharmacovigilance is that existing pharmacotherapy is able to reduce hyperglycemia, but it is not always possible to stabilize fluctuations of glycemia values during the day and keep it at optimal level [4, 5]. This leads to the formation of a cascade of pathological processes – excessive glycation and inactivation of the body’s antioxidant defense system, triggering free radical oxidation of lipids and, consequently, the development of oxidative stress, which leads to the development and progression of diabetic complications [6, 7]. In turn, oxidative stress, which is the result of the accumulation of reactive oxygen species (ROS: hydroperoxyl, superoxide, hydrogen peroxide and hydroxyl radicals), nitrogen molecules (RNS: peroxy nitrite of active nitrogen) and some derivatives of heavy metals (iron and copper) is the main event for the development of insulin resistance [8, 9]. This may reduce peripheral insulin sensitivity through major molecular mechanisms such as  $\beta$ -cell dysfunction, inflammatory responses, decreased regulation and / or localization of glucose transporter 4 (GLUT-4), mitochondrial dysfunction, and abnormal insulin signaling pathways [10, 11]. Hereat, one of the main priorities of the medical field is pharmacotherapy improvement and development of antidiabetic drugs with antioxidant properties for the treatment and prevention of this pathology [12].

Phytotherapy is among such promising areas, as compared with the use of traditional oral drugs, it has a number of significant advantages, including a safe pharmacological profile, mild therapeutic effect, low risk of side effects with long-term use, the possibility of combining with traditional therapies, due to the presence of complex of biologically active compounds it has a multifaceted effect. [13, 14]. Since herbal mixtures are likely to contain a wide range of biologically active compounds, it is possible to cover more links in the pathogenetic mechanism of diabetes and prevent its complications [15, 16], so the combination of medicinal plants is worth the attention of researchers [17, 18]. Plant biocompounds have a wide range of pharmacological action and a variety of mechanisms of influencing on the development of diabetes (pathogenesis of which

involves the development of insulin resistance, relative insulin deficiency, which leads to the decrease of secretory activity of  $\beta$ -cells of the pancreatic gland) and diabetic angiopathies (inactivation of antioxidant protection system, activation of lipid peroxidation and development of oxidative stress)

The pathogenesis of diabetes includes insulin resistance and, due to relative insulin deficiency, a decrease in the secretory function of pancreatic  $\beta$ -cells and a decrease in the protective activity of the antioxidant system, promotion of lipid peroxidation and oxidative stress, while plant biologically active compounds have different mechanisms of pharmacological correction of these metabolic abnormalities [19, 20].

In this regard, the important biologically active substances are hydroxylated polyphenolic compounds, namely flavonoids. The chemical structure of flavonoids is based on fifteen-carbon skeleton consisting of two benzene rings linked via a heterocyclic pyran ring [21]. The pharmacological activities of this biocompounds depend on their structural class, degree of hydroxylation, other substitutions and conjugations, and degree of polymerization [22]. In particular, functional hydroxyl groups in flavonoids mediate their antioxidant effects by scavenging free radicals and/or by chelating metal ions [23, 24].

Antioxidant activity of flavonoids in the treatment and prevention of diabetes and its complications is important because they can include suppression of ROS formation either by inhibition of enzymes or by chelating trace elements involved in free radical generation [25, 26]; scavenging ROS; inhibition the enzymes involved in ROS generation – microsomal monooxygenase, glutathione S-transferase, mitochondrial succinoxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) oxidase, and so forth [27, 28].

Therefore, the aim of study was to determine the total flavonoid content in some herbal mixtures with previously studied antidiabetic activity *in vivo* [29].

## Materials and methods

**Plant materials:** For the study took plant raw materials collected in June-August 2020 in the Ternopil and Carpathian region, Ukraine (*Vaccinium myrtillus* leaf). The harvested raw materials were dried, homogenized and stored according to GACP guidelines [30]. Identification of plant raw materials was carried out at the Department of Pharmacognosy with Medical Botany of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. Samples of harvested raw materials were transferred to the Departmental herbarium for further processing

Five different herbal mixtures with proven in preliminary *in vivo* antidiabetic activity tests [29] were chosen for investigation. The compositions of this mixtures were as shown in the table.

**Chemicals and standards:** Chemical reference substance (CRS) of rutin was of primary reference standard grade ( $\geq 95\%$  purity HPLC) and was purchased from Sigma-Aldrich Chemical Company (Germany). Absolute ethanol, aluminium chloride and acetic acid was purchased from Sfera Sim LTD (Ukraine). Water used in the studies was produced by MilliQ Gradient water deionization system (USA).

**Instrumentation and conditions:** spectrophotometric measurements were performed on spectrophotometer UV-1800 Shimadzu (Japan) equipped with 1 cm matched quartz cells. Determination of the total flavonoid content was performed at a maximum absorption of 415 nm after complexation with aluminum chloride ( $\text{AlCl}_3$ ). The measurements were performed 40 min after the addition of  $\text{AlCl}_3$  [31].

Compositions of the herbal mixtures

Herbal mixtures	Herbal drug component	Portion in the mixture, %	Relative ratio
No 3	<i>Urtica dioica</i> leaf	26.32	5
	<i>Cichorium intybus</i> roots	26.32	5
	<i>Rosa majalis</i> fruits	21.05	4
	<i>Elymus repens</i> rhizome	15.79	3
	<i>Taraxacum officinale</i> roots	10.52	2
No 4	<i>Arctium lappa</i> roots	26.32	5
	<i>Elymus repens</i> rhizome	26.32	5
	<i>Zea mays</i> columns with stigmas	21.05	4
	<i>Helichrysum arenarium</i> flowers	15.79	3
	<i>Rosa majalis</i> fruits	10.52	2
No 7	<i>Inula helenium</i> rhizome with roots	10.0	1
	<i>Helichrysi arenarium</i> flowers	20.0	2
	<i>Zea mays</i> columns with stigmas	20.0	2
	<i>Origanum vulgari</i> herb	20.0	2
	<i>Rosa majalis</i> fruits	20.0	2
	<i>Taraxacum officinale</i> roots	10.0	1
No 13	<i>Cichorium intybus</i> roots	26.32	5
	<i>Elymus repens</i> rhizome	26.32	5
	<i>Helichrysum arenarium</i> flowers	21.05	4
	<i>Rosa majalis</i> fruits	15.79	3
	<i>Zea mays</i> columns with stigmas	10.52	2
No 19	<i>Urtica dioica</i> leaf	20.0	1
	<i>Taraxacum officinale</i> roots	20.0	1
	<i>Vaccinium myrtillus</i> leaf	20.0	1
	<i>Rosa majalis</i> fruits	20.0	1
	<i>Mentha piperita</i> herb	20.0	1

Exrtact: 1.00 g (accurate weight) of each powdered herbal raw materials was placed into a 150 mL flask. Then was added 30 mL of ethanol 50% (v/v) and was heated on a water bath under reflux for 30 minutes. The hot extract was filtered through cotton wool to a volumetric flask of 100 mL. The cotton wool and raw materials residue were returned to the flask and a new extractive cycle was performed by 15 min with 30 mL of ethanol 50% (v/v). This procedure was repeated two times. The filtrates were collected in the 100 mL volumetric flask, and the volume completed to the mark with ethanol 50% (v/v).

Stock solution: the solution resulting from the reflux was taken as stock solution.

Test solution: 1 mL of stock solution was placed into 25 mL volumetric flask and 2 mL of 3%  $AlCl_3$  in 95% ethanol (w/v) solution was added. Then volume was completed to the mark with 95% ethanol.

Reference solution: 1 mL of stock solution was placed into 25 mL volumetric flask, then 1 drop of dilute acetic acid solution was added and volume was completed to the mark with 95% ethanol.

Standard solution: 0.05 g (accurate weight) of CRS of rutin was dissolved in 100 mL of 95% ethanol in a water bath. Then 1 mL of rutin solution was transferred in a 25 mL volumetric flask, 1 drop of dilute acetic acid solution was added to it and was completed to the mark with 95% ethanol.

The obtained results were processed according to the recommendations of the European Pharmacopoeia [32] using the methods of mathematical statistics of the MS Excel statistical package.

## Results and discussion

The results of spectrophotometric determination of the total flavonoid content in terms of rutin are presented in figs. 1–2.

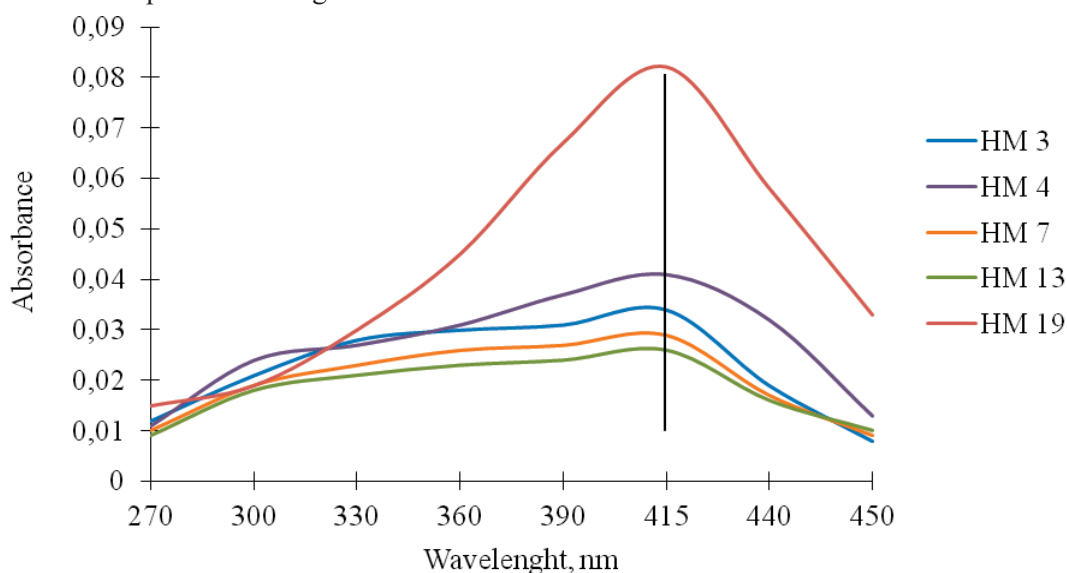


Fig. 1. Absorption spectra of  $\text{AlCl}_3$ -flavonoid complexes for examined herbal mixtures (HM – herbal mixture)

The method of determination was based on the reaction of complexation of flavonoids with  $\text{AlCl}_3$ . The maximum absorption of all samples was at  $\lambda_{\text{max}} = 415 \pm 0.5$  nm.

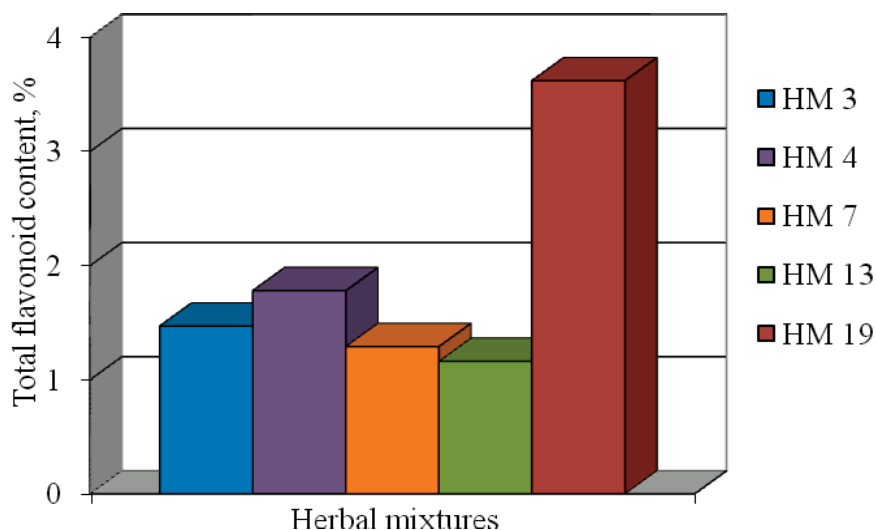


Fig. 2. Total flavonoid content in the herbal mixtures determined spectrophotometrically

(Values are expressed as mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ,  $P = 0,95$ ; HM – herbal mixture))

According to UV-spectrophotometric determination, it was found that the total flavonoid content was  $1.47 \pm 0.04\%$  in the herbal mixture No. 3,  $1.78 \pm 0.04\%$  in the herbal mixture No. 4,  $1.29 \pm 0.02\%$  in the herbal mixture No. 7,  $1.16 \pm 0.02\%$  in the herbal mixture No. 13 and  $3.62 \pm 0.06\%$  in the herbal mixture No. 19 (fig. 2).



