

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ Т. 74, № 6  
FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД-ГРУДЕНЬ  
2019 • Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**ПОДІЇ, ФАКТИ**

До 95-річчя від дня народження професора Максютіної Ніни Павлівни... 3

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ  
ФАРМАЦІЄЮ**

*Білоус М. В., Рижов О. А., Шматенко О. П., Галан О. В.* Медичне забезпечення військ у інтегрованій інформаційній мережі логістичного забезпечення Збройних Сил України..... 6

*Кривов'яз О. В., Щерба І. К., Томашевська Ю. О., Кудря В. В.* Обізнаність студенток щодо факторів ризику раку молочної залози (результати соціологічного дослідження)..... 14

**ФАРМАКОЕКОНОМІКА**

*Соловійов С. О., Жук С. І., Кондратиук В. К., Дзюблык І. В., Трохимчук В. В.* Фармакоеконімічні дослідження технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки..22

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ  
БІОЛОГІЧНО**

**АКТИВНИХ СПОЛУК**

*Демченко С. А., Федченкова Ю. А., Івасенко А. М., Суховєєв В. В., Демченко А. М.* Синтез та противірусна активність ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.....33

**CONTENT**

**EVENTS, FACTS**

On the occasion of the 95th birthday of the professor Maksyutina Nina Pavlovna ..... 3

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Bilous M. V., Ryzhov O. A., Shmatenko O. P., Galan O. V.* The medical support of the army in an integrated information network of the logistical support of the armed forces of Ukraine..... 6

*Kryvoviaz O. V., Shcherba I. K., Tomashevska Yu. O., Kudria V. V.* Students' awareness of breast cancer risk factors (results of a sociological study)..... 14

**PHARMACOECONOMICS**

*Soloviov S. O., Zhuk S. I., Kondratiuk V. K., Dziublyk I. V., Trokhymchuk V. V.* Pharmacoeconomic studies of technologies for prevention of HPV-associated cervical pathologies..... 22

**SYNTHESIS AND ANALYSIS  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
COMPOUNDS**

*Demchenko S. A., Fedchenkova Yu. A., Ivasenko A. M., Sukhoveev V. V., Demchenko A. M.* Synthesis and antiviral properties derivatives of 1-(para-tolyl)-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulene-3-carbothioic acid arylamides.....33

*Лелюх М. І.* Біологічна активність гетероциклічних систем на основі функціонально заміщених 1,3,4-тіа(окса)діазолів (огляд)..43

### **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

*Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф., Гладисhev В. В.* Термогравіметричні дослідження нового інтраназального гелю з ноопептом.....54

### **ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ**

*Пальчевська Т. А., Баула О. П., Бессарабов В. І., Пальчевський К. В.* Розроблення методики визначення технологічних домішок 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот під час синтезу натрію амідотризоату..... 62

### **ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Михайленко О. О.* Дослідження біологічно активних речовин приймочок крокусу посівного (шафрану) з України..... 70

### **ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т., Чікіткіна В. В.* Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка.....77

*Башир Джабар Алі Аль-Сахлані, Сенюк І. В., Ленчик Л. В., Упир Т. В.* Вивчення впливу екстрактів, одержаних із плодів сливи домашньої, на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи печінки..... 85

### **НЕКРОЛОГ**

Пам'яті члена-кореспондента НАН і НАМН України, професора, доктора медичних наук Івана Сергійовича Чекмана.....94

*Lelyukh M. I.* Biological activity of heterocyclic systems based on functionally substituted 1,3,4-thia(oxa)diazoles (review).....43

### **PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY**

*Burlaka B. S., Belenichev I. F., Gladyshev V. V.* Thermogravimetric investigation of a new intranasal gel with noopept..... 54

### **PRODUCTION, QUALITY CONTROL AND STANDARTIZATION OF THE MEDICINES**

*Palchevska T. A., Baula O. P., Bessarabov V. I., Palchevskiy K. V.* Development of a methodology for determining technological impurities of 3,5-dinitro- and 3,5-diaminobenzoic acids in the process of synthesis of sodium amidotris-oate..... 62

### **PHYTOCHEMICAL RESEARCH**

*Mykhailenko O. O.* Investigation of the biological active compounds of crocus sativus stigmas (saffron) from Ukraine ...70

### **PHARMACOLOGY**

*Kononenko N. N., Mirzaliyev M. T., Chikitkina V. V.* The effect of dry extract of cabbage garden on the local non-specific proteinase-inhibitory potential of the mucous membrane of the stomach on the model of acute gastric ulcer..... 77

*Bashar Jabbar Ali Al-Sahlane, Senyuk I. V., Lenchik L. V., Upyr T. V.* The study of influence of the extracts obtained from prunus domestica fruits on lipid peroxydation and antioxidant system indicators in liver ..... 85

### **NECROLOGUE**

Memory of the NAS member-correspondent and NAMS of Ukraine, professor, doctor of medical sciences Ivan Sergiyovich Chekman..... 94

ДО 95-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ  
ПРОФЕСОРА МАКСЮТИНОЇ НІНИ ПАВЛІВНИ



Максютіна Ніна Павлівна (19. 02. 1925–17. 11. 2015) – фітохімік, фармакогност, доктор хімічних наук (1972 р.), професор (1972 р.), лауреат премії Всесоюзного товариства винахідників і раціоналізаторів серед жінок (1982 р.), Заслужений діяч науки і техніки України (2004 р.) [3–6].

Народилася Ніна Павлівна 19 лютого 1925 р. в слободі Микитівка Микитівського району Білгородської області. У 1944 р. вона закінчує з відзнакою середню школу та без іспитів вступає до Харківського фармацевтичного інституту (нині Національний фармацевтичний університет) [3–6]. Війна та нелегкий повоєнний час не могли не відбитися на формуванні особистості майбутнього науковця. З війни не повертаються її батько і старший брат. Життя вимагає розраховувати тільки на свої сили і торувати свій шлях самостійно. У 1948 р. успішно закінчує вуз і починає

свій науковий шлях у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (ХНДХФІ). Спочатку працює на посаді лаборанта потім – молодшого наукового співробітника лабораторії фітохімії, а у 1950–1966 рр. на посаді старшого наукового співробітника. Вона повністю розчиняється у фітохімічних дослідженнях, створенні стандартизованих лікарських засобів. У 1954 р Ніна Павлівна успішно захищає кандидатську дисертацію на тему «Хімічні дослідження карденолідів *Syrenia angustifolia* L.» [3–6].

В цей час вона активно розробляє нові методи фітохімічних досліджень лікарських рослин, виокремлює і встановлює хімічну структуру карденолідів, гідроксикоричних кислот, кумаринів і фурукумаринів, флавоноїдів і полісахаридів. Ніна Павлівна пропонує новий хроматографічний метод, що дає змогу в короткий термін дослідити понад 700 рослинних об'єктів.

Із 1966 р. по 1992 р. (26 років) Н. П. Максютіна очолює кафедру фармацевтичної хімії Київського інституту удосконалення лікарів (нині – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика). У цей період кафедра стає провідною на теренах колишнього СРСР із підвищення кваліфікації спеціалістів із фармацевтичного аналізу, є методичним центром зі створення програм для післядипломного навчання провізорів-аналітиків аптек і контрольно-аналітичних лабораторій. Спільно з провідними фахівцями з гомеопатії та гомеопатичною аптекою м. Києва на кафедрі вперше серед країн Східної Європи було організовано цикли ТУ «Гомеопатична фармація» (для провізорів) та «Основи гомеопатії» (для лікарів), розроблено відповідні навчальні програми (1989–1991 рр.) [1, 2]. Після реорганізації кафедри фармацевтичної хімії в кафедру фармацевтичної хімії та фармакогнозії (завідувач професор О. М. Гриценко), Ніна Павлівна працювала на посаді професора.

У 1972 р. Ніна Павлівна захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук на тему «Хімічні дослідження деяких О-глікозидів і створення на їх основі нових лікарських препаратів». У цьому самому році їй було присвоєно звання професора по кафедрі фармацевтичної хімії та фармакогнозії.

За весь період роботи Максютіної Н. П. на кафедрі, окрім видання низки навчальних та методичних посібників, монографій та довідників, активно проводили фундаментальні дослідження, спрямовані на розроблення нових методів для внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів. А також було вивчено склад флавоноїдів, фенілпропаноїдів, гідроксикоричних кислот, кумаринів, поліфенольних та стероїдних глікозидів рослин родин айстрових, бобових, клузіїєвих, липових, подорожникових, зонтичних та хрестоцвітих. Розроблено спектрофотометричні методики кількісного визначення різних груп біологічно активних речовин для багатьох лікарських сумішей. Одержано розчинну форму кверцетину та розроблено методику його виявлення у біологічних рідинах. Багатопланові дослідження, що проводили упродовж 20 років професор Н. П. Максютіна та її учні, увінчалися створенням і впровадженням у вітчизняне промислове виробництво двох лікарських форм розчинного кверцетину – «Гранули кверцетину» та «Корвітин для ін'єкцій» [1, 2].