Thus, the sufficient content of flavonoids in the studied herbal mixtures (fig. 2) may indicate the ability of these mixtures to prevent the development of oxidative stress, which is the main pathogenic mechanism of diabetic angiopathies [12].

The obtained data testify to the expediency of using the studied herbal mixtures in order to optimize antidiabetic pharmacotherapy.

## Conclusions

1. The results of UV-spectrophotometric analysis indicate the high content of flavonoids in the studied herbal mixtures that provides the powerful antioxidant activity, which is an important factor in the treatment of diabetes and in preventing the development of diabetic angiopathies. The best result on the total flavonoid content ( $3.62 \pm 0.06\%$ ) was in the herbal mixture No. 19, which contains *Urtica dioica* L. leaf, *Taraxacum officinale* L. roots, *Vaccinium myrtillus* L. leaf, *Rosa majalis* L. fruits, *Mentha piperita* L. herb.

2. Conducted phytochemical studies may indicate a correlation between the content of flavonoids and pharmacological properties of the studied mixtures, because the functional hydroxyl groups of the latter possess strong antioxidant activity by neutralizing free radicals, chelation of heavy metal ions, increasing the activity of the body's antioxidant defense system and neutralization of lipid peroxidation products, which was confirmed in previous *in vivo* and *in vitro* studies.

*Conflict of interests.* There are no conflicts of interest regarding this study.

## References

1. Beckman J., Creager M. Vascular Complications of Diabetes // *Circ. Res.* – 2016. – V. 118, N 11. – P. 1771–1785. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306884>
2. Sarwar N., Gao P., Seshasai K. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* – 2010. – V. 376, N 9745. – P. 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
3. Saeedi P., Petersohn L., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – V. 157. – 10 p. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
4. Skyler J. S., Bakris G. L., Bonifacio E. et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis // *Diabetes.* – 2017. – V. 66, N 2. – P. 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
5. Brosch S., De Ferran A. M., Newbould V. et al. Establishing a framework for the use of social media in pharmacovigilance in Europe // *Drug Safety.* – 2019. – V. 42, N 8. – P. 921–930. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00811-8>
6. García-Sánchez A., Miranda-Díaz A. G., Cardona-Muñoz E. G. The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro- and antioxidant properties in chronic diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – V. 2020. – 16 p. <https://doi.org/10.1155/2020/2082145>
7. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S. L. et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – V. 2020. – 13 p. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
8. Oguntibeju O. O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* – 2019. – V. 11, N 3. – P. 45–63.
9. Gerber P. A., Rutter G. A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus // *Antioxid. Redox Signal.* – 2017. – V. 26, N 10. – P. 501–518. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755>
10. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus // *World J. Diabetes.* – 2015. – V. 6, N 3. – P. 456–480. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.456>
11. Hajiaghaalipour F., Khalilpourfarshbafi M., Arya A. Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in type 2 diabetes mellitus // *Int. J. Biol. Sci.* – 2015. – V. 11, N 5. – P. 508–524. <https://doi.org/10.7150/ijbs.11241>
12. Enogieru A. B., Haylett W., Hiss D. C. et al. Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – V. 2018. – 17 p. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>
13. Governa P., Baini G., Borghonetti V. et al. Phytotherapy in the management of diabetes: a review // *Molecules.* – 2018. – V. 23, N 1. – P. 105. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>
14. Kooti W., Farokhipour M., Asadzadeh Z. et al. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review // *Electron. Physician.* – 2016. – V. 8, N 1. – P. 1832–1842. <https://doi.org/10.19082/1832>

15. *El-Abhar H., Schaalán M.* Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives // *World J. Diabetes.* – 2014. – V. 5, N 2. – P. 176–197. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.176>
16. *Deepa J., Aleykutty N., Harindran J.* Effect of combination of two plant extracts on diabetes mellitus // *Int. J. Pharmacy Pharm. Sci.* – 2018. – V. 10, N 4. – P. 49–52. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2018v10i4.24100>
17. *Öztürk Y., Öztürk N.* Plant- and nutraceutical-based approach for the management of diabetes and its neurological complications: a narrative review // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – V. 25, N 33. – P. 3536–3549. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191014165633>
18. *Wright N., Wilson L., Smith M. et al.* The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes // *Nutr. Diabetes.* – 2017. – V. 20, N 7. – 10 p. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.3>
19. *Kinichenko A. O., Klevanova V. S., Trzhetsynskiy S. D., Maletskiy N. N.* Hypoglycemic properties of *Portulaca oleracea* herb in the experimental conditions of dexamethasone diabetes mellitus in rats // *Farmats. zhurn.* – 2018. – № 2. – P. 62–68. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.08>
20. *Ilkhanizadeh B., Shirpoor A., Ansari K. et al.* Protective effects of Ginger (*Zingiber officinale*) extract against diabetes-induced heart abnormality in rats // *Diabetes Metab. J.* – 2016. – V. 40, N 1. – P. 46–53 <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.1.46>
21. *Alkhalidy H., Wang Y., Liu D.* Dietary Flavonoids in the Prevention of T2D: An Overview // *Nutrients.* – 2018. – V. 10, N 4. – 438 p. <https://doi.org/10.3390/nu10040438>
22. *Kumar S., Pandey A. K.* Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview // *The Sci. World J.* – 2013. – V. 2013. – 16 p. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
23. *Kawser Hossain M., Abdal Dayem A., Han J. et al.* Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids // *Inter. J. Mol. Sci.* – 2016. – V. 17, N 4. – 569 p. <https://doi.org/10.3390/ijms17040569>
24. *Nasri H., Shirzad H., Baradaran A. et al.* Antioxidant plants and diabetes mellitus // *J. Res. Med. Sci.* – 2015. – V. 20, N 5. – P. 491–502. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163977>
25. *Sarian M. N., Ahmed Q. U., Mat So'ad S. et al.* Antioxidant and antidiabetic effects of flavonoids: a structure-activity relationship based study // *BioMed Res. Inter.* – 2017. – V. 2017. – 14 p. <https://doi.org/10.1155/2017/8386065>
26. *Xu D., Hu M. J., Wang Y. Q. et al.* Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application // *Molecules.* – 2019. – V. 24, N 6. – 15 p. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
27. *Zheng Y. Z., Deng G., Guo R. et al.* DFT studies on the antioxidant activity of naringenin and its derivatives: effects of the substituents at C3 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20, N 6. – 13 p. <https://doi.org/10.3390/ijms20061450>
28. *Dabeek W. M., Marra M. V.* Dietary quercetin and kaempferol: bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans // *Nutrients.* – 2019. – V. 11, N 10. – 19 p. <https://doi.org/10.3390/nu11102288>
29. *Savych A., Marchyshyn M., Basaraba R.* Screening study of hypoglycemic activity of the herbal mixtures (Message 1) // *ScienceRise: Pharmac. Sci.* – 2020. – V. 4, N 26. – P. 40–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.210734>
30. WHO Guidelines on good agricultural and mixture practices (GACP) for medicinal plants. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. – 80 p.
31. *Da Silva L. A., Pezzini B. R., Soares L.* Spectrophotometric determination of the total flavonoid content in *Ocimum basilicum* L. (*Lamiaceae*) leaves // *Pharmacogn. Mag.* – 2015. – V. 11, N 41. – P. 96–101. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.149721>
32. European Pharmacopoeia. Tenth edition. – Strasbourg: Council of Europe EDQM, 2019. – 4730 p.

Надійшла до редакції 29 червня 2021 р.  
Прийнято до друку 28 серпня 2021 р.

A. Savych (<http://orcid.org/0000-0001-6053-7625>),  
L. Kryskiw (<https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>),  
L. Mosula (<https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>)  
*Horbachevsky Ternopil National Medical University*

#### DETERMINATION OF THE TOTAL CONTENT OF FLAVONOIDS IN HERBAL MIXTURES WITH ANTI-DIABETIC ACTIVITY

**Key words:** herbal mixtures, flavonoids, UV-spectrophotometry, diabetes mellitus, phytotherapy, antioxidant activity, rutin

#### A B S T R A C T

Diabetes mellitus is an important social and medical problem, as it causes the development of dangerous complications that lead to disability and mortality. This disease is characterized by a multi-vector pathogenesis that requires a comprehensive approach to treatment. Due to the use of mixtures of medicinal plants in the treatment of diabetes, it is possible to cover all aspects of the development of this disease and its complications, because the combination of different medicinal plants contain more biologically active substances that affect all parts of the pathogenetic mechanism of diabetes mellitus and its complications. Plant biocompounds have a wide range of pharmacological action and various mechanisms of influence on the development of diabetes and diabetic angiopathies (inactivation of the antioxidant defense system, activation of lipid peroxidation and

the development of oxidative stress). In addition, the niche of the pharmaceutical market of Ukraine with phytomixtures is almost empty.

The aim of the work was to study the total flavonoid content in some herbal mixtures, which have established hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant activity in previous studies *in vivo*.

The study of the total flavonoid content in herbal samples was carried out by UV-spectrophotometry with the recording of the absorption spectrum of complexation product of flavonoids with aluminum chloride ( $\lambda_{\max}$  415 nm) in terms of rutin.

According to the results of UV-spectrophotometric determination, it was found that the total flavonoid content in the herbal mixture No 3 was  $1.47 \pm 0.04\%$ , in the herbal mixture No 4 –  $1.78 \pm 0.04\%$ , in the herbal mixture No 7 –  $1.29 \pm 0.02\%$ , in the herbal mixture No 13 –  $1.16 \pm 0.02\%$  and in the herbal mixture No 19 –  $3.62 \pm 0.06\%$  in terms of rutin.

It was found that the best flavonoid content ( $3.62 \pm 0.06\%$ ) was found in the plant mixture No 19, which contains nettle leaves, dandelion roots, blueberry leaves, rose hips and peppermint herb. Phytochemical studies may indicate a correlation between the content of flavonoids and pharmacological properties of the studied mixtures, because the functional hydroxyl groups of the latter cause strong antioxidant activity by neutralizing free radicals, chelation of heavy metal ions, increasing the activity of antioxidant protection products, which has been confirmed in previous *in vivo* and *in vitro* studies.

A. O. Савич (<http://orcid.org/0000-0001-6053-7625>),

Л. С. Криський (<https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>),

Л. М. Мосула (<https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>)

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

#### ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ВМІСТУ ФЛАВОНОЇДІВ У РОСЛИННИХ ЗБОРАХ ІЗ ПРОТИДІАБЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

**Ключові слова:** рослинні збори, флавоноїди, УФ-спектрофотометрія, цукровий діабет, фітотерапія, антиоксидантна активність, рутин

#### А Н О Т А Ц І Я

Цукровий діабет є важливою соціальною та медичною проблемою, адже спричиняє розвиток небезпечних ускладнень, що призводять до інвалідизації та смертності населення. Це захворювання характеризується багатовекторним патогенезом, що потребує комплексного підходу до лікування. Завдяки застосуванню зборів лікарських рослин у терапії цукрового діабету можна охопити усі ланки розвитку цього захворювання та його ускладнень, оскільки поєднання різних лікарських рослин містять більше біологічно активних речовин, які впливають на всі ланки патогенетичного механізму розвитку цукрового діабету та його ускладнень. Рослинні біосполуки мають широкий спектр фармакологічної дії та різноманітні механізми впливу на розвиток діабету та діабетичних ангіопатій (інактивація системи антиоксидантного захисту, активація перекисного окислення ліпідів та розвиток оксидативного стресу). Окрім цього, ніша фармацевтичного ринку України з фітозборів практично порожня.

Метою роботи було вивчити загальний вміст флавоноїдів у деяких рослинних зборах, що мають встановлену в попередніх дослідженнях *in vivo* гіпоглікемічну, гіполіпідемічну і антиоксидантну активність.

Дослідження загального вмісту флавоноїдів у рослинних зборах здійснювали методом УФ-спектрофотометрії з реєстрацією спектра поглинання продукту комплексоутворення флавоноїдів з алюміній хлоридом ( $\lambda_{\max}$  415 nm) у перерахунку на рутин.

За результатами УФ-спектрофотометричного визначення було встановлено, що загальний вміст флавоноїдів у рослинному зборі № 3 становить  $1,47 \pm 0,04\%$ , у рослинному зборі № 4 –  $1,78 \pm 0,04\%$ , у рослинному зборі № 7 –  $1,29 \pm 0,02\%$ , у рослинному зборі № 13 –  $1,16 \pm 0,02\%$  та у рослинному зборі № 19 –  $3,62 \pm 0,06\%$  у перерахунку на рутин.

Встановлено що за загальним вмістом флавоноїдів найкращий результат ( $3,62 \pm 0,06\%$ ) виявився у рослинній суміші № 19, яка містить листя кропиви, корені кульбаби, листя чорниці, плоди шипшини та траву м'яти перцевої. Виконані фітохімічні дослідження можуть свідчити про кореляцію між вмістом флавоноїдів та фармакологічними властивостями досліджуваних сумішей, адже функціональні гідроксильні групи цих біологічно активних речовин зумовлюють потужну антиоксидантну активність шляхом знешкодження вільних радикалів, хелатування іонів важких металів, підвищення активності системи антиоксидантного захисту організму та нейтралізацією продуктів перекисного окиснення ліпідів, що було підтверджено у попередніх дослідженнях *in vivo* та *in vitro*.

А. А. Савич (<http://orcid.org/0000-0001-6053-7625>),  
Л. С. Крыськів (<https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>),  
Л. М. Мосула (<https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>)

Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЩЕГО СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРАХ С  
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Ключевые слова:** растительные сборы, флавоноиды, УФ-спектрофотометрия, сахарный диабет, фитотерапия, антиоксидантная активность, рутин

А Н Н О Т А Ц И Я

Сахарный диабет является важной социальной и медицинской проблемой, поскольку приводит к развитию опасных осложнений, приводящих к инвалидизации и смертности населения. Это заболевание характеризуется многовекторным патогенезом и требует комплексного подхода к лечению. Благодаря применению сборов лекарственных растений в терапии сахарного диабета можно охватить все звенья развития этого заболевания и его осложнений, поскольку сочетания различных лекарственных растений содержат больше биологически активных веществ, которые влияют на все звенья патогенетического механизма развития сахарного диабета и его осложнений. Растительные биосоединения имеют широкий спектр фармакологического действия и различные механизмы влияния на развитие диабета и диабетических ангиопатий (инактивация системы антиоксидантной защиты, активация перекисного окисления липидов и развитие оксидативного стресса). Кроме этого, ниша фармацевтического рынка Украины по фитосборам практически пуста.

Целью работы было изучение общего содержания флавоноидов в некоторых растительных сборах, которые имеют установленную гипогликемическую, гиполлипидемическую и антиоксидантную активность в предыдущих исследованиях *in vivo*.

Исследование общего содержания флавоноидов в растительных сборах осуществляли методом УФ-спектрофотометрии с регистрацией спектра поглощения продукта комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом ( $\lambda_{\text{max}}$  415 нм) в пересчете на рутин.

По результатам УФ-спектрофотометрического определения было установлено, что общее содержание флавоноидов в растительном сборе № 3 составляет  $1,47 \pm 0,04\%$ , в растительном сборе № 4 –  $1,78 \pm 0,04\%$ , в растительном сборе № 7 –  $1,29 \pm 0,02\%$ , в растительном сборе № 13 –  $1,16 \pm 0,02\%$  и в растительном сборе № 19 –  $3,62 \pm 0,06\%$  в пересчете на рутин.

Установлено, что по общему содержанию флавоноидов лучший результат ( $3,62 \pm 0,06\%$ ) оказался у растительного сбора № 19, который содержит листья крапивы, корни одуванчика, листья черники, плоды шиповника и траву мяты перечной. Проведенные фитохимические исследования могут свидетельствовать о корреляции между содержанием флавоноидов и фармакологическими свойствами исследуемых смесей, ведь функциональные гидроксильные группы этих биологически активных веществ обуславливают мощную антиоксидантную активность путем обезвреживания свободных радикалов, хелатирования ионов тяжелых металлов, повышения активности антиоксидантной защиты организма и нейтрализацией продуктов перекисного окисления липидов, что было подтверждено в предыдущих исследованиях *in vivo* и *in vitro*.

Електронна адреса для листування з авторами: [lub.s.kryskiw@gmail.com](mailto:lub.s.kryskiw@gmail.com)  
(Крыськів Л. С.)

**ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ГРУП ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ  
ТРАВИ *DRACOCEPHALUM MOLDAVICA* L.****Ключові слова:** змієголовник молдавський, трава, ефірна олія, поліфеноли, хроматографічний аналізМ. I. SHANAIDA (<https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>)*Horbachevsky Ternopil National Medical University***PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF THE MAIN GROUPS OF SECONDARY  
METABOLITES IN THE *DRACOCEPHALUM MOLDAVICA* L. HERB****Key words:** Moldavian dragonhead, herb, essential oil, polyphenols, chromatographic analysis

Фітохімічне дослідження основних груп біологічно активних речовин (БАР) у сировині неофіціальних лікарських рослин відкриває можливості визначити їхню потенційну роль при створенні фітозасобів. Оскільки фітосубстанції є переважно багатокomпонентними сумішами БАР рослин, їх аналіз передбачає використання різноманітних методів фітохімічних досліджень [1].

Важливе наукове і практичне значення мають неофіціальні види лікарських рослин родини Глухокропівові. У народній медицині України і зарубіжних країн використовують значно більше видів цієї родини порівняно з науковою [2, 3]. Це відкриває перспективу розширення асортименту фітозасобів офіційної медицини шляхом комплексного фармакогностичного вивчення неофіціальних видів.

Рід Змієголовник (*Dracocephalum* L.) включає 72 види та низку підвидів [4] трав'янистих або напівдеревних ефіроолійних рослин родини Глухокропівові, які розповсюджені у помірній та субтропічній областях земної кулі. Згідно [5], на території України зустрічаються 4 види цього роду: з. молдавський (*D. moldavica*), з. чебрецевий (*D. thymiflorum* L.), з. австрійський (*D. austriacum* L.) та з. Рюйша (*D. ruyshiana* L.). У Європі спорадично культивують з. молдавський та з. великоквітковий (*D. grandiflorum* L.) як пряно-смакові та декоративні рослини [6, 7]. В аптечній мережі України немає жодного рослинного препарату на основі видів цього роду [8], оскільки вони належать до неофіціальних лікарських рослин. Варто зазначити, що у наукових першоджерелах виявлено результати експериментальних досліджень антиоксидантної, антимікробної, седативної, відхаркувальної, діуретичної, гепатопротекторної дії фітосубстанцій із надземних органів змієголовників [10–14]. Найбільш вивченою групою БАР рослин цього роду є ефірні олії, вміст і компонентний склад яких може істотно варіювати залежно від генетичних особливостей, умов зростання, особливостей заготівлі тощо [12, 13, 15]. Вони накопичують також значну кількість фенольних сполук тощо [9, 15].

З. молдавський нами визначено як найперспективніший вид для комплексного фітохімічного дослідження, оскільки він має значний терапевтичний потенціал. Цю однорічну рослину, яка походить з азіатських країн, успішно інтродуковано в ґрунтово-кліматичних умовах лісостепової зони України [6, 7], що забезпечить отримання належної сировинної бази. Наявність значної кількості сортів і ботанічних форм цього виду відкриває широкі можливості для фітохімічних досліджень.

**Мета** роботи – фітохімічний аналіз основних груп вторинних метаболітів у траві фіолетовоквіткової форми з. молдавського (*D. moldavica* L.).

**Матеріали та методи дослідження**

Матеріалом для досліджень була трава *D. moldavica* (фіолетовоквіткова форма), яку заготовляли на дослідних ділянках у Тернопільській обл. під час цвітіння в липні  
© М. І. Шанайда, 2021

2018–2019 рр. Рослини вирощували із насіння, отриманого у відділі нових культур Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАН України, відповідно до Настанови «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження» [16].

Ефірну олію одержано методом гідродистиляції згідно з [17]; її вміст у сировині визначали як об'ємно-масову частку (%) у перерахунку на безводну сировину. Відносну густину ефірної олії визначали за допомогою пікнометра згідно з п. 2.2.5 ДФУ [17], показник заломлення – на рефрактометрі RL3 виробництва PZO (Польща) відповідно до п. 2.2.6, оптичне обертання – на поляриметрі WXG-4 виробництва Bante Instruments (Китай) відповідно до п. 2.2.7. Аналізували також кислотне число (п. 2.5.1) та розчинність в етанолі (п. 2.8.10) [17].

Хроматографічний аналіз ефірної олії здійснено методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) порівняно з розчинами стандартних зразків (СЗ) сполук – тимолу і геранілацетату. Використовували ТШХ-пластини F<sub>254</sub> (20×10 см, із силікагелем, фірми Merck). Розчинення ефірних олій і СЗ здійснювали в толуолі. Рухома фаза – метиленхлорид. Дериватизацію виконували розчином анісового альдегіду, після чого пластини нагрівали за температури 100–105 °С упродовж 5–7 хв і відразу ж переглядали при денному світлі.

Для отримання «хроматографічних відбитків» фенольних сполук у метанольному витязі трави з молдавського використано метод високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ); хроматографічна система САМАГ (Швейцарія) [18]. ВЕРХ-аналіз фенольних сполук здійснено на хроматографі Shimadzu HPLC-DAD (Японія) відповідно до методики, наведеної у [18].

Усі дослідження виконано у трьох повторностях. Частина досліджень було зроблено в Опольському університеті (Польща) за консультативної допомоги проф. П. П. Вечорка і проф. І. Ясіцкої-Місяк.

### Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що одержана методом гідродистиляції ефірна олія трави з молдавського (рис. 1) – це прозора легко рухлива рідина насиченого жовтого кольору з приємним «лимонним» запахом. Вміст ефірної олії у сировині становив  $0,75 \pm 0,05\%$ .



Рис. 1. Зовнішній вигляд сировини змієголовника молдавського (а) та одержаної з неї ефірної олії (б)

Оскільки встановлення фізико-хімічних показників ефірних олій має важливе значення з точки зору їх ідентифікації та подальшої стандартизації [17, 19, 20], нами було здійснено визначення цих параметрів для досліджуваної сировини (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

**Фізико-хімічні показники ефірної олії змієголовника молдавського**  
( $n = 3, p \leq 0,05$ )

Вид рослини	Показник заломлення, $n_D^{20}$	Оптичне обертання, $[\alpha]_D^{20}$	Відносна густина, $d_{20}$	Кислотне число (мг КОН/г)	Розчинність у 96%-му етанолі
<i>D. moldavica</i>	1,477 ± 0,01	від -6,5 до -1	0,918 ± 0,01	0,55 ± 0,02	1:2

Як видно з табл. 1, найширший діапазон величин встановлено щодо такого показника як оптичне обертання ефірної олії. Це можна пояснити тим, що ефірна олія є багатокомпонентною сумішшю оптично активних речовин, які мають протилежні знаки обертання, тому дана константа є модулем алгебраїчної суми параметра обертання цієї суміші [19, 20]. Оскільки вміст домінуючих компонентів має визначальний вплив на її значення, ця константа є важливим показником автентичності та потенціалу фармакологічної активності ефірної олії.