Із 1999 по 2003 рр. Ніна Павлівна завідувала секцією фармакогнозії і ботаніки кафедри фармації фармацевтичного факультету в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (НМУ). Вона стала засновником нової кафедри фармакогнозії та ботаніки, а з 2003 по 2015 рр. працювала професором цієї самої кафедри. Н. П. Максютіна заклала основи фітохімічних досліджень на новоствореному факультеті, згуртувала навколо себе однодумців як серед досвідчених педагогів, так і серед студентської молоді.

У рамках наукової тематики кафедри фармакогнозії та ботаніки під її керівництвом захищено 5 кандидатських дисертацій. На кафедрі здійснювали детальне фармакогностичне вивчення хамерію вузьколистого (*Chamaenerion angustifolium* L.) (Максютіна Н. П., Абудейх З. Х., Середа П. І., 2012 р.), соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) та соняшника бульбистого (топінамбур, земляна груша, *Helianthus tuberosus* L.) (Максютіна Н. П., Цимбаліста Ю. А., Середа П. І., 2012, 2013 рр.), фітохімічне дослідження пуп'янків софори японської (Максютіна Н. П., Чолак І. С., Середа П. І., 2011, 2013 рр.), біологічно активних речовин у складі лікарської рослинної сировини оману високого та британського (Максютіна Н. П., Бутко А. Ю., 2011, 2012, 2013 рр.), фенольного складу коренів подорожника великого і подорожника ланцетолистого (Максютіна Н. П., Маційчук О. П., 2012 р.).

За безпосередньою участю Ніни Павлівни розроблено робочі навчальні програми з фармакогнозії для студентів фармацевтичного факультету. За період роботи на кафедрі видано навчальні посібники: «Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби» (2006 р.), «Лекарственное растительное сырье и фитосредства» (2010 р.), а також методичні рекомендації для студентів фармацевтичного факультету.

За весь науковий шлях Ніною Павлівною опубліковано понад 360 наукових праць, з них – 8 монографій, 29 патентів і авторських свідоцтв на винаходи. Вона була керівником 5 докторських та 19 кандидатських дисертацій. Нею було розроблено понад 40 лікувально-профілактичних засобів та 16 лікарських препаратів на основі рослинної сировини. Як в Україні, так і за її межами відомі такі лікарські форми, створені Н. П. Максютіною: Кверцетин в таблетках і в гранулах, Корвітин для ін'єкцій, Пастернін, Пастинацин, Бероксан, Плантаглюцид, Фларонін, Флассилін, Гіперозид, Вітапектин, медове желе «Вита», Фітосорбент, Арктан, Арктоліг-

нан, Софора, Робінія, Тилія, Тиліавіт, Енерговітал, ціла серія «Фітосорбінів-Планта» та багато інших [3–6]. Ці препарати випускали в Україні відомі виробники: ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ Дослідний завод «ДНЦЛЗ», ПП «Максютіна і син. Цілющі сили природи».

Ніна Павлівна зробила значний внесок у формування української наукової школи фітохіміків у галузі фармацевтичних наук, що було важливою основою створення нових, ефективних стандартизованих лікарських засобів рослинного походження. Не одне покоління науковців, провізорів та студентів й до сьогодні вчиться на її наукових працях, підручниках, посібниках. Вона належить до плеяди вчених світового рівня, яких можна по праву назвати засновниками фітохімії в Україні. Ніна Павлівна Максютіна назавжди залишатиметься в нашій пам'яті та серцях як непересічна особистість, здатна об'єднати колектив, скерувати, націлити на успішний результат спільної справи та мудрий керівник, який умів у кожному розгледіти особистість.

*Колектив кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного  
університету імені О. О. Богомольця  
Фармацевтичні кафедри НМАПО імені П. Л. Шупика  
Кафедра фармацевтичної та біологічної хімії, фармакогнозії ПВНЗ «КМУ»  
Кафедра хімії природних сполук і нутріціології НФаУ  
Кафедри фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків  
ПВНЗ «КМУ»*

#### Список використаної літератури

1. Максютіна Н., Пилипчук Л., Безпалько Л., Шаламай А. Історія розробки препарату «Корвітин» – розчинної форми кверцетину // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 5. – С. 31–38.
2. Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Радченко А. П., Федорова Л. О., Буднікова Т. М., Квітницька О. Ю. Ретроспективний аналіз та сучасний стан підвищення кваліфікації провізорів із питань якості лікарських засобів у НМАПО імені П. Л. Шупика // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 24–37.
3. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1310/maksyutina-nina-pavlivna>
4. [http://esu.com.ua/search\\_articles.php?id=60991](http://esu.com.ua/search_articles.php?id=60991)
5. <http://www.pharmacognosy.com.ua/index.php/istoriya-farmakognozii-v-litsakh/maksyutina-n-p>
6. [https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D1%81%D1%8E%D1%82%D1%96%D0%BD%D0%B0\\_%D0%9D%D1%96%D0%BD%D0%B0\\_%D0%9F%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D1%96%D0%B2%D0%BD%D0%B0](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D1%81%D1%8E%D1%82%D1%96%D0%BD%D0%B0_%D0%9D%D1%96%D0%BD%D0%B0_%D0%9F%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D1%96%D0%B2%D0%BD%D0%B0)

## **ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ**

УДК 355.088:61:005.932:004.9(477)

DOI: 10.32352/0367-3057.6.19.01

М. В. БІЛОУС<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>), канд. фарм. наук, доцент,

О. А. РИЖОВ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>), д-р фарм. наук, проф.,

О. П. ШМАТЕНКО<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>), д-р фарм. наук, проф.,

О. В. ГАЛАН<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>)

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

### **МЕДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВІЙСЬК У ІНТЕГРОВАНІЙ ІНФОРМАЦІЙНІЙ МЕРЕЖІ ЛОГІСТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ**

**Ключові слова:** Збройні Сили України, логістичне забезпечення, інформаційна мережа

M. V. BILOUS<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),

O. A. RYZHOV<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),

O. P. SHMATENKO<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),

O. V. GALAN<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>)

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

<sup>2</sup>Zaporizhzhia State Medical University

### **THE MEDICAL SUPPORT OF THE ARMY IN AN INTEGRATED INFORMATION NETWORK OF THE LOGISTICAL SUPPORT OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE**

**Key words:** Armed Forces of Ukraine, logistical support, information network

Вперше у своїй історії Україна визначила курс на європейську інтеграцію та наміри щодо вступу до НАТО, який затверджено Стратегією національної безпеки України та Концепцією розвитку сектора безпеки і оборони України. Нова редакція Воєнної доктрини України визначає завдання з підвищення обороноздатності держави шляхом ефективної реалізації нової єдиної воєнно-економічної, військово-промислової та військово-технічної політики, одним із напрямів якої є удосконалення системи забезпечення сил оборони, зокрема фінансування, логістики, охорони здоров'я військовослужбовців, військової освіти, мобілізаційної підготовки, в напрямі їх централізації та уніфікації [1, 2]. Вищезазначене доводить, що система медичного забезпечення Збройних Сил (ЗС) України потребує подальшого удосконалення і розвитку в напрямі уніфікації та функціональної сумісності з медичними службами країн-членів Альянсу [3].

Одним з важливих завдань, що стоять перед медичною службою ЗС України, згідно з Основними положеннями логістичного забезпечення ЗС України [4], є створення єдиної ефективної системи управління ресурсним забезпеченням. Дієвість такої системи визначається якістю та достовірністю інформації, яка використовується для управління потоковими процесами.

Тому складовою у реалізації зазначеного питання є вивчення особливостей медичного забезпечення військ у інтегрованій інформаційній мережі логістичного забезпечення ЗС України, що і стало метою нашого дослідження.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Для досягнення мети дослідження виконано аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури, діючої нормативно-правової бази України. Методами дослідження є інформаційний пошук, порівняння, систематизація та моделювання.

#### **Результати дослідження та обговорення**

Планування та управління логістичним забезпеченням ЗС України, його реалізація, корегування і контроль залежать від оновленої, актуальної та надійної інформації. Ця інформація використовується для трьох основних завдань фахівця логістичного

забезпечення військ: консультування військового керівництва про аспекти виконання логістичного забезпечення; планування логістичного забезпечення; управління і контроль процесу накопичення ресурсів на початку військової операції та ланцюгів логістичного забезпечення під час її виконання. Тому постає необхідність у створенні у ЗС України єдиної сучасної логістичної інформаційної та комунікаційної мережі для збору, передачі та зберігання інформації. Подібно до логістичної мережі, інформаційна мережа військової логістики є графічним зображенням об'єктів та їх взаємозв'язків. Вузли цієї мережі – це джерела інформації, засоби передачі даних і адресати, а її ребра – інформаційні канали, які з'єднують вузли. Треба відзначити, що терміни «інформаційна мережа» і «військова комунікаційна мережа» не обов'язково збігаються [5, 6].

Згідно з визначенням у дослідженні [5], **інформаційна мережа** – це віртуальна модель, яка відображає передачу інформації між людьми, в той час як **комунікаційна мережа** – це фізична конструкція, яка використовує дротові чи бездротові канали зв'язку для забезпечення спілкування між користувачами. Комунікаційна мережа є інформаційною мережею, але деякі вузли інформаційної мережі можуть і не належати до однієї і тієї самої комунікаційної мережі [5].