Зростання показника рефракції під час зберігання пов'язане із процесами полімеризації та окиснення складових ефірної олії, тому величина цієї константи є важливим показником її якості впродовж певного часового інтервалу після гідродистиляції [19]. Зниження відносної густини при визначенні якості ефірної олії вказує на зменшення у ній вмісту кисневмісних сполук; підвищення цього показника свідчить про «осмолення» ефірної олії через процеси окиснення у разі неправильного зберігання. За тривалого зберігання зростає також значення кислотного числа.

Встановлено досить добру розчинність досліджуваної ефірної олії в етанолі, який часто використовують у фармацевтичній промисловості для виготовлення різноманітних фітосубстанцій. Окрім того, розчиненням в етанолі можна виявити сторонні домішки – зокрема жирних олій в ефірних оліях.

При ТШХ-аналізі випробуваного розчину ефірної олії (рис. 2) у середній частині хроматограми була добре помітна насичена фіолетова зона гераніацетату ( $R_f = 0,51 \pm 0,02$ ); наявні й інші плями різних відтінків фіолетового забарвлення та одна – голубого, яка знаходилася трохи нижче зони гераніацетату; тимол не було ідентифіковано. Отримані результати відповідають даним газохроматографічного аналізу ефірної олії рослини і можуть бути використані для її ідентифікації та визначення параметрів стандартизації [10]. Варто відмітити, що ациклічний монотерпеноїд гераніацетат, який належить до домінуючих компонентів досліджуваної ефірної олії, має анальгетичні та антимікробні властивості; він також знайшов застосування у парфумерно-косметичній галузі [21].

При ВЕТШХ-аналізі фенольних сполук трави з. молдавського у верхній частині хроматограми випробуваного розчину виявлено інтенсивну світло-блакитну флуоресціюючу зону розмаринової кислоти ( $R_f = 0,75 \pm 0,01$ ) та малопомітну світло-блакитну зону кофейної кислоти ( $R_f = 0,79 \pm 0,01$ ) (рис. 3). У нижній третині хроматограми були помітні й інші зони блакитного та жовтого забарвлення, які характерні для гідроксикоричних кислот та флавоноїдів, відповідно. Безпосередньо під лінією фронту розчинника спостерігали флуоресціюючі червоні смуги хлорофілу.

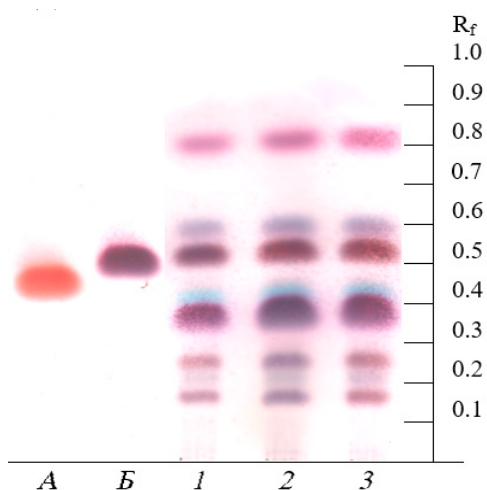


Рис. 2. Приклад ТШХ-хроматограми ефірної олії змієголовника молдавського (при денному світлі):

1–3 – випробуваний розчин (по 5, 10 та 15 мкл, відповідно); розчини порівняння тимолу (А) і геранілацетату (Б). Рухома фаза – метиленхлорид; дериватизація розчином анісового альдегіду

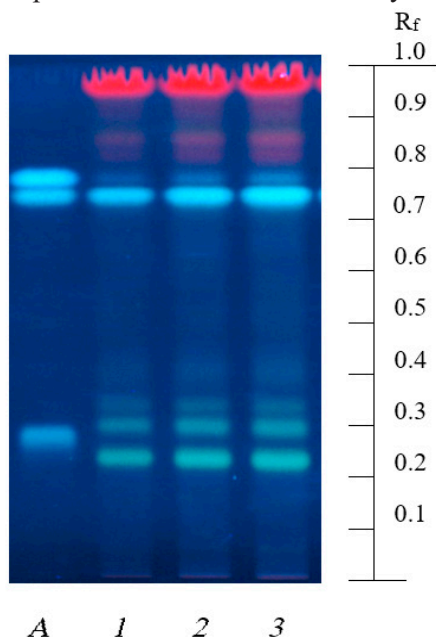


Рис. 3. Приклад ВЕТШХ-хроматограми фенольних сполук трави змієголовника молдавського ( $\lambda = 366$  нм):

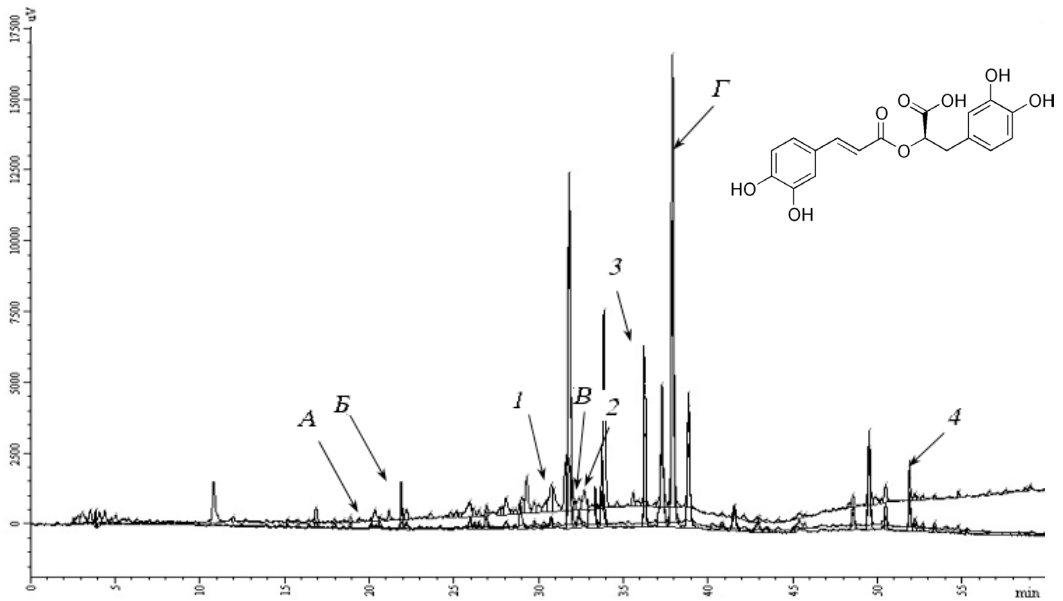
1–3 – метанольний витяг трави (по 4, 6, 8 мкл, відповідно); А – СЗ хлорогенової, розмаринової та кофейної кислот (перелічені в напрямі зростання значень  $R_f$ ). Рухома фаза – мурашина кислота безводна–вода–етилацетат (1:1:15); дериватизація 1%-м розчином алюміній хлориду

На основі проведеного ВЕРХ-аналізу (рис. 4, табл. 2) встановлено зниження вмісту поліфенолів у траві з. молдавського у такому напрямі: розмаринова кислота > апігенін-7-*O*-глюкозид > апігенін > кофейна кислота > лютеолін-7-*O*-глюкозид > гіперозид > ферулова кислота > хлорогенова кислота. У табл. 2 наведено сполуки, які були наявні у кількості більш ніж 0,5%.



**Результати ВЕРХ-аналізу фенольних сполук у траві зміголовника  
молдавського ( $n = 3$ )**

Сполука	Час утримання, хв	Вміст, %
Гіперозид	31,6	0,12 ± 0,01
Лютеолін-7- <i>O</i> -глюкозид	33,1	0,13 ± 0,01
Апігенін-7- <i>O</i> -глюкозид	36,8	0,67 ± 0,03
Апігенін	52,4	0,29 ± 0,01
Хлорогенова кислота	20,4	0,08 ± 0,01
Кофейна кислота	21,6	0,28 ± 0,01
Ферулова кислота	32,3	0,09 ± 0,01
Розмаринова кислота	37,8	3,01 ± 0,12



**Рис. 4. Типова ВЕРХ-хроматограма фенольних сполук трави з. молдавського:**  
 А – хлорогенова кислота; Б – кофейна кислота; В – ферулова кислота; Г – розмаринова кислота; 1 – гіперозид; 2 – лютеолін-7-*O*-глюкозид; 3 – апігенін-7-*O*-глюкозид; 4 – апігенін

Як видно з отриманих результатів ВЕТШХ- та ВЕРХ-аналізів, розмаринова кислота була основним поліфенолом у траві досліджуваної рослини. Одержані нами дані значною мірою співставні з результатами досліджень інших науковців щодо *D. moldavica* та інших представників родини Глухокропівові [13–15, 22–25]. Так, значний вміст суми гідроксикоричних кислот (28,45 мг/г), у перерахунку на розмаринову кислоту, встановлено Какасу [13] у сировині *D. moldavica* при культивуванні в Угорщині. Польські дослідники Weremczuk-Jeżyna та співавт. [14] простежили закономірності накопичення розмаринової кислоти у калусній культурі *D. moldavica* в умовах *in vitro*; її максимальний вміст був 27,2 мг/г. З іншого боку, ВЕРХ-аналіз фенольних сполук трави *D. moldavica*, проведений Нікітіною (Російська Федерація) [9], показав домінування ферулової і цикорієвої кислот, при цьому розмаринову кислоту взагалі не було ідентифіковано. Доведено антиоксидантні, протизапальні, антимікробні, протівірусні, гепатопротекторні властивості розмаринової кислоти, які вказують на її значний терапевтичний потенціал [26].

## Висновок

На основі проведеного фітохімічного аналізу визначено фізико-хімічні показники та встановлено «хроматографічний профіль» ефірної олії фіолетовоквіткової форми з молдавського. Хроматографічними методами виявлено основні сполуки поліфенольної природи трави рослини та встановлено їх компонентний склад. Встановлено зниження вмісту поліфенолів у траві з молдавського в напрямі: розмаринова кислота (3,01%) > апігенін-7-*O*-глюкозид (0,67%) > апігенін (0,29%) > кофейна кислота (0,28%) > лютеолін-7-*O*-глюкозид (0,13%) > гіперозид (0,12%) > ферулова кислота (0,09%) > хлорогенова кислота (0,08%). Одержані дані можуть бути використані у разі планування фармакологічних досліджень фітосубстанцій на основі трави з молдавського.

## Список використаної літератури

1. Júnior J. O. C. S., Costa R. M. R., Teixeira F. M., Barbosa W. L. R. Processing and quality control of herbal drugs and their derivatives. In: Quality control of herbal medicines and related areas. Ed. by prof. Y. Shoyama / InTech. – 2011. – P. 195–222. <https://www.intechopen.com/chapters/23473>
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. Відп. ред. А. М. Гродзинський. – К.: Вид-во «Українська енциклопедія» ім. М. П. Бажана, 1992. – 544 с.
3. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. The Plant List. – Режим доступу: <http://www.theplantlist.org>
5. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – К.: Фітосоціоцентр, 1999. – 548 с.
6. Скибіцька М. І., Могиляк М. Г. Перспективи інтродукції лікарських та декоративних рослин з родини *Lamiaceae* у Західному Лісостепу України // Наук. вісник НЛТУ України. – 2013. – Вип. 23, № 10. – С. 40–45.
7. Lemberkovic E., Kakasy A. Z., Héthelyi B. E. et al. Gas chromatography for analysis of essential oils. Characteristics of essential oil of *Dracocephalum* species and the influence of extraction method on its composition // Acta Pharm. Hung. – 2007. – V. 77, N 1. – P. 19–27.
8. Державний реєстр лікарських засобів України (2021). – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
9. Никитина А. С. Фармакогностическое изучение змееголовника молдавского (*Dracocephalum moldavica* L.) и иссопа лекарственного (*Hyssopus officinalis* L.) с целью обоснования применения в фармации и медицине: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. 15.00.02 / Пятигорская гос. фарм. акад. – Пятигорск, 2008. – 24 с.
10. Barchuk O., Pryshlyak A., Shanaida M. Chemical compositions and sedative activities of the *Dracocephalum moldavica* L. and *Ocimum americanum* L. essential oils // Pharmacol. OnLine. – 2021. – V. 2. – P. 179–187. [https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL\\_2021\\_2\\_A021\\_Barchuk.pdf](https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A021_Barchuk.pdf)
11. Ehsani A., Alizadeh O., Hashemi M. et al. Phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of *Melissa officinalis* and *Dracocephalum moldavica* essential oils // Vet. Res. Forum. – 2017. – V. 8(3). – P. 223–229.
12. Golparvar A. R., Hadipannah A., Gheisari M. M., Khaliliazar R. Chemical constituents of essential oil of *Dracocephalum moldavica* L. and *Dracocephalum kotschyi* Boiss. from Iran // Acta Agric. Slovenica. – 2016. – V. 107 (1). – P. 25–31. <http://dx.doi.org/10.14720/aas.2016.107.1.03>
13. Kakasy A. Z. New phytochemical data on *Dracocephalum* species. Theses of the PhD dissertation. – Budapest, 2006. – 14 p.
14. Wremczuk-Jeżyna I., Grzegorzczak-Karolak I., Frydrych B. et al. Rosmarinic acid accumulation and antioxidant potential of *Dracocephalum moldavica* L. cell suspension culture // Not. Bot. Horti. Agrobo. – 2017. – V. 45 (1). – P. 215–219. <https://doi.org/10.15835/nbha45110728>
15. Ōzek G., Tabanca N., Radwan M. M. et al. Preparative capillary GC for Characterization of five *Dracocephalum* essential oils from Mongolia, and their mosquito larvicidal activity // Natural product communications. – 2016. – V. 11 (10). – P. 1541–1544. <https://doi.org/10.1177/1934578X1601101030>
16. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження» (Наказ № 118 МОЗ від 14. 02. 2013 р.).
17. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1128 с.
18. Shanaida M., Jasicka-Misiak I., Wieczorek P. P. Chromatographic analysis of polyphenols in the *Satureja hortensis* L. (*Lamiaceae* Martinov) herb // Pharmacol. OnLine. – 2021. – V. 2. – P. 1337–1345.
19. Handbook of essential oils: science, technology, and applications / Ed. by K. H. Baser, G. Buchbauer. – CRC Press, 2015. – 1112 p.
20. Липко І. В., Аксенова Ю. Б., Кузнецова О. В. и др. Эфирные масла: методы определения подлинности и выявления фальсификации. Обзор // Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 444–475. <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.010>

21. Wu T., Li S., Zhang B. et al. Engineering *Saccharomyces cerevisiae* for the production of the valuable monoterpene ester geranyl acetate // *Microbial. Cell Factories*. – 2018. – N 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0930-y>
22. Benedec D., Hanganu I., Oniga I. et al. Assessment of rosmarinic acid content in six *Lamiaceae* species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2015. – V. 28 (6). – P. 2297–2303.
23. Janicsák G., Háznagy-Radnai E., Engel R., Blunden G., Máthé I. TLC-densitometry of rosmarinic and caffeic acids in the evaluation of *Lamiaceae* species growing in Central Europe // *J. Planar Chromatography – Modern TLC*. – 2013. – V. 26 (2). – P. 132–136. <https://doi.org/10.1556/JPC.26.2013.2.5>
24. Serrano C. A., Villena G. K., Rodríguez E. F. Phytochemical profile and rosmarinic acid purification from two Peruvian *Lepechinia* Willd. species (*Salviinae*, *Menthae*, *Lamiaceae*) // *Sci. reports*. – 2021. – V. 11(1). – P. 7260. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86692-3>
25. Saad E. M., El Gohary N. A., Abdel-Halim M. et al. Molecularly imprinted polymers for selective extraction of rosmarinic acid from *Rosmarinus officinalis* L. // *Food chemistry*. – 2021. – V. 335. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127644>
26. Hitl M., Kladar N., Gavarić N., Božin B. Rosmarinic acid – human pharmacokinetics and health benefits // *Planta Medica*. – 2021. – V. 87 (4). – P. 273–282. <https://doi.org/10.1055/a-1301-8648>

## References

1. Júnior J. O. C. S., Costa R. M. R., Teixeira F. M., Barbosa W. L. R. Processing and quality control of herbal drugs and their derivatives. In: *Quality control of herbal medicines and related areas*. Ed. by prof. Y. Shoyama / InTech. – 2011. – P. 195–222. <https://www.intechopen.com/chapters/23473>
2. Likarski roslynny: Entsyklopedychnyi dovidnyk. Vidp. red. A. M. Hrodzynskiyi. – K.: Vyd-vo «Ukrainska entsyklopediia» im. M. P. Bazhana, 1992. – 544 s.
3. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 732 s.
4. The Plant List. – Режим доступу: <http://www.theplantlist.org>
5. Opredelytel vysshykh rastenyi Ukrainy / D. N. Dobrochaeva, M. Y. Kotov, Yu. N. Prokudyn y dr. – K.: Fitosotsiotsentr, 1999. – 548 s.
6. Skybitska M. I., Mohyliak M. H. Perspektyvy introduksii likarskykh ta dekoratyvnykh roslyn z rodyny *Lamiaceae* u Zakhidnomu Lisostepu Ukrainy // *Nauk. visnyk NLTU Ukrainy*. – 2013. – Vyp. 23, № 10. – S. 40–45.
7. Lemberkovic E., Kakasy A. Z., Héthelyi B. E. et al. Gas chromatography for analysis of essential oils. Characteristics of essential oil of *Dracocephalum* species and the influence of extraction method on its composition // *Acta Pharm. Hung.* – 2007. – V. 77, N 1. – P. 19–27.
8. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy (2021). – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua>
9. Nykytyna A. S. Farmakohnostycheskoe yzuchenye zmecholovnyka moldavskoho (*Dracocephalum moldavica* L.) y yssopa lekarstvennoho (*Hyssopus officinalis* L.) s tseliu obosnovanyia prymerenyia v farmatsyy y medytynе: avtoref. dyss. ... kand. farm. nauk. 15.00.02 / Piatyhorskaia hos. farm. akad. – Piatyhorsk, 2008. – 24 s.
10. Barchuk O., Pryshlyak A., Shanaida M. Chemical compositions and sedative activities of the *Dracocephalum moldavica* L. and *Ocimum americanum* L. essential oils // *Pharmacol. OnLine*. – 2021. – V. 2. – P. 179–187. [https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL\\_2021\\_2\\_A021\\_Barchuk.pdf](https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A021_Barchuk.pdf)
11. Ehsani A., Alizadeh O., Hashemi M. et al. Phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of *Melissa officinalis* and *Dracocephalum moldavica* essential oils // *Vet. Res. Forum*. – 2017. – V. 8(3). – P. 223–229.
12. Golparvar A. R., Hadipannah A., Gheisari M. M., Khaliliazar R. Chemical constituents of essential oil of *Dracocephalum moldavica* L. and *Dracocephalum kotschy* Boiss. from Iran // *Acta Agric. Slovenica*. – 2016. – V. 107 (1). – P. 25–31. <http://dx.doi.org/10.14720/aas.2016.107.1.03>
13. Kakasy A. Z. New phytochemical data on *Dracocephalum* species. Theses of the PhD dissertation. – Budapest, 2006. – 14 p.
14. Weremczuk-Jeżyna I., Grzegorzczak-Karolak I., Frydrych B. et al. Rosmarinic acid accumulation and antioxidant potential of *Dracocephalum moldavica* L. cell suspension culture // *Not. Bot. Horti. Agrobo.* – 2017. – V. 45 (1). – P. 215–219. <https://doi.org/10.15835/nbha45110728>
15. Ōzek G., Tabanca N., Radwan M. M. et al. Preparative capillary GC for Characterization of five *Dracocephalum* essential oils from Mongolia, and their mosquito larvicidal activity // *Natural product communications*. – 2016. – V. 11 (10). – P. 1541–1544. <https://doi.org/10.1177/1934578X1601101030>
16. Nastanova «Likarski zasoby. Nalezna praktyka kultyvuvannia ta zbyrannia vykhidnoi syrovyny roslynnoho pokhodzhennia» (Nakaz № 118 MOZ vid 14. 02. 2013 r.).
17. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2015. – T. 1. – 1128 s.
18. Shanaida M., Jasicka-Misiak I., Wieczorek P. P. Chromatographic analysis of polyphenols in the *Satureja hortensis* L. (*Lamiaceae* Martinov) herb // *Pharmacol. OnLine*. – 2021. – V. 2. – P. 1337–1345.
19. Handbook of essential oils: science, technology, and applications / Ed. by K. H. Baser, G. Buchbauer. – CRC Press, 2015. – 1112 p.

20. Lapko Y. V., Aksenova Yu. B., Kuznetsova O. V. et al. Эфирные масла: методы определения подлинности и выявления фальсификатов. Обзор // Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 444–475. <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.010>

21. Wu T., Li S., Zhang B. et al. Engineering *Saccharomyces cerevisiae* for the production of the valuable monoterpene ester geranyl acetate // Microbial. Cell Factories. – 2018. – N 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0930-y>

22. Benedec D., Hanganu I., Oniga I. et al. Assessment of rosmarinic acid content in six *Lamiaceae* species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential // Pak. J. Pharm. Sci. – 2015. – V. 28 (6). – P. 2297–2303.

23. Janicsák G., Háznagy-Radnai E., Engel R., Blunden G., Máthé I. TLC-densitometry of rosmarinic and caffeic acids in the evaluation of *Lamiaceae* species growing in Central Europe // J. Planar Chromatography – Modern TLC. – 2013. – V. 26 (2). – P. 132–136. <https://doi.org/10.1556/JPC.26.2013.2.5>

24. Serrano C. A., Villena G. K., Rodríguez E. F. Phytochemical profile and rosmarinic acid purification from two Peruvian *Lepechinia* Willd. species (*Salviinae*, *Menthaeae*, *Lamiaceae*) // Sci. reports. – 2021. – V. 11(1). – P. 7260. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86692-3>

25. Saad E. M., El Gohary N. A., Abdel-Halim M. et al. Molecularly imprinted polymers for selective extraction of rosmarinic acid from *Rosmarinus officinalis* L. // Food chemistry. – 2021. – V. 335. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127644>

26. Hitl M., Kladar N., Gavarić N., Božin B. Rosmarinic acid – human pharmacokinetics and health benefits // Planta Medica. – 2021. – V. 87 (4). – P. 273–282. <https://doi.org/10.1055/a-1301-8648>

Надійшла до редакції 15 вересня 2021 р.

Прийнято до друку 28 вересня 2021 р.

М. І. Шанайда (<https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>)

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ГРУП ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ ТРАВИ

*DRACOCEPHALUM MOLDAVICA* L.

**Ключові слова:** змієголовник молдавський, трава, ефірна олія, поліфеноли, хроматографічний аналіз  
А Н О Т А Ц І Я

Рід Змієголовник (*Dracocephalum* L.) включає 72 види ефіроолійних рослин родини Глухокропивові, багато з яких здавна використовують у народній медицині різних країн. З молдавський (*D. moldavica* L.) визначено як найперспективніший вид для комплексного фітохімічного дослідження, оскільки він успішно інтродукований в ґрунтово-кліматичних умовах лісостепової зони України та у зв'язку з наявністю його різноманітних ботанічних форм і сортів.

Мета роботи – фітохімічний аналіз основних груп вторинних метаболітів трави фіолетовоквіткової форми з молдавського (*D. moldavica* L.) при його культивуванні на території Тернопільської обл.

Траву рослини заготовляли у липні 2018–2019 рр. у період цвітіння. Ефірну олію отримували із сировини рослини методом гідродистиляції. Вивчали фізико-хімічні показники ефірної олії: відносну густину, показник заломлення, оптичне обертання, кислотне число, розчинність в етанолі. Методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) виявляли специфічну послідовність смуг на хроматограмах ефірної олії. Для ідентифікації фенольних сполук використовували метод високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ). Компонентний склад поліфенолів визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Встановлено специфічні фізико-хімічні показники та «хроматографічний профіль» ефірної олії фіолетовоквіткової форми з молдавського. Хроматографічними методами виявлено основні сполуки поліфенольної природи трави рослини та визначено їх компонентний склад. Зокрема, методом ВЕТШХ у метанольному витязі трави рослини ідентифіковано розмаринову і кофейну гідроксикоричні кислоти. На основі ВЕРХ-аналізу фенольних сполук у 70%-му етанольному витязі сировини встановлено, що розмаринова кислота була її основним поліфенольним компонентом. Визначено зниження вмісту поліфенолів у траві з молдавського в такому напрямі: розмаринова кислота (3,01%) > апігенін-7-*O*-глюкозид (0,67%) > апігенін (0,29%) > кофейна кислота (0,28%) > лютеолін-7-*O*-глюкозид (0,13%) > гіперозид (0,12%) > ферулова кислота (0,09%) > хлорогенова кислота (0,08%).