Так, наприклад, згідно зі стандартами НАТО, центр тактичних операцій і центр логістичної служби в штабі дивізії відносяться до однієї і тієї самої інформаційної мережі, але вони можуть і не належати до однієї й тієї самої комунікаційної мережі. Передача інформації між двома центрами може здійснюватися прямою, особистою комунікацією. Інформаційний вузол в інформаційній мережі логістичного забезпечення може бути перетином декількох фізичних мереж, таких як бездротовий зв'язок, телефон, супутниковий зв'язок і комп'ютерна мережа [5].

Інформаційна мережа логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України є однією з найбільших і складних мереж. Вузли цієї мережі виконують різні функції як безпосередньо логістичного забезпечення, так й інші, пов'язані з цим процесом. Зазвичай інформаційний потік насичений і різноманітний. Він включає в себе логістичні дані – дані про потреби у матеріально-технічних засобах (медичного майна в тому числі), рівні запасів, ресурси в режимі транзиту (у дорозі) та експлуатаційні дані (місце розташування і стан логістичних підрозділів, експлуатаційний і фізичний стан комунікаційних ліній). Кожен вузол інформаційної мережі логістичного забезпечення пов'язаний з іншими вузлами поперечними і поздовжніми каналами. Поперечні канали з'єднують інформаційні вузли всередині ешелону, наприклад між командиром роти підтримки бойової служби бригади і логістом в штабі бригади, а поздовжні канали з'єднують вузли між ешелонами, наприклад між бригадою та логістичним підрозділом [5].

Таким чином, інформаційна мережа логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України є організаційною структурою з каналами передачі інформації. Вона складається зі взаємопов'язаних рівнів інформаційних вузлів, які відповідають різним ешелонам. Набір інформаційних вузлів логістичного забезпечення поділяється на три групи, які, згідно з дослідженнями закордонних військових фахівців [5], можна назвати: керівники, оператори та споживачі. *Керівники* задіяні у плануванні, розгортанні і управлінні системою логістичного забезпечення ЗС України, *оператори* фактично реалізують плани і виконують завдання, *споживачі* (підрозділи ЗС України) отримують матеріально-технічні засоби I–V класів постачання. Кожна група може містити більше одного рівня (ешелону) та характеризується по-різному – як постачальник і як одержувач інформації, оскільки витребування матеріально-технічних засобів та медичного майна за заявками проводиться знизу вгору, а його подача (постачання) – зверху вниз.

Наприклад, командир Командування підтримки корпусу (The commander of the Corps Support Command – COSCOM) у збройних силах США несе відповідальність за розроблення детальних планів, регуляторних документів та директив для підрозділів підтримки бойової служби на рівні корпусу. Отже, він *керівник*. Однак, як безпосередній командир логістичних підрозділів, штаб-квартири COSCOM також є *оператором* [5].

У збройних силах Ізраїлю командир дивізійного логістичного підрозділу є *оператором*. Він отримує інструкції та вказівки від логіста (G4) у штабі корпусу (*керівник*) та координує діяльність із постачання та обслуговування з логістом бригади чи батальйону (*споживач*) [5].

На рисунку зображена інтегрована інформаційна мережа логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України, де медичне забезпечення є невід’ємним та, на наш погляд, найважливішим елементом їх логістичного забезпечення.

Слід підкреслити, що на сучасному етапі реалізується принцип єдиного органу управління медичною службою, що відповідає стандартам НАТО [7]. Згідно з чинним законодавством України, управління медичним забезпеченням ЗС України здійснює єдиний орган управління – Головне військово-медичне управління, це сприяє більш ефективному вирішенню питань медичного забезпечення. Оскільки розпорядником коштів на закупівлю медичного майна та його централізоване постачання є Головне військово-медичне управління (ГВМУ) [7, 8], тому ГВМУ знаходиться на одному рівні з Головним управлінням логістики (ГУЛ) ГШ ЗС України.

У центрі рисунку вертикальний рівень, виділений жирним шрифтом, є основою інформаційної мережі логістичного забезпечення. Він пов’язує головних керівників, операторів і споживачів. Інші вертикальні рівні представляють собою професійні інформаційні канали в кожному класі логістичного забезпечення – постачання матеріально-технічних засобів I–V класів постачання, технічне обслуговування та ремонт, транспортування та медичне забезпечення. Горизонтальні рівні представляють інформаційні канали між кожним класом логістичного забезпечення і координатором логістичного забезпечення в цій групі.

Цей тип інформаційних каналів відіграє важливу роль у зниженні «вертикального» ефекту, де кожен клас працює незалежно і, отже, неефективно. Для досягнення безперебійного логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України необхідні більш сильні горизонтальні канали.

Слід відмітити, що відомості про логістичне забезпечення ЗС України переповнені даними, в основному кількісними, які мають бути перевірені, оброблені, проаналізовані та відправлені відповідним одержувачам інформації.

Тому як в Україні, так і в інших країнах, нагальною є потреба у використанні сучасних інформаційних технологій для надання системі управління логістичним забезпеченням необхідної інформації належної якості і в необхідні терміни [9–15].

Інформаційна мережа складається з інформаційних систем. Інформаційна система є основою управління логістичним забезпеченням [12], вона генерує основний внесок у процес планування, і це дає змогу фахівцям логістики ефективно контролювати і координувати зусилля щодо логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України.

Практичний досвід країн-членів НАТО в області автоматизації оборонних відомств та розробки автоматизованих систем управління (АСУ) свідчить, що ключовим підходом до автоматизації процесів логістичного забезпечення є перехід від локальних програмно-технічних рішень для окремих наборів функцій на різних



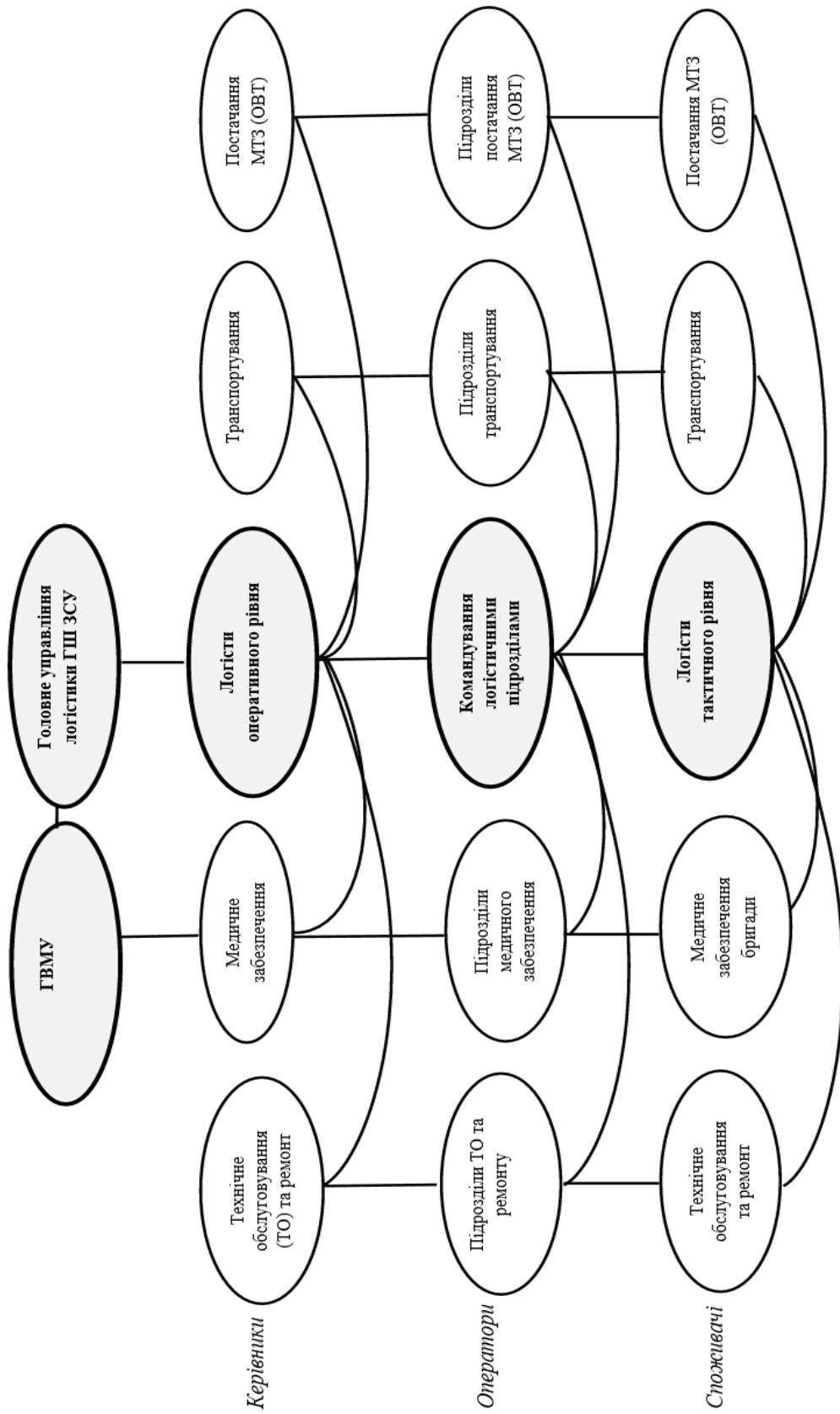


Рис. Модель інформаційної мережі логістичного забезпечення військових частин та підрозділів Збройних Сил України (адаптована авторська розробка на основі [5])

управлінських рівнях до інтегрованої АСУ оборонними ресурсами, що охоплює усю управлінську вертикаль від МО України та ГШ ЗС України до окремого підрозділу [13].

Також слід відзначити, що чітка, цілеспрямована і точна інформація є необхідною умовою ефективного управління логістичним забезпеченням, але цього також може бути недостатньо. Сучасні АСУ логістичним забезпеченням сил оборони країн-членів НАТО доповнені системами підтримки прийняття рішень, які приймають необроблену або оброблену інформацію і створюють правильні, а іноді навіть оптимальні рішення [5, 9–11, 13–15]. Однак моделі, методи та алгоритми підтримки прийняття рішень для логістичної складової оборонного планування не розкриваються з міркувань безпеки та не надаються іншим країнам (не членам НАТО) [13]. Отже, існує необхідність розроблення вітчизняного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень у військовій логістиці для потреб ЗС України.

### **Висновки**

1. Проведено дослідження з вивчення особливості медичного забезпечення військ в інтегрованій інформаційній мережі логістичного забезпечення ЗС України. На підставі теоретичного узагальнення даних наукової літератури та нормативно-правових актів побудовано модель діючої інформаційної мережі логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України.

2. Визначено необхідність у розробленні вітчизняного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень у військовій логістиці для потреб ЗС України.

### **Список використаної літератури**

1. Указ Президента України № 555/2015 Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 02.09.2015 р. «Про нову редакцію Военної доктрини України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.president.gov.ua/documents/5552015-19443>

2. Муженко В. М. Перспективні напрямки розвитку Збройних Сил в умовах суттєвих змін у воєнно-політичній ситуації навколо України на період до 2020 р. // Наука і оборона. – 2015. – № 3–4. – С. 22–27.

3. Верба А. В., Хорошун Е. М., Стриженко В. І. та ін. Концептуальні засади формування сучасної системи лікувально-евакуаційного забезпечення військ (сил) у контексті формування нового обрису Збройних Сил України (повідомлення друге) // Військова медицина України. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 5–14.

4. Наказ МОУ від 11. 10. 2016 р. № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html>

5. Kress M. Operational Logistics. The Art and Science of Sustaining Military Operations. Second Edition. – Springer International Publishing Switzerland, 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.springer.com/gp/book/9783319226736>

6. Доктрина комунікаційних та інформаційних систем союзницьких формувань «Allied joint doctrine for communication and information systems AJP-6» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/602827/doctrine\\_nato\\_cis\\_ajp\\_6.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/602827/doctrine_nato_cis_ajp_6.pdf)

7. Указ Президента України № 240/2016 від 06. 06. 2016 р. «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 20 травня 2016 року «Про Стратегічний оборонний бюлетень України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.president.gov.ua/documents/2402016-20137>

8. Керівництво з організації постачання медичною технікою та майном ЗС України у мирний час / За ред. Галана О. В., Гульби В. С., Шматенка О. П. – К.: УВМА, 2016. – 48 с.

9. Степанюк М. Ю., Сініцин І. П., Котеля О. В. Проблема створення інформаційної системи логістики в Збройних Силах України, що відповідає стандартам НАТО // Проблеми програмування. – 2018. – № 4. – С. 101–110. <https://doi.org/10.15407/pp2018.04.101>

10. Pecina Miroslav, Dufek Roman. Use of LOGFAS tools in logistics planning in NATO // Revista academiei forțelor terestre. – 2016. – N 2 (82). – P. 120–126.

11. Szabados János József. A logisztikai információs rendszer szükségessége és fejlesztési lehetőségei a Magyar Honvédségben // HSz Logisztika. – 2018. – N 4. – P. 89–102 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://honvedelem.hu/files/files/111397/hsz\\_2018\\_4\\_beliv\\_089\\_102.pdf](https://honvedelem.hu/files/files/111397/hsz_2018_4_beliv_089_102.pdf)

12. *Rongting Sun, Mingding Liu, Li Zhao*. Research on logistics distribution path optimization based on PSO and IoT // International Journal of Wavelets, Multiresolution and Information Processing. – Available from: <https://doi.org/10.1142/S0219691319500516>
13. *Беляченко В. В., Педан Ф. Ф., Романченко О. А.* Підходи до створення, підтримки і вдосконалення АСУ логістичного забезпечення ЗС України з урахуванням досвіду країн-членів НАТО [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://znp-cvsvd.nuou.org.ua/article/view/177510/177369>
14. *Elliot B. Sloane, Eric Rosow, Joe Adam, Dave Shine*. JEDI – An Executive Dashboard and Decision Support System for Lean Global Military Medical Resource and Logistics Management. International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.259658>
15. *Lefei Li, Shuming Tang*. An Artificial Emergency-Logistics-Planning System for Severe Disasters. IEEE Intelligent Systems. – 2008. – N 4 (23). – P. 86–88. – Available from: <https://doi.org/10.1109/MIS.2008.56>

## References

1. Ukaz Prezidenta Ukrainy № 555/2015 Pro rishennya Rady natsional'noyi bezpeky i oborony Ukrainy vid 02.09.2015 r. «Pro novu redaktsiyu Voyennoyi doktryny Ukrainy». Available from: <https://www.president.gov.ua/documents/5552015-19443>
2. *Muzhenko V. M.* Perspektyvni napriamky rozvytku Zbroinykh Syl v umovakh suttyevykh zmin u voienno-politychnii sytuatsii navkolo Ukrainy na period do 2020 r. // Nauka i oborona. – 2015. – № 3–4. – S. 22–27.
3. *Verba A. V., Khoroshun E. M., Stryzhenko V. I. ta in.* Kontseptualni zasady formuvannya suchasnoi systemy likuvalno-evakuatsiinoho zabezpechennia viisk (syl) u konteksti formuvannia novoho obrysu Zbroinykh Syl Ukrainy (povidomlennia druhe) // Viiskova medytsyna Ukrainy. – 2016. – T. 16, № 2. – S. 5–14.
4. Nakaz MOU vid 11. 10. 2016 r. № 522 «Pro zatverdzhennya Osnovnykh polozhen' lohistrychnoho zabezpechennya Zbroinykh Syl Ukrainy» [Elektronnyy resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html>
5. *Kress M.* Operational Logistics. The Art and Science of Sustaining Military Operations. Second Edition. – Springer International Publishing Switzerland, 2016 [Elektronnyy resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.springer.com/gp/book/9783319226736>
6. Doktryna komunikatsiinykh ta informatsiinykh system soiuznytskykh formuvan «Allied joint doctrine for communication and information systems AJP-6» [Elektronnyy resurs]. – Rezhym dostupu: [http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/602827/doctrine\\_nato\\_cis\\_ajp\\_6.pdf](http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/602827/doctrine_nato_cis_ajp_6.pdf)
7. Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 06. 06. 2016 r. № 240/2016 «Pro rishennya Rady natsionalnoyi bezpeky i oborony Ukrainy vid 20 travnya 2016 roku «Pro Stratehichnyy oboronnyy byuletyn Ukrainy» [Elektronnyy resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.president.gov.ua/document/2402016-20137>
8. Kerivnytstvo z orhanizatsiyi postachannya medychnoyu tekhnikoyu ta maynom ZS Ukrainy u myrnyy chas / Za red. *Halana O. V., Hul'py V. S., Shmatenka O. P.* – K.: UVMA, 2016. – 48 s.
9. *Stepaniuk M. Yu., Sinityn I. P., Kotelia O. V.* Problema stvorennia informatsiinoi systemy lohistryky v Zbroinykh Sylakh Ukrainy, shcho vidpovidaie standartam NATO // Problemy prohramuvannya. – 2018. – № 4. – S. 101–110. Available from: <http://https://doi.org/10.15407/pp2018.04.101>
10. *Pecina Miroslav, Dufek Roman*. Use of LOGFAS tools in logistics planning in NATO // Revista Academiei Fortelor Terestre. – 2016. – N 2 (82). – P. 120–126.
11. *Szabados János József*. A logisztikai információs rendszer szükségessége és fejlesztési lehetőségei a Magyar Honvédségben // HSz Logisztika. – 2018. – N 4. – P. 89–102. – Available from: [https://honvedelem.hu/files/files/111397/hsz\\_2018\\_4\\_beliv\\_089\\_102.pdf](https://honvedelem.hu/files/files/111397/hsz_2018_4_beliv_089_102.pdf)
12. *Rongting Sun, Mingding Liu, Li Zhao*. Research on logistics distribution path optimization based on PSO and IoT // International Journal of Wavelets, Multiresolution and Information Processing. – Available from: <https://doi.org/10.1142/S0219691319500516>
13. *Beliachenko V. V., Pedan F. F., Romanchenko O. A.* Pidkhody do stvorennia, pidtrymky i vdoskonalennia ASU lohistrychnoho zabezpechennia ZS Ukrainy z urakhuvanniam dosvidu krain-chleniv NATO [Elektronnyy resurs]. – Rezhym dostupu: <http://znp-cvsvd.nuou.org.ua/article/view/177510/177369>
14. *Elliot B. Sloane, Eric Rosow, Joe Adam, Dave Shine*. JEDI – An Executive Dashboard and Decision Support System for Lean Global Military Medical Resource and Logistics Management. International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. – Available from: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.259658>
15. *Lefei Li, Shuming Tang*. An Artificial Emergency-Logistics-Planning System for Severe Disasters. IEEE Intelligent Systems. – 2008. – N 4 (23). – P. 86–88. – Available from: <https://doi.org/10.1109/MIS.2008.56>

Надійшла до редакції 29 жовтня 2019 р.  
Прийнято до друку 8 листопада 2019 р.