Одержані дані можуть бути використані у разі планування фармакологічних досліджень фітосубстанцій на основі трави з молдавського.

М. И. Шанайда (<https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>)

Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского

#### ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ГРУПП ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ТРАВЫ *DRACOCEPHALUM MOLDAVICA* L.

**Ключевые слова:** змееголовник молдавский, трава, эфирное масло, полифенолы, хроматографический анализ

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Род Змееголовник (*Dracocephalum* L.) включает 72 вида эфирномасличных растений семейства Яснотковые, многих из них издавна используют в народной медицине разных стран. З. молдавский (*D. moldavica* L.) определен как самый перспективный вид для комплексного фитохимического исследования, поскольку он успешно интродуцирован в почвенно-климатических условиях лесостепной зоны Украины и в связи с наличием его различных ботанических форм и сортов.

Цель работы – фитохимический анализ основных групп вторичных метаболитов травы фиолетовоцветковой формы з. молдавского (*D. moldavica* L.) при его культивировании на территории Тернопольской обл.

Траву растения заготавливали в июле 2018–2019 гг. в период цветения. Эфирное масло получали из сырья растения методом гидродистилляции. Изучали физико-химические показатели эфирного масла: относительную плотность, показатель преломления, оптическое вращение, кислотное число, растворимость в этаноле. Методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) определяли специфическую последовательность полос на хроматограммах эфирного масла. Для идентификации фенольных соединений использовали метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ). Компонентный состав полифенолов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Установлены специфические физико-химические показатели и «хроматографический профиль» эфирного масла фиолетовоцветковой формы з. молдавского. Хроматографическими методами выявлены основные соединения полифенольной природы травы растения и определен их компонентный состав. В частности, методом ВЭТСХ в метанольном извлечении травы растения идентифицированы розмариновая и кофейная гидроксикоричные кислоты. На основе ВЭЖХ-анализа фенольных соединений в 70%-м этанольном извлечении сырья установлено, что розмариновая кислота была его основным полифенольным компонентом. Определено снижение содержания полифенолов в сырье з. молдавского в таком направлении: розмариновая кислота (3,01%) > апигенин-7-*O*-глюкозид (0,67%) > апигенин (0,29%) > кофейная кислота (0,28%) > лютеолин-7-*O*-глюкозид (0,13%) > гиперозид (0,12%) > феруловая кислота (0,09%) > хлорогеновая кислота (0,08%).

Полученные данные могут быть использованы при планировании фармакологических исследований фитосубстанций на основе травы з. молдавского.

М. I. Shanayda (<https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>)

Horbachevsky Ternopil National Medical University

#### PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF THE MAIN GROUPS OF SECONDARY METABOLITES IN THE *DRACOCEPHALUM MOLDAVICA* L. HERB

**Key words:** Moldavian dragonhead, herb, essential oil, polyphenols, chromatographic analysis

#### А Б С Т Р А К Т

The genus Dragonhead (*Dracocephalum* L.) includes 72 species of essential oil-bearing plants belonging to the *Lamiaceae* family. Many of them have long been used in a folk medicine of different countries. Moldavian dragonhead (*D. moldavica* L.) has been identified as the most promising species for the complex phytochemical research since it was successfully introduced in the climatic conditions of the Ukrainian forest-steppe zone and due to the presence of its various botanical forms and varieties.

The aim of this study was the phytochemical analysis of the main groups of secondary metabolites in the herb of violet-flowered form of Moldavian dragonhead (*D. moldavica* L.) under its cultivation in Ternopil region (Ukraine).

The herb of the plant was harvested in July of 2018–2019 years during the flowering period. The essential oil was obtained from the plant raw material by the hydrodistillation. Such physical and chemical parameters of the essential oil as a relative density, refractive index, optical rotation, acid number and solubility in ethanol were studied. The method of thin layer chromatography (TLC) was used to determine the specific sequence of bands in the chromatograms of essential oil. The method of high-performance thin-layer chromatography (HPTLC) was used for the identification of phenolic compounds in the herb. The component composition of polyphenols was determined by the high performance liquid chromatography (HPLC).

The specific physical and chemical parameters as well as the «chromatographic profile» of essential oil have been established. The main compounds of the polyphenolic nature were revealed by the chromatographic methods. In particular, rosmarinic and caffeic hydroxycinnamic acids were identified in the methanol extract of herb by the HPTLC method. The HPLC analysis of phenolic compounds in the 70% ethanol extract of raw material established that rosmarinic acid was its main polyphenol. It was found the decreasing of polyphenol contents in the *D. moldavica* herb in such direction: rosmarinic acid (3.01%) > apigenin-7-*O*-glucoside (0.67%) > apigenin (0.29%) > caffeic acid (0.28%) > luteolin-7-*O*-glucoside (0.13%) > hyperoside (0.12%) > ferulic acid (0.09%) > chlorogenic acid (0.08%).

The obtained data could be used for planning pharmacological studies of the phytosubstances developed from the Moldavian dragonhead herb.

Електронна адреса для листування з автором: [shanayda@tdmu.edu.ua](mailto:shanayda@tdmu.edu.ua)

(Шанайда М. І.)

**АНАЛІЗ АСИМЕТРІЇ ІНФОРМАЦІЇ ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ПРИКЛАДІ ЕНТЕРОЛУ****Ключові слова:** пробіотик, інструкція для медичного застосування, асиметрія інформаціїI. L. CHUKHRAI (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>),S. Ye. SHUNKINA (<https://orcid.org/0000-0003-3911-5238>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***ANALYSIS OF INFORMATION ASYMMETRY IN THE INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE ON THE EXAMPLE OF ENTEROL****Key words:** probiotic, instruction for medical use, asymmetry of information

В останні роки спостерігається інтенсивне збільшення обсягу як світового, так і вітчизняного ринку пробіотиків – препаратів, що містять живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних кількостях надає оздоровчий ефект на організм людини [1, 2]. Характерною особливістю пробіотиків є їх широка представленість на фармацевтичному ринку у формі не тільки лікарських засобів (ЛЗ), а й дієтичних добавок. Серед пробіотиків окремої уваги заслуговує Ентерол – ЛЗ, що містить бактерії штаму *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, ефективність яких підтверджено численними клінічними дослідженнями [3, 4]. Він має високий попит в аптеках [5] та зареєстрований в багатьох країнах, в тому числі в Україні, як ЛЗ [6–9].

Загальновідомо, що готовий ЛЗ має супроводжувати інструкція для медичного застосування (ІМЗ), особливістю тексту якої є те, що, з одного боку, він містить наукову медико-фармацевтичну інформацію, з другого – цей текст є офіційно затвердженим документом [10]. Разом із цим, ця інформація призначена не тільки для пацієнтів, але й для медичних працівників. При цьому можлива наявність різночитань у текстах ІМЗ ЛЗ, що містять однакову діючу речовину, зареєстрованих на фармацевтичних ринках різних країн. Це стосується насамперед ЛЗ, що вироблені в одній країні, та поширюються на ринках інших держав. Внаслідок наявної асиметрії інформації можуть виникнути питання, пов'язані з неправильним прийманням ЛЗ, особливо актуальною ця проблема є у зв'язку з туристичною активністю та трудовою міграцією населення. Слід зауважити, що при реєстрації ЛЗ заявник надає переклад оригінальної ІМЗ (вимог щодо нотаріального підтвердження якості перекладу немає) та інші документи, передбачені законодавством [10], але зміст ІМЗ може залежати також від локальних нормативних документів та вимог. Проблемі асиметрії інформації в ІМЗ як чинника нерациональної фармакотерапії присвячена низка наукових праць вітчизняних вчених [11–13].

**Мета** роботи – встановлення розбіжностей в ІМЗ Ентеролу, зареєстрованого в різних країнах.

**Матеріали та методи дослідження**

Матеріалами дослідження були реєстри ЛЗ Французької Республіки, України, Республік Білорусі, Болгарії, Польщі, Чеської Республіки й Російської Федерації та тексти ІМЗ ЛЗ Ентеролу (Biocodex, Франція), зареєстрованого на фармацевтичних ринках вищенаведених країн [6–9]. Використано методи узагальнення, систематизації, контекстуального та порівняльного аналізу.

## Результати дослідження та обговорення

З'ясовано, що Ентерол зареєстровано в Україні під торговою назвою Ентерол 250, в інших країнах – Энтерол, Enterol; форма випуску – капсули, порошок (в Білорусі – лише капсули). При цьому у змісті текстів ІМЗ Ентеролу виявлена наявність асиметрії інформації. Показання до застосування Ентеролу, що наведені в усіх семи ІМЗ, можна класифікувати у три групи: лише профілактика, профілактика та лікування і власне лікування різних видів діареї та захворювань кишківника (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

### Показання до застосування Ентеролу

Показання	Країни*						
	FR	UA	BY	BG	CZ	PL	RU
<i>1. Профілактика</i>							
1.1 Профілактика діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків у людей із ризиком розвитку діареї, спричиненої <i>Clostridium difficile</i> ( <i>C. diff.</i> ) або рецидив діареї, спричиненої <i>C. diff.</i>	+	-	-	-	-	-	-
1.2 Профілактика діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків	-	+	-	+	+	-	-
1.3 Профілактика діареї мандрівника	-	-	-	-	-	+	-
1.4 Запобігання діареї, пов'язаної з ентеральним харчуванням	-	-	-	+	-	+	-
1.5 Запобігання захворювань, спричинених <i>C. diff.</i> , як доповнення до лікування ванкоміцином чи метронідазолом	-	-	-	+	-	+	-
1.6 Профілактика колітів, пов'язаних з прийомом антибіотиків	-	+	-	+	+	-	-
<i>2. Профілактика і лікування</i>							
2.1 Профілактика і лікування діареї будь-якої етіології	-	-	-	-	-	-	+
2.2 Профілактика та лікування запалення товстої кишки, що супроводжується діареєю у зв'язку зі застосуванням антибіотиків	-	-	-	-	+	-	-
<i>3. Лікування</i>							
3.1 Діарея							
3.1.1 Гостра діарея у дітей до 12 років	+	-	-	-	-	-	-
3.1.2 Гостра та хронічна бактеріальна діарея	-	+	-	-	-	-	-
3.1.3 Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням	-	+	-	-	-	-	-
3.1.4 Діарея мандрівника	-	+	-	-	-	+	-
3.1.5 Симптоматичне лікування діареї на доповнення до регідратації	-	-	+	-	-	-	-
3.1.6 Діарея, пов'язана з прийомом антибіотиків	-	+	-	+	+	-	-
3.1.7 Гостра інфекційна діарея	-	+	-	+	+	+	-
3.2 Захворювання кишківника							
3.2.1 Дисбіоз кишківника	-	+	-	-	-	-	-
3.2.2 Псевдомембранний коліт і захворювання, зумовлені <i>C. diff.</i>	-	+	-	-	-	-	-
3.2.3 Запалення товстої кишки, спричинене <i>C. diff.</i>	-	-	-	-	+	-	-
3.2.4 Коліт, пов'язаний із прийомом антибіотиків	-	+	-	+	+	-	-
3.2.5 Синдром подразненого кишківника	-	+	-	+	+	-	-

П р и м і т к а: \* – FR – Французька Республіка, UA – Україна, BY – Республіка Білорусь, BG – Республіка Болгарія, CZ – Чеська Республіка, PL – Республіка Польща, RU – Російська Федерація.