М. В. Білоус<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),  
О. А. Рижов<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),  
О. П. Шматенко<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),  
О. В. Галан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>)

<sup>1</sup> *Українська військово-медична академія, м. Київ*

<sup>2</sup> *Запорізький державний медичний університет*

## МЕДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВІЙСЬК У ІНТЕГРОВАНІЙ ІНФОРМАЦІЙНІЙ МЕРЕЖІ ЛОГІСТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

**Ключові слова:** Збройні Сили України, логістичне забезпечення, інформаційна мережа  
А Н О Т А Ц І Я

Система медичного забезпечення Збройних Сил (ЗС) України на сьогодні потребує подальшого удосконалення і розвитку в напрямі уніфікації та функціональної сумісності з медичними службами країн-членів НАТО. Одним із важливих завдань, що стоять перед медичною службою ЗС України, згідно з Основними положеннями логістичного забезпечення ЗС України, є створення єдиної ефективної системи управління ресурсним забезпеченням. Дієвість такої системи визначається якістю та достовірністю інформації, яка використовується для управління потоковими процесами.

Мета роботи – вивчення особливостей медичного забезпечення військ у інтегрованій інформаційній мережі логістичного забезпечення ЗС України.

Для досягнення мети дослідження проведено аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури, діючої нормативно-правової бази України. Методами дослідження є інформаційний пошук, порівняння, систематизація та моделювання.

Під час дослідження діючої інтегрованої інформаційної мережі логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України встановлено, що вона є однією з найбільших і складних мереж. З'ясовано, що кожен вузол інформаційної мережі логістичного забезпечення пов'язаний з іншими вузлами поперечними і поздовжніми каналами. Поперечні канали з'єднують інформаційні вузли всередині ешелону, а поздовжні канали з'єднують вузли між ешелонами. Таким чином, інформаційна мережа є ієрархічною сіткою. Визначено, що набір інформаційних вузлів логістичного забезпечення поділяється на три групи, які, згідно з дослідженнями закордонних військових вчених, можна назвати – керівники, оператори та споживачі. Встановлено, що, згідно з чинним законодавством, в інформаційній мережі логістичного забезпечення ЗС України Головне військово-медичне управління, як орган управління медичною службою ЗС України, знаходиться на одному рівні з Головним управлінням логістики Генерального штабу ЗС України.

Проведено дослідження з вивчення особливостей медичного забезпечення військ у інтегрованій інформаційній мережі логістичного забезпечення ЗС України. На підставі теоретичного узагальнення даних наукової літератури та нормативно-правових актів побудовано модель діючої інформаційної мережі логістичного забезпечення військових частин та підрозділів ЗС України. Визначено необхідність у розробленні вітчизняного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень у військовій логістиці для потреб ЗС України.

М. В. Белоус<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),  
А. А. Рыжов<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),  
А. П. Шматенко<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),  
А. В. Галан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>)

<sup>1</sup> *Украинская военно-медицинская академия, г. Киев*

<sup>2</sup> *Запорожский государственный медицинский университет*

## МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВОЙСК В ИНТЕГРИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СЕТИ ЛОГИСТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВООРУЖЁННЫХ СИЛ УКРАИНЫ

**Ключевые слова:** Вооружённые Силы Украины, логистическое обеспечение, информационная сеть  
А Н Н О Т А Ц И Я

Система медицинского обеспечения Вооружённых Сил (ВС) Украины сегодня требует дальнейшего совершенствования и развития в направлении унификации и совместимости с медицинскими службами стран-членов НАТО. Одной из важных задач, стоящих перед медицинской службой ВС Украины, согласно Основным положениям логистического обеспечения ВС Украины, является создание единой эффективной системы управления ресурсным обеспечением. Действительность такой системы определяется качеством и достоверностью информации, используемой для управления потоковыми процессами.

Целью работы было изучение особенностей медицинского обеспечения войск в интегрированной информационной сети логистического обеспечения ВС Украины.

Для достижения цели исследования проведен анализ отечественных и зарубежных научных литературных источников, действующей нормативно-правовой базы Украины. Методами исследования являются информационный поиск, сравнение, систематизация и моделирование.

При проведении исследования действующей интегрированной информационной сети логистического обеспечения воинских частей и подразделений ВС Украины установлено, что она является одной из крупнейших и сложных сетей. Выяснено, что каждый узел информационной сети логистического обеспечения связан с другими узлами поперечными и продольными каналами. Поперечные каналы соединяют информационные узлы внутри эшелона, а продольные каналы соединяют узлы между

эшелонами. Таким образом, информационная сеть является иерархической сеткой. Определено, что набор информационных узлов логистического обеспечения делится на три группы, которые, согласно исследованиям зарубежных военных учёных, можно назвать – руководители, операторы и потребители. Установлено, что, согласно действующему законодательству Украины, в информационной сети логистического обеспечения ВС Украины Главное военно-медицинское управление, как орган управления медицинской службой ВС Украины, находится на одном уровне с Главным управлением логистики Генерального штаба ВС Украины.

Проведено исследование по изучению особенности медицинского обеспечения войск в интегрированной информационной сети логистического обеспечения ВС Украины. На основании теоретического обобщения данных научной литературы и нормативно-правовых актов построена модель действующей информационной сети логистического обеспечения воинских частей и подразделений ВС Украины. Определена необходимость в разработке отечественного программного обеспечения поддержки принятия решений в военной логистике для нужд ВС Украины.

M. V. Bilous <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),

O. A. Ryzhov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),

O. P. Shmatenko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),

O. V. Galan <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>)

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

<sup>2</sup>Zaporizhzhia State Medical University

#### THE MEDICAL SUPPORT OF THE ARMY IN AN INTEGRATED INFORMATION NETWORK OF THE LOGISTICAL SUPPORT OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE

**Key words:** Armed Forces of Ukraine, logistical support, information network

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

The Armed Forces (AF) health care system of Ukraine today requires further improvement and development in the direction of unification and interoperability with the medical services of NATO member countries. One of the important tasks facing the medical service of the Armed Forces of Ukraine, according to the Main Provisions of Logistics Provision of the Armed Forces of Ukraine, is the creation of a single effective system of resource management. The effectiveness of such a system is determined by the quality and reliability of the information used to control the flow processes.

The aim of the work—a study of the singularities of the medical support of the troops in the integrated information network of logistic support of the Armed Forces of Ukraine.

To achieve the purpose of the research, the analysis of the domestic and foreign scientific literature, the current regulatory framework of Ukraine was conducted. Research methods are: information search, contrast, arrangement and modeling.

While conducting a study of the existing integrated information network of logistics support for military units and units of the Armed Forces of Ukraine it was found that this is one of the largest and most complex nodes. It was found that each node of the logistic information network is connected to other nodes of the transverse and longitudinal canals. The transverse canals connect the nodes inside the echelon, and the longitudinal canals connect the nodes between the echelons. Thus, the information network is a hierarchical network. It has been determined that the set of logistic support nodes is divided into three groups according to the research of foreign military scientists can be called: executives, operators and consumers. It is established that according to the current legislation in the information network of logistic support of the Armed Forces of Ukraine, the Main Military Medical Directorate, as a body managing the medical service of the Armed Forces of Ukraine, is on par with the Main Logistics Department of the General Staff of the Armed Forces of Ukraine.

A study was conducted to study the peculiarities of the medical provision of troops in the integrated information network of logistical support of the Armed Forces of Ukraine. On the basis of theoretical generalization of data of scientific literature and normative-legal acts, the model of the current information network of logistical support of military units and units of the Armed Forces of Ukraine was constructed. The necessity to develop national decision support software in military logistics for the needs of the Armed Forces of Ukraine is identified.

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

*(Білоус М. В.)*

O. V. KRYVOVIAZ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),

I. K. SHCHERBA (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),

Yu. O. TOMASHEVSKA (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),

V. V. KUDRIA (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>)

*Pirogov National Memorial Medical University, Vinnytsya*

## **STUDENTS' AWARENESS OF BREAST CANCER RISK FACTORS (RESULTS OF A SOCIOLOGICAL STUDY)**

**Key words:** breast cancer, risk factors, anonymous survey, questionnaire

---

О. В. КРИВОВ'ЯЗ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>), д-р фарм. наук, доцент,

І. К. ЩЕРБА (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>), канд. біол. наук, доцент,

Ю. О. ТОМАШЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>), канд. фарм. наук, доцент,

В. В. КУДРЯ (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>)

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

## **ОБІЗНАНІСТЬ СТУДЕНТОК ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (РЕЗУЛЬТАТИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**Ключові слова:** рак грудної залози, фактори ризику, анонімне опитування, анкета-опитувальник

---

The maintaining of reproductive health of the nation is the essential part of Ukraine's demographic policy. Thus, the organization of services and measures aiming to improve prevention, diagnosis and treatment of women who suffer from cancer of reproductive organs remains a pressing issue which has to be addressed at the state level [1].