Профілактика діареї та колітів, пов'язаних із прийомом антибіотиків, зазначена в трьох ІМЗ (українській, болгарській та чеській); запобігання діареї, пов'язаної з ентеральним харчуванням, а також захворювань, спричинених *C. diff.* – у двох (болгарська та польська); профілактика діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків у людей із ризиком розвитку діареї, спричиненої *C. diff.* або рецидив діареї, спричиненої *C. diff.*, а також мандрівника – по одній ІМЗ (французькій та польській відповідно).

Застосування Ентеролу для профілактики та лікування діареї будь-якої зазначено лише в російській ІМЗ, а профілактика і лікування етіології запалення товстої кишки, що супроводжується діареєю у зв'язку із застосуванням антибіотиків – лише в чеській ІМЗ.

Лікування гострої інфекційної діареї є в показаннях до застосування чотирьох ІМЗ (українській, болгарській, чеській та польській); діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків – в трьох (українській, болгарській та чеській); діареї мандрівника – в двох (українській та польській). Симптоматичне лікування діареї на доповнення до регідратації наведено лише в білоруській ІМЗ, а лікування гострої та хронічної бактеріальної діареї та діареї, пов'язаної з довгостроковим ентеральним харчуванням – лише в українській ІМЗ. Лікування коліту та синдрому подразненого кишківника як показання до застосування Ентеролу наведено в трьох ІМЗ (українській, болгарській та чеській), псевдомембранного коліту і захворювань, зумовлених *C. diff.* та дисбіозу кишківника – лише в українській ІМЗ, а запалення товстої кишки, спричинене *C. diff.* – тільки в чеській ІМЗ.

Необхідно зазначити, що в оригінальній (французькій) ІМЗ наведено два показання до застосування Ентеролу: лікування гострої діареї у дітей до 12 років та профілактика діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків у людей із ризиком розвитку діареї, спричиненої *C. diff.* або рецидив діареї, спричиненої *C. diff.*, тоді як в білоруській та російській ІМЗ – по одному показанню. В польській ІМЗ зазначено 5 показань, в болгарській і чеській ІМЗ – по 8. Найбільшу кількість показань до застосування Ентеролу (11) наведено в українській ІМЗ, зокрема, дисбіоз кишківника, який не віднесений до категорії хвороб за МКХ-11.

Унаслідок подальшого аналізу встановлено, що у розділі «Спосіб застосування і дози» застосовано різні підходи до дозування ЛЗ у дітей:

- у Франції, Болгарії та Польщі немає диференціювання дозування для дорослих і дітей;

- в Україні виділено три категорії осіб: новонароджені, діти до 6 років, від 6 років та дорослі;

- в Білорусі – одна категорія: діти, старші 2 років і дорослі;

- в Чехії – дві категорії: діти до 4 років (капсули), 3–4 роки (порошок) та діти після 4 років і дорослі;

- в Росії – дві категорії: діти 1–3 років та старші 3 років і дорослі.

Різничитання спостерігається також у наведених рекомендованих курсах лікування за різних патологій в українській та польській ІМЗ. Ентерол, зареєстрований в Україні, у разі гострої діареї рекомендовано приймати 3–5 днів, а зареєстрований в Польщі – до 7 днів, при псевдомембранному коліті – до кінця лікування антибіотиком (в українській ІМЗ) і до 4-х тижнів максимально (у польській ІМЗ). У французькій ІМЗ наведено дані про те, що дорослим для профілактики рецидивів *C. diff.* асоційованої діареї рекомендовано приймати ЛЗ 4 тижні, дітям – при лікуванні діареї на додаток до пероральної регідратації – 1 тиждень. У російській ІМЗ вказано, що дітям 1–3 років рекомендується приймати Ентерол 5 днів, після 3-х років – 7–10 днів. В інших ІМЗ інформація про тривалість курсу лікування не наводиться.

Далі встановлено, що в усіх проаналізованих ІМЗ спільними протипоказаннями до застосування Ентеролу є гіперчутливість до будь-якого компонента та їх застосування у пацієнтів із встановленим центральним венозним клапаном. В ІМЗ Ентеролу, зареєстрованого у Франції, Болгарії, Чехії та Польщі протипоказанням є також застосування у пацієнтів зі значно зниженим імунітетом або у тих, хто перебуває в критичному стані.



При проведенні аналізу розділу «Побічні реакції» встановлено, що всього у досліджуваних ІМЗ вказано 20 побічних реакцій (ПР). Найбільша їх кількість (11) наведена у ІМЗ Ентеролу польського виробництва, найменша – в російській ІМЗ (рідко виникає індивідуальна чутливість до компонентів ЛЗ) (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Побічні реакції Ентеролу**

Показання	Країни*						
	FR	UA	BY	BG	CZ	PL	RU
Метеоризм	+++	+	–	–	+	++	–
Дискомфорт/біль в епігастрії	+++	+	–	++	+	–	–
Закреп	+++	+	–	++++	+	+++	–
Місцева висипка	–	–	–	–	–	+++	–
Шкірні висипання	–	+	–	–	–	–	–
Реакції алергічні	–	–	+++	–	–	+++	–
Висипка по всьому тілі	–	–	–	–	–	+++	–
Набряк лица	–	–	–	–	–	+++	–
Кропив'янка	–	+	++	–	+	+++	–
Свербіж	+++	+	+++	–	+	+++	–
Набряк Квінке	+++	–	–	+++	–	+++	–
Почервоніння	–	–	+++	–	+	–	–
Екзантема	+++	+	–	+	–	–	–
Реакції анафілактичні/ анафілактичний шок	+++	+	–	+++	–	+++	–
Мікоз	+++	–	–	–	–	–	–
Задишка	+++	–	–	–	–	–	–
Спрага	+++	–	–	–	–	–	–
Важка інфекція крові (сепсис)	–	–	–	++++	–	+	–
Фунгеція	+++	+++	+	+++	+	+++	+
Індивідуальна чутливість до компонентів ЛЗ	–	–	–	–	–	–	++

П р и м і т к а: \* – FR – Французька Республіка, UA – Україна, BY – Республіка Білорусь, BG – Республіка Болгарія, CZ – Чеська Республіка, PL – Республіка Польща, RU – Російська Федерація; \*\* – ПР, які виникають рідко; \*\*\* – ПР, які виникають дуже рідко; \*\*\*\* – ПР із невідомою частотою.

У всіх ІМЗ, як ПР, наведено фунгецію (у російській та білоруській ІМЗ – у протипоказаннях). Також зустрічаються такі види ПР, як розлади зі сторони шлунково-кишкового тракту (метеоризм, закреп, біль чи дискомфорт в епігастрії) та різні види алергічних реакцій. Найчастіше названі ПР (у 5 із 7 ІМЗ) – свербіж та закреп. Слід зазначити, що у французькій ІМЗ наведено ПР, які не зустрічаються в інших ІМЗ – задишка, мікоз та спрага.

ПР Ентеролу можуть наводитися зі зазначенням частоти їх виникнення або без, причому в одній ІМЗ (Україна, Болгарія); у французькій ІМЗ для усіх ПР вказано частоту, у чеській – частоту їх виникнення не наведено.

У різних країнах спостерігається різне трактування частоти ПР. Для прикладу, кропив'янку зазначено в українській та чеській ІМЗ без вказання частоти її виникнення, в білоруській ІМЗ – виникає рідко, в польській – дуже рідко.

Під час прийому Ентеролу необхідно дотримуватися особливих засобів безпеки. У білоруській та польській ІМЗ додатково наголошується на необхідності додаткового дотримання дієтичних вимог, таких як виключення деяких продуктів (фрукти, зелені овочі, гострі страви, заморожена їжа, охолоджені напої тощо) (табл. 3).

**Особливі заходи безпеки у разі приймання Ентеролу  
та взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Заходи безпеки	Країни*						
	FR	UA	BY	BG	CZ	PL	RU
<i>Особливі заходи безпеки</i>							
Якщо симптоми захворювання спостерігаються більше 2-х днів, необхідна консультація лікаря	+	+	+	-	+	+	+
При наявності в калі крові чи температурі необхідна консультація лікаря	+	-	+	-	+	+	+
При наявності блювоти негайно звернутися до лікаря	+	-	-	-	-	+	-
Не слід змішувати з дуже гарячими або холодними напоями, з їжею чи рідинами, що містять алкоголь	+	+	+	+**	+**	+**	+
Лікування не замінє регідратації	+	+	+	+	+	+	+
Не відкривати пакет поряд із пацієнтами зі встановленим центральним венозним клапаном	+	+	+	+	+	+	+
Не застосовувати (чи застосовувати після консультації з лікарем) пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції	+	+	+	+	+	+	-
Обережно застосовувати у пацієнтів із периферичним катетером	+	-	-	+	-	-	-
Якщо діарея припиниться, лікування можна продовжити протягом декількох днів	-	-	-	-	-	+	-
Дотримання дієти	-	-	+	-	-	+	-
<i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</i>							
Не приймати одночасно з антигрибковими засобами	+	+	+	+	+	+	+

П р и м і т к а: \* – FR – Французька Республіка, UA – Україна, BY – Республіка Білорусь, BG – Республіка Болгарія, CZ – Чеська Республіка, PL – Республіка Польща, RU – Російська Федерація; \*\* – інформацію наведено в розділі «Прийом з їжею, напоями та алкоголем».

Як видно з даних табл. 3, усього в досліджуваних ІМЗ вказано 10 особливих заходів безпеки, при цьому три з них є спільними, а саме:

- не слід змішувати з дуже гарячими або холодними напоями, з їжею чи рідинами, що містять алкоголь (у болгарській, чеській та польській ІМЗ наведено у розділі «Прийом з їжею, напоями та алкоголем»);
- лікування не замінє регідратації;
- не відкривати пакет поряд із пацієнтами зі встановленим центральним венозним клапаном.

Оскільки Ентерол містить лактозу, в українській та білоруській ІМЗ наведено інформацію про те, що ЛЗ не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції. У французькій, болгарській, чеській та польській ІМЗ пацієнтам із непереносимістю цукрів рекомендовано застосовувати Ентерол після консультації з лікарем.

У розділі «Взаємодія з іншими ЛЗ та інші види взаємодій» усіх аналізованих ІМЗ наголошено, що Ентерол не можна приймати одночасно з антигрибковими засобами.

На завершення дослідження нами проаналізовано розділ «Особливості застосування у період вагітності або годування груддю». Встановлено, що Ентерол не рекомендовано до прийому під час вагітності, а протягом періоду годування груддю необхідно уникати його прийому (у французькій, білоруській та чеській ІМЗ) чи застосовувати під медичним наглядом. При цьому, в російській ІМЗ зазначено, що прийом Ентеролу в період вагітності та лактації оправданий лише у разі, коли очікувана користь перевищує потенціальний ризик.

## Висновок

Встановлено наявність асиметрії інформації, наведеної в деяких розділах досліджуваних текстів ІМЗ Ентеролу, зареєстрованого у Франції, Україні, Білорусі, Болгарії, Чехії, Польщі та Росії. В розділах «Показання», «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Побічні реакції», «Особливі заходи безпеки» та «Особливості застосування у період вагітності або годування груддю» проаналізованих ІМЗ наведено суперечливу інформацію, тобто в тексті однієї ІМЗ відсутні відомості, що наявні в тексті іншої, причому жодна ІМЗ не є ідентичною до ІМЗ Ентеролу, зареєстрованого у Франції (країна-виробник). Власне ці інформаційні розбіжності, а також сприйняття інформації пацієнтом можуть спричинити неправильний прийом ЛЗ та, як наслідок, лікопов'язані проблеми. Для мінімізації асиметрії інформації необхідно заявником при реєстрації ЛЗ подавати нотаріально завіреним переклад ІМЗ країни-виробника.