Breast cancer is the leading type of cancer among female population [2, 3], and, worldwide, it results in over half a million deaths of women every year [2, 4]. According to the data of the National Cancer Registry, in Ukraine the highest number of breast cancer cases is recorded in women over 60 years of age [5], though the prevalence of breast cancer increases already in women age 30 and older [2, 7].

One of the most noticeable features characterizing the increase in the number of cases of diagnosed malignancies in women in economically developed countries is the significantly higher occurrence rate of breast cancer that takes the leading position in the cancer incidence and mortality [2]. Thus, the rates of breast cancer incidence and mortality in Ukraine are respectively 45% and 56% higher in comparison to the European countries. Such situation is due, in particular, to the fact that Ukrainian women tend to consult a specialist at late stages of the disease, ignore screenings for cancer and neglect to follow strictly the prescribed treatment [3].

Each fourth woman is diagnosed with breast cancer at stage 3 or 4, when the effectiveness of treatment is greatly reduced [7].

Based on statistics of the National Cancer Institute (USA), early detection of the disease increases the chances for successful treatment in 98.1% of cases [2].

The aim of our study was to determine the extent of awareness of the breast cancer (BC) prevention methods among the female students of the Pharmaceutical Department of Pirogov National Memorial Medical University as well as to reveal any risk groups for this disease.

### **Materials and Methods**

The survey material consisted of 240 completed questionnaires. The questionnaire consisted of thirteen questions regarding the awareness of risk factors and groups, cases of breast cancer among the respondents' relatives, knowledge about breast self-examination for cancer and breast cancer prevention measures (Fig. 1). The study used sociological and medical-statistical methods.

The questionnaire was developed on the principles and guidelines of the National Cancer Institute (USA) concerning genetic predisposition, prevention, diagnosis and the course of the BC disease [7].

**The Questionnaire Designed to Assess the Extent of Awareness of the Breast cancer (BC) Prevention Methods among the Female Students of the Pharmaceutical Department of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia**

- 1. Do you know that certain groups of women are at higher risk of breast cancer?**
  - Yes
  - No
  - Difficult to answer
- 2. Which of the following risk factors for breast cancer are you aware of?**
  - Age over 40
  - Breast cancer cases among your family members
  - The first menstruation before the age of 12 and menopause after 55
  - Pregnancy after 30 and lack of childbearing
  - Use of hormone medications
  - Unhealthy habits (smoking, excessive alcohol use)
  - Excessive body weight and low physical activity
  - Frequent stress
  - All of the above
- 3. Have there been cases of breast cancer in your family?**
  - My great-grandmother
  - My grandmother
  - My mother
  - My aunt
  - My sister
  - Nobody
- 4. Do you believe you are at risk for developing this disease?**
  - Yes
  - No
  - Difficult to answer
- 5. Are you familiar with the method of Breast Self-Examination (BSE)?**
  - Yes
  - No
  - Difficult to answer
- 6. Do you practice BSE?**
  - Yes
  - Sometimes
  - No
  - Difficult to answer
- 7. Which measures do you take in everyday life in order to reduce the risk for developing breast cancer?**
  - Give up bad habits, especially smoking
  - Increase physical activity
  - Eat a healthy diet
  - Get rid of excess body weight
  - Control your emotional state
  - Visit your gynecologist for regular checkups
  - Try to have children at a young age and breastfeed them
  - All of the above
  - Do nothing
  - Difficult to answer
- 8. Do you have any breast problems (redness of the skin of the breast, swollen lymph nodes, tenderness, nipple discharge, inverted nipple, etc.)?**
  - Yes
  - No
  - Difficult to answer
- 9. Would you like to do a mammography, a breast ultrasound?**
  - Yes
  - No
  - Difficult to answer
- 10. Would you say that you visit your gynecologist regularly?**
  - Yes
  - No
  - Difficult to answer
- 11. Your age:**
  - under 17 years
  - 17 - 18 years
  - 19 - 20 years
  - 21 and older
- 12. Marital status**
  - Married
  - Single
  - Divorced
- 13. Do you have children?**
  - Yes
  - No

Fig. 1. A sample of the questionnaire the respondents were asked to complete

An anonymous survey was conducted among female students of the Pharmaceutical Department of Pirogov National Memorial Medical University, Vinnytsya (the general population). The statistical analysis of the results of the survey was done in Statistica 10.0 package using the method of calculation of relative values.

### Results and Discussion

The results of the survey reveal a fairly uniform distribution by age: almost 43.3% of the participants (104/240) were 19–20 years old, 36.7% (88/240) – 17–18 years of age, 20.0% (48/240) of the respondents were over 21 (Fig. 2).

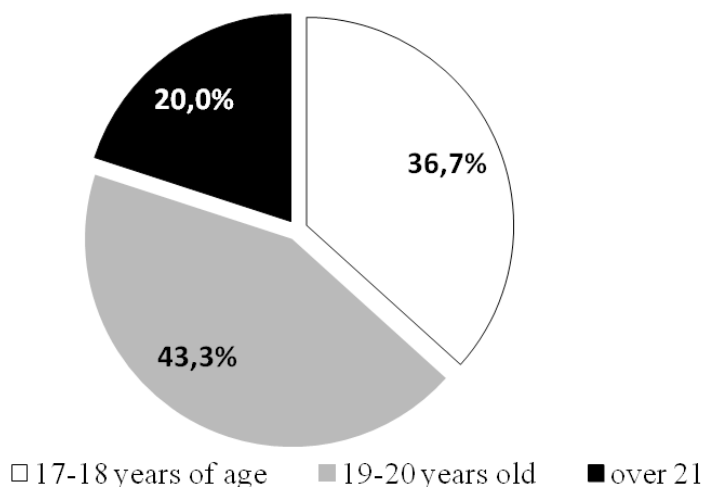


Fig. 2. Distribution of the respondents by age

The majority of the students surveyed (87.9%, 211/240) were single, 9.6% (23/240) were married and 2.5% (6/240) were divorced (Fig. 3). 92.5% (222/240) of the interviewed students had no children.

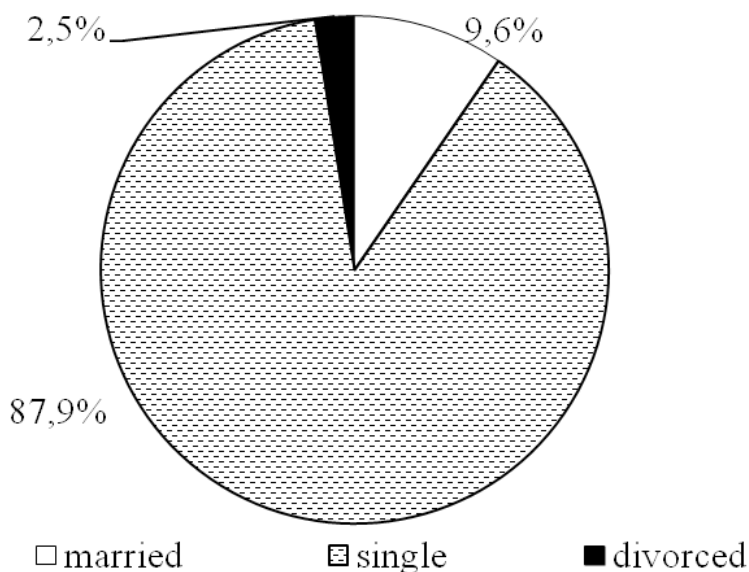


Fig. 3. Distribution of the respondents by marital status



The majority of the respondents (95%, 228/240) are aware of the risk for developing breast cancer. It is a very high result, although about 5% (12/240) of the interviewed students did not have this information or found it difficult to answer the question.

When answering the question about the risk factors for breast cancer, only 10.4% (25/240) of the students participating in the survey marked all the responses, almost every third girl (28%, 67/240) chose age as the primary risk factor for this pathology, every sixth of the interviewed students believes family history (14.6%, 35/240) and excess body weight and low physical activity (16.7%, 40/240) to be an important risk factor for breast cancer; only 1.3% (3/240) of the respondents chose lack of childbearing and pregnancy after 30 years of age. It is worth noting the somewhat higher level of awareness of the fixed risk factors (independent of people) in comparison with the modifiable risk factors (those that can be changed) (Table 1).

Table 1

**The students' awareness of the risk factors for breast cancer**

Risk factors for developing breast cancer	Number of respondents who chose a certain answer	
	percent, %	number of persons
Age over 40	28.0	67/240
Breast cancer cases among your family members	14.6	35/240
Menstrual history	6.3	15/240
Pregnancy after 30 and lack of childbearing	1.3	3/240
Use of hormone medications	8.3	20/240
Unhealthy habits (smoking, excessive alcohol use)	8.3	20/240
Excessive body weight and low physical activity	16.7	40/240
Frequent stress	6.3	15/240
All of the above	10.4	25/240

Responding to the question about the family history 88.3% (212/240) of the respondents answered that there were no breast cancer cases among their relatives, while 11.7% (28/240) of the interviewed students had cases of this disease in their families.

About half of the respondents (56.7%, 136/240) believe that they are not at risk of developing breast cancer. Every fourth girl (25.8%, 62/240) finds it difficult to answer this question, and almost every sixth (17.5%, 42/240) believes that she is at risk of developing this disease. Thus, it should be noted that the level of breast cancer-related anxiety among the female students is relatively low.

Most of the respondents (83.3%, 200/240) are familiar with the method of breast self-examination (BSE), although every sixth girl (16.7%, 35/240) does not know or does not have enough information about the method of self-examination (Table.3). However, despite the quite high extent of BSE awareness, only every third respondent (29.2%, 70/240) does BSE regularly, 39.1% (94/240) of the interviewed students sometimes do it, about one third of the interviewed girls (31.7%, 76/240) do not do it or find it difficult to answer this question (Table.2).

Table 2

**Distribution of respondents according to their awareness of the Breast Self-Examination method and to how regularly it is done**

Question	Are you familiar with the method of Breast Self-Examination?		Do you practice Breast Self-Examination?	
Answer	Number of respondents who chose a certain answer		Number of respondents who chose a certain answer	
	percent, %	number of persons	percent, %	number of persons
Yes	83.3	200/240	29.2	70/240
Sometimes	–	–	39.1	94/240
No	6.3	15/240	24.6	59/240
Difficult to answer	10.4	25/240	7.1	17/240

All the measures to reduce the risk for developing breast cancer are taken by only 5% (12/240) of the interviewed students, 2.1% (5/240) do not take any measures. A considerable part of the respondents choose control of their emotional state and regular gynecological checkups (17.5%, 42/240), giving up unhealthy habits (15%, 36/240), active lifestyle and weight control (14.2%, 34/240). However, only 2.9% (7/240) of the girls realize that breastfeeding, pregnancy and childbirth before age 30 reduce the risk for developing breast cancer (Table. 3).

Table 3

**Distribution of the respondents according to the measures taken to reduce the risk for breast cancer**

Measures to reduce the risk for breast cancer	Number of respondents who chose a certain answer	
	percent, %	number of persons
Give up unhealthy habits, first of all smoking	15.0	36
Increase physical activity	14.2	34
Eat healthy	11.7	28
Maintain a healthy body weight	14.2	34
Control of one's emotional state	17.5	42
Regular gynecological exams	17.5	42
Try to have children at a young age and breastfeed them	2.9	7
All of the above	5.0	12
Do nothing	2.1	5

About half of the interviewed students (46.3%, 111/240) visit their gynecologist regularly, 53.7% (129/240) do not do this or find it difficult to answer this question.

The absolute majority of the interviewed students (92.7%, 222/240) believe that they do not have any breast problems, 5% (12/240) find it difficult to answer this question, and 2.5% (6/240) of the girls – according to their responses – have some breast problems.

More than half of the interviewed students (63.3%, 152/240) would like to do a mammography or breast ultrasound, which is an indicator of the girls' attitude to their

health and their interest in this matter. However, every fourth girl (23.3%, 56/240) did not indicate readiness to do that; every eighth (13.3%, 32/240) finds it difficult to answer this question.

Thus, the results of the study reveal that for a considerable part of the respondents more work is needed in order to create and strengthen their motivation to lead a healthy lifestyle. Moreover, it will facilitate the process of filling in information gaps regarding breast cancer and methods for its detection, make girls change their attitude to this matter and encourage them to take more responsibility for their own health.

### Conclusions

The results of the study show the insufficient awareness level regarding the risk factors causing breast cancer development as well as the low level of caution regarding the possibility of development of this type of cancer.

Furthermore, the present study emphasized the necessity to introduce into the education process the so called “educational” questionnaires, which would not only help find out the extent of students’ awareness of a certain topic but also expand their knowledge of this topic.

### References

1. Hollern D., Swiatnicki M., Andrechek E. Histological subtypes of mouse mammary tumors reveal conserved relationships to human cancers // PLOS Genetics 2018 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1007135>. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007135>
2. Annual Report to the Nation 2019: Overall Cancer Statistics // National Cancer Institute 2019 [Electronic resource]. – Mode of access: [https://seer.cancer.gov/report\\_to\\_nation/statistics.html](https://seer.cancer.gov/report_to_nation/statistics.html).
3. Yazdani A., Dorri S., Atashi A. et al. Bone Metastasis Prognostic Factors in Breast Cancer // Breast Cancer: Basic and Clinical Research. – 2019. – N 13. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1177/1178223419830978>
4. Manai M., Finetti P., Mejri N. Inflammatory breast cancer in 210 patients: A retrospective study on epidemiological, anatomo-clinical features and therapeutic results // Molecular and clinical oncology. – 2019. – N 10 (2). – P. 223–230. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1773>
5. Sharen G., Yaojun P., Haidong C. et al. Prognostic value of GLUT-1 expression in pancreatic cancer: results from 538 patients // Oncotarget. – 2017. – N 8. – P. 19760–19767. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15035>
6. Ludmir E. B., Mainwaring W., Lin T. A. et al. Factors Associated With Age Disparities Among Cancer Clinical Trial Participants // JAMA Oncology. – 2019 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/10.1001/jamaoncol.2019.2055>. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2055>
7. Seer is an authoritative source for cancer statistics in the United States. // National Cancer Institute 2019 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://seer.cancer.gov>.

Надійшла до редакції 17 жовтня 2019 р.  
Прийнято до друку 29 жовтня 2019 р.

O. V. Kryvoviaz (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),  
I. K. Shcherba (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),  
Yu. O. Tomashevska (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),  
V. V. Kudria (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>)

*Pirogov National Memorial Medical University, Vinnytsya*

STUDENTS’ AWARENESS OF BREAST CANCER RISK FACTORS (RESULTS OF A SOCIOLOGICAL STUDY)

**Key words:** breast cancer, risk factors, anonymous survey, questionnaire

A B S T R A C T

The organization of services and measures aiming to improve prevention, diagnosis and treatment of women who suffer from cancer of reproductive organs remains a pressing issue which has to be addressed at the state level. The rates of breast cancer incidence and mortality in Ukraine are respectively 45% and 56% higher in comparison to the European countries. Each fourth woman is diagnosed with breast cancer at stage 3 or 4, when the effectiveness of treatment is greatly reduced. Early detection of the disease increases the chances for successful treatment in 98.1% of cases.

The aim of the work was to determine the extent of awareness of the breast cancer (BC) prevention methods among the female students as well as to reveal any risk groups for this disease.

The survey material consisted of 240 completed questionnaires. They included thirteen questions about the existence of risk groups and developmental factors, the presence of breast cancer among the relatives of respondents, the methodology of breast self-examination and breast cancer prevention measures. The study used sociological and medical-statistical methods.

The results of the survey reveal the majority of the respondents are aware of the risk for developing breast cancer, only 10.4% marked all the responses about the risk factors for breast cancer, 56.7% believe that they are not at risk of developing breast cancer. Most of the respondents are familiar with the method of breast self-examination. However, only every third respondent does it regularly. About half of the interviewed students visit their gynecologist regularly. Moreover, it will facilitate the process of filling in information gaps regarding breast cancer and methods for its detection, make girls change their attitude to this matter and encourage them to take more responsibility for their own health.

The results of the study show the insufficient awareness level regarding the risk factors causing breast cancer development as well as the low level of caution regarding the possibility of development of this type of cancer.

Furthermore, the present study emphasized the necessity to introduce into the education process the so called «educational» questionnaires, which would not only help find out the extent of students' awareness of a certain topic but also expand their knowledge of this topic.

О. В. Кривов'яз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),

І. К. Щербя (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),

Ю. О. Томашевська (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),

В. В. Кудря (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>)

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

#### ОБІЗНАНІСТЬ СТУДЕНТОК ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (РЕЗУЛЬТАТИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Ключові слова:** рак грудної залози, фактори ризику, анонімне опитування, анкета-опитувальник  
А Н О Т А Ц І Я

Організація заходів, спрямованих на покращення профілактики, діагностики та лікування жінок, які страждають на рак репродуктивних органів, залишається нагальним питанням, яке має вирішуватися на державному рівні. Рівень захворюваності на рак молочної залози та смертність в Україні відповідно на 45% та 56% вищі порівняно з європейськими країнами. У кожній четвертій жінки діагностують рак молочної залози на 3 або 4 стадії, коли ефективність лікування значно знижується. Раннє виявлення захворювання збільшує шанси на успішне лікування у 98,1% випадків.

Мета дослідження полягала у визначенні ступеня обізнаності студенток про методи профілактики раку молочної залози, а також виявлення груп ризику щодо цього захворювання.