## Список використаної літератури

1. Probiotics market size, share & trends analysis report by product (food & beverages, dietary supplements), by ingredient (bacteria, yeast), by end use, by distribution channel, and segment forecasts, 2019–2025. – Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/probiotics-market/>
2. Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R. et al. World Gastroenterology organization. Probiotics and prebiotics. – Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english/>
3. McFarland L. V., Evans C. T., Goldstein E. J. C. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – N 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00124>
4. Storr M., Stengel A. Klinische evidenz zu probiotika in der prävention einer antibiotika-assoziierten diarrhö : systematischer review // *MMW Fortschr* – 2021. – N 163. – P. 19–26. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9762>
5. Chukhray I., Bilushchak H., Kolyasa L. et al. Expert evaluation of consumer properties of probiotics marketed in Ukraine // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. – 2018. – N 31. – P. 76–80. <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0015>
6. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
7. National registers of authorised medicines. – Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>
8. Государственный реестр лекарственных средств – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%u042d%u043d%u0442%u0435%u0440%u043e%u043b&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isnd=-1&regType=1%2c6&order=RegNumber&orderType=asc&pageNum=1&pageSize=10>
9. Реєстр лекарственных средств Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank/>
10. Наказ МОЗ України від 26. 08. 2005 № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення». – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
11. Гадяк І. В., Громошук Б. П. Дослідження змісту офіційно затвердженої інформації про медичне застосування торгових марок тамсулозину // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. – 2018. – № 1. – С. 20–27. <https://doi.org/10.24959/uekj.18.2>
12. Громошук Б. П., Матвійчук М. Є. Дослідження асиметрії інформації нормативних документів щодо лікарських засобів для фармакотерапії депресивних розладів у вагітних і породіль // *Фармац. часопис*. – 2019. – № 3. – С. 111–122. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10408>
13. Унгурян Л. М., Бєляєва О. І., Смірнова О. В. та ін. Порівняльний аналіз споживчих властивостей валсартанвмісних препаратів з погляду асиметрії інформації // *Фармац. часопис*. – 2020. – № 3. – С. 53–59. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11426>

## References

1. Probiotics market size, share & trends analysis report by product (food & beverages, dietary supplements), by ingredient (bacteria, yeast), by end use, by distribution channel, and segment forecasts, 2019–2025. – Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/probiotics-market/>
2. Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R. et al. World Gastroenterology organization. Probiotics and prebiotics. – Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english/>
3. McFarland L. V., Evans C. T., Goldstein E. J. C. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – N 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00124>
4. Storr M., Stengel A. Klinische evidenz zu probiotika in der prävention einer antibiotika-assoziierten diarrhö : systematischer review // *MMW Fortschr* – 2021. – N 163. – P. 19–26. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9762>
5. Chukhray I., Bilushchak H., Kolyasa L. et al. Expert evaluation of consumer properties of probiotics marketed in Ukraine // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. – 2018. – N 31. – P. 76–80. <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0015>

6. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>
7. National registers of authorised medicines. – Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>
8. Hosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. – Rezhym dostupa: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%u042d%u043d%u0442%u0435%u0440%u043e%u043b&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isnd=-1&regType=1%2c6&order=RegNumber&orderType=asc&pageNum=1&pageSize=10>
9. Reestr lekarstvennykh sredstv Respublyky Belarus. – Rezhym dostupa: <http://www.rceth.by/Refbank/>
10. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26. 08. 2005 r. № 426 «Pro zatverdzhennia poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu) a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia». – Rezhym dostupu: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
11. Hadiak I. V., Hromovyk B. P. Doslidzhennia zmistu ofitsiino zatverdzhenoj informatsii pro medychne zastosuvannia torhovykh marok tamsulozynu // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2018. – № 1. – S. 20–27. <https://doi.org/10.24959/uekj.18.2>
12. Hromovyk B. P., Matviichuk M. Ye. Doslidzhennia asymetrii informatsii normatyvnykh dokumentiv shchodo likarskykh zasobiv dlia farmakoterapii depresyvykh rozladiv u vahitnykh i porodil // Farmats. chasopys. – 2019. – № 3. – S. 111–122. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10408/>
13. Unhurian L. M., Bieliaieva O. I., Smirnova O. B. ta in. Porivnialnyi analiz spozhyvchykh vlastyvoستي valsartanvmsisnykh preparativ z pohliadu asymetrii informatsii // Farmats. chasopys. – № 3. – S. 53-59. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11426>

Надійшла до редакції 10 червня 2021 р.  
Прийнято до друку 28 серпня 2021 р.

I. Л. Чухрай (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>),  
С. Є. Шунькіна (<https://orcid.org/0000-0003-3911-5238>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

#### АНАЛІЗ АСИМЕТРІЇ ІНФОРМАЦІЇ ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ПРИКЛАДІ ЕНТЕРОЛУ

**Ключові слова:** пробіотик, інструкція для медичного застосування, асиметрія інформації  
А Н О Т А Ц І Я

Можлива наявність різничань у текстах інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять однакову діючу речовину, зареєстрованих на фармацевтичних ринках різних країн. Це стосується, насамперед, лікарських засобів, що вироблені в одній країні та поширюються на ринках інших держав. Внаслідок наявної асиметрії інформації можуть виникнути питання, пов'язані з неправильним прийомом лікарських засобів, особливо актуальною ця проблема є у зв'язку з туристичною активністю та тривалою міграцією населення.

Мета роботи – встановлення розбіжностей в інструкціях для медичного застосування Ентеролу, зареєстрованого в різних країнах.

Матеріалами дослідження були реєстри лікарських засобів Франції, України, Білорусі, Болгарії, Польщі, Чехії й Росії та тексти інструкцій для медичного застосування лікарського засобу Ентеролу (Biocodex, Франція), зареєстрованого на фармацевтичних ринках вищенаведених країн. Використано методи узагальнення, систематизації, контекстуального та порівняльного аналізу.

Виявлено, що в оригінальній (французькій) інструкції для медичного застосування наведено два показання до застосування Ентеролу: лікування гострої діареї у дітей до 12 років та профілактика діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків у людей із ризиком розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile* або рецидив діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, тоді як в білоруській та російській інструкціях для медичного застосування – по одному показанню. У польській інструкції для медичного застосування зазначено 5 показань, у болгарській і чеській – по 8. Найбільшу кількість показань до застосування Ентеролу (11) наведено в українській інструкції для медичного застосування.

У розділах «Показання», а також «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Побічні реакції», «Особливі заходи безпеки» та «Особливості застосування у період вагітності або годування груддю» проаналізованих інструкцій для медичного застосування наведено суперечливу інформацію, тобто в тексті однієї інструкції для медичного застосування відсутні відомості, що наявні в тексті іншої, причому жодна інструкція для медичного застосування не є ідентичною до інструкції для медичного застосування Ентеролу, зареєстрованого у Франції (країна-виробник).

Власне ці інформаційні розбіжності, а також сприйняття інформації пацієнтом можуть спричинити неправильний прийом лікарського засобу та, як наслідок, лікопов'язані проблеми. Для мінімізації асиметрії інформації необхідно заявником при реєстрації лікарського засобу подавати нотаріально завірений переклад інструкції для медичного застосування країни-виробника.

И. Л. Чухрай (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>),  
С. Е. Шунькина (<https://orcid.org/0000-0003-3911-5238>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

## АНАЛИЗ АСИММЕТРИИ ИНФОРМАЦИИ ИНСТРУКЦИЙ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ЭНТЕРОЛА

**Ключевые слова:** пробиотик, инструкция по применению лекарственного средства, асимметрия информации  
А Н Н О Т А Ц И Я

Возможно наличие разночтений в текстах инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих одинаковое действующее вещество, зарегистрированных на фармацевтических рынках разных государств. Это касается, прежде всего, лекарственных средств, произведенных в одной стране и распространяемых на рынках других стран. Вследствии асимметрии информации могут возникнуть вопросы, связанные с неправильным приемом лекарственных средств, эта проблема особенно актуальна в связи с туристической активностью и трудовой миграцией населения.

Цель работы – установление расхождений в инструкциях по медицинскому применению Энтерола, зарегистрированного в разных странах.

Материалами исследования были реестры лекарственных средств Франции, Украины, Беларуси, Болгарии, Польши, Чехии, России и тексты инструкций по медицинскому применению лекарственного средства Энтерола (Biocodex, Франция), зарегистрированного на фармацевтических рынках вышеприведенных стран. Использованы методы обобщения, систематизации, контекстуального и сравнительного анализа.

Выявлено, что в оригинальной (французской) инструкции по медицинскому применению приведены два показания к применению Энтерола: лечение острой диареи у детей до 12 лет и профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков у людей с риском развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* или рецидива диареи, вызванной *Clostridium difficile*, тогда как в белорусской и российской инструкциях по медицинскому применению – по одному показанию. В польской инструкции по медицинскому применению указано 5 показаний, в болгарской и чешской – по 8. Наибольшее количество показаний к применению Энтерола (11) приведено в украинской инструкции по медицинскому применению.

В разделах «Показания», а также «Способ использования и доза», «Противопоказания», «Побочное действие», «Особые меры безопасности» и «Особенности использования во время беременности или грудного вскармливания» анализируемых инструкций по медицинскому применению содержится противоречивая информация, то есть в тексте одной инструкции по медицинскому применению нет информации, которая содержится в тексте другой, и ни одна инструкция по медицинскому применению не идентична инструкции по медицинскому применению Энтерола, зарегистрированного во Франции (страна-производитель).

Именно эти информационные разногласия, а также восприятие информации пациентом могут вызвать неправильный прием лекарственных средств и, как следствие, проблемы, связанные с лекарствами. Для минимизации асимметрии информации необходимо заявителем при регистрации лекарственного средства подавать нотариально заверенный перевод инструкции по медицинскому применению страны-производителя.

I. L. Chukhray (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>),  
S. Ye. Shunkina (<https://orcid.org/0000-0003-3911-5238>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

## ANALYSIS OF INFORMATION ASYMMETRY IN THE INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE ON THE EXAMPLE OF ENTEROL

**Key words:** probiotic, instruction for medical use, asymmetry of information

### A B S T R A C T

There may be variations in the texts of instructions for medical use of medicines (hereinafter – the instructions) containing the same active pharmaceutical ingredient, and registered in the pharmaceutical markets of different countries. First of all this applies to medicines manufactured in one country and distributed to other countries. Therefore, there are questions related to incorrect use of medicines due to the existing asymmetry of information. This problem is especially relevant in connection with tourist activity and labour migration.

The aim of the study was to identify discrepancies in the instructions of Enterol, registered in different countries.

The materials of the study were the registers of medicines in France, Ukraine, Belarus, Bulgaria, Poland, the Czech Republic and Russia, as well as the texts of instructions of Enterol (Biocodex, France), registered in the above countries. Methods of generalization, systematization, as well as contextual and comparative analysis were used.

It was found that the original (French) instruction has two indications for the use of Enterol (treatment of acute diarrhea in children under 12 years old; prevention of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile* or recurrence of diarrhea caused by *Clostridium difficile*), while Belarusian and Russian instructions have one indication. Polish instruction contains 5 indications, while Bulgarian and Czech – 8. The largest number of indications for the use of Enterol (11) is given in Ukrainian instruction.

A contradictory information is in the sections «Therapeutic Indications», «Posology and method of administration», «Contraindications», «Undesirable effects», «Special warnings and precautions for use», including «Pregnancy and lactation». In the text of one instruction there is no information available in the text of another, and none of the instructions is identical to the instructions of Enterol, registered in France (country of manufacture). Actually, these information discrepancies, as well as the patient's perception of information, can lead to improper use of medicines and, as a consequence, drug-related problems. Thus, to minimize the asymmetry of information, the applicant during the registration of the drug must submit a notarized translation of the manufacturer's instructions.

*Електронна адреса для листування з авторами: [iryna\\_chukhray@ukr.net](mailto:iryna_chukhray@ukr.net)*

(Чухрай І. Л.)

**Засновники журналу:** *Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

**Журнал зареєстровано** 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

**Мова видання:** статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

**Електронну версію** наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 30. 09. 2021 р., протокол № 10.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень–жовтень, Том 75, 2021. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

---

Здано до набору 06. 10. 2021 р. Підписано до друку 22. 10. 2021 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 20060

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

---

**Адреса редакції:** 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: [pharmjournal@dec.gov.ua](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

**Офіційний сайт** «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>