Матеріалом дослідження були 240 заповнених бланків анкет. Вони склалися з тринадцяти питань щодо існування груп ризику та факторів розвитку, наявності випадків раку молочної залози серед родичів респондентів, методики самообстеження молочної залози та заходів профілактики раку молочної залози. У дослідженні було використано соціологічний та медико-статистичний методи.

Результати опитування свідчать, що більшість опитаних знають про ризик розвитку раку молочної залози, лише 10,4% відзначили всі відповіді про фактори ризику раку молочної залози, 56,7% вважають, що їм не загрожує розвиток цього типу раку. Більшість респондентів знайомі з методом самообстеження молочної залози. Однак лише кожна третя респондентка робить це регулярно. Близько половини опитаних студенток регулярно відвідують гінеколога. Більше того, це полегшить процес заповнення інформаційних прогалин щодо раку молочної залози та методів його виявлення, змусить дівчат змінити своє ставлення до цього питання та спонукатиме їх брати більше відповідальності за власне здоров'я.

За результатами дослідження було встановлено недостатній рівень інформованості про фактори ризику розвитку раку молочної залози та низьку настороженість щодо ймовірності виникнення цього типу раку. Крім того, в дослідженні наголошено на необхідності впровадження в навчальний процес так званих «освітніх» анкет, які не лише допоможуть з'ясувати ступінь обізнаності студентів, а також дадуть можливість розширити їхні знання з цієї теми.

Е. В. Кривовяз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),  
И. К. Щерба (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),  
Ю. А. Томашевская (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),  
В. В. Кудря (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>)

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Винница*

## ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОК О ФАКТОРАХ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

**Ключевые слова:** рак молочной железы, факторы риска, анонимный опрос, анкета-опросник  
А Н Н О Т А Ц И Я

Организация мероприятий, направленных на улучшение профилактики, диагностики и лечения женщин, страдающих раком репродуктивных органов, остается актуальным вопросом, который должен решаться на государственном уровне. Уровень заболеваемости раком молочной железы и смертность в Украине соответственно на 45% и 56% выше по сравнению с европейскими странами. У каждой четвертой женщины диагностируют рак молочной железы на 3 или 4 стадии, когда эффективность лечения значительно снижается. Раннее выявление заболевания увеличивает шансы на успешное лечение в 98,1% случаев.

Цель исследования заключалась в определении степени осведомленности студенток о методах профилактики рака молочной железы, а также выявление групп риска этого заболевания.

Материалом исследования были 240 заполненных бланков анкет. Они состояли из тринадцати вопросов о существовании групп риска и факторов развития, наличия случаев рака молочной железы среди родственников респондентов, методики самообследования молочной железы и мер профилактики рака молочной железы. В исследовании были использованы социологический и медико-статистический методы.

Результаты опроса показывают, что большинство опрошенных знают о риске развития рака молочной железы, только 10,4% отметили все ответы о факторах риска рака молочной железы, 56,7% считают, что им не грозит развитие этого типа рака. Большинство респондентов знакомы с методом самообследования молочной железы. Однако лишь каждая третья респондентка делает это регулярно. Около половины опрошенных студенток регулярно посещают гинеколога. Более того, это облегчит процесс заполнения информационных пробелов о раке молочной железы и методах его выявления, заставит девушек изменить свое отношение к этому вопросу и будет побуждать их более ответственно относиться к собственному здоровью.

В результате исследования установили недостаточный уровень информированности о факторах риска развития рака молочной железы и низкую настороженность к вероятности возникновения этого типа рака. Кроме того, в исследовании подчеркивается необходимость внедрения в учебный процесс так называемых «образовательных» анкет, которые не только помогут установить степень осведомленности студенток, но и дадут возможность расширить их знания по этой тематике.

*Corresponding author: 16124sk@gmail.com*  
(Olena Kryvoviaz)

С. О. СОЛОВІЙОВ (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), канд. біол. наук, доцент,

С. І. ЖУК (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>), д-р мед. наук, проф.,

В. К. КОНДРАТЮК (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>), д-р мед. наук, проф.,

І. В. ДЗЮБЛИК (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), д-р мед. наук, проф.,

В. В. ТРОХИМЧУК (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ*

**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ****ПРОФІЛАКТИКИ ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШИЙКИ МАТКИ**

**Ключові слова:** цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, ВПЛ-інфекція,

профілактика, фармакоеконіміка, математична модель

S. O. SOLOVIOV (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

S. I. ZHUK (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),

V. K. KONDRATIUK (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),

I. V. DZIUBLYK (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

V. V. TROKHIMCHUK (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv*

**PHARMACOECONOMIC STUDIES OF TECHNOLOGIES FOR PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES**

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, HPV-infection, prevention, pharmacoeconomics, mathematical model

В Україні рак шийки матки (РШМ) посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює більше двох тисяч смертей на рік. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2011 р. виявлено 5 344 первинних випадків із РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, смертність – 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення. Відносно всіх злоякісних новоутворень у жінок частка хворих на РШМ становить 6,0% [1]. Результати клініко-лабораторних досліджень свідчать про значне поширення вірусів папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику в Україні (37,75% серед жінок усіх вікових груп), які є причиною розвитку РШМ. Найчастіше інфікування ВПЛ спостерігається серед жінок віком 15–24 років (43,09%). Серед результатів дослідження, які виявились негативними/позитивними відносно інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ була виявлена серед 29,42%/51,34%, відповідно [2].

Концепція фармацевтичної профілактики сьогодні набуває все більшої актуальності і потребує комплексу заходів, які передбачають взаємодію провізора, пацієнта і лікаря, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я, поліпшення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань, а при їх появі – прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму, а також попередження можливих негативних або небажаних наслідків (побічних ефектів, ускладнень, нераціональностей) фармакотерапії [3]. Практичне застосування фармацевтичної профілактики має особливе значення у разі хронічних захворювань, зокрема і для ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. РШМ часто протікає безсимптомно до пізніх стадій, тому актуальним є впровадження як регулярних обстежень (діагностичного скринінгу), спрямованих на вчасне виявлення аномальних клітин або виявлення ВПЛ-інфекції як причини ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки, так і впровадження вакцинопрофілактики проти ВПЛ. Поточна світова практика полягає у застосуванні технологій цитологічного скринінгу

©Колектив авторів, 2019

для виявлення цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) різного ступеня важкості, причому передбачено втручання за ступеня важкої форми CIN (CIN2/3<sup>+</sup>), оскільки у більшості жінок менш важкі дисплазії (CIN1), ймовірно, регресують за відсутності будь-якого втручання. В останні роки алгоритм цитологічного скринінгу патологій шийки матки доповнюється молекулярно-генетичними дослідженнями для виявлення ВПЛ як причини виникнення дисплазій [4]. ВПЛ-тестам властиві високі діагностичні чутливість та специфічність, здатність виявляти широкий спектр типів вірусів високого канцерогенного ризику, стандартизація дослідження, починаючи з етапу відбору матеріалу, простота та швидкість виконання, автоматизований облік результатів, здатність розрізняти клінічно значущу концентрацію геномної ДНК ВПЛ від клінічно незначущої концентрації. Рекомендації по застосуванню та необхідні вимоги до якості ВПЛ-тестів чітко сформульовано та впроваджено в практику [5].

Порівняно з цитологічним дослідженням мазка у класичному його варіанті, ВПЛ-тест є більш витратним. Проте, вартість ВПЛ-тесту та Пап-тесту методом рідинної цитології сьогодні є майже однаковою. Доведено численними дослідженнями, що ВПЛ є провідною причиною цервікальних патологій, тому альтернатива полягає у застосуванні цитологічного тесту разом із тестуванням для виявлення ДНК ВПЛ для генотипів високого канцерогенного ризику, який є більш чутливим, ніж цитологічний тест [6]. Водночас дослідження показали, що, незважаючи на інвестиції у впровадження цитологічного скринінгу для виявлення ВПЛ-асоційованих дисплазій, вплив на зменшення захворюваності та смертності від РШМ виявився менше очікуваного [7, 8]. Впровадження вакцин проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) стало важливим інструментом для зменшення захворюваності на РШМ, однак вони залишаються рекомендованими лише для вакцинації молодих жінок [9]. Альтернативним варіантом профілактики ВПЛ-асоційованих патологій є підвищення ефективності діагностичного скринінгу ВПЛ та асоційованих із ними змін у тканинах шийки матки. Попередні дослідження показали, що ДНК ВПЛ тест для виявлення генотипів високого канцерогенного ризику виявився фармакоекономічно обґрунтованими для досягнення цієї мети [10, 11].

Досвід інших країн свідчить, що оцінка технологій охорони здоров'я – схем діагностики, профілактики та лікування, характеризується не лише клінічними ефектами і вартісними показниками. Багато важливих факторів впливають на витрати, а саме поширеність захворювання, аспекти іновативності лікарських засобів, більш широкі параметри соціоекономічних наслідків захворювання, що не завжди враховані в повному обсязі та адекватно і відповідно відображені в процесі фармако-економічного оцінювання, що зумовлює актуальність застосування математичного моделювання в таких дослідженнях [12]. В Україні до цього часу відсутні фармако-економічні дослідження технологій одночасного впровадження діагностичного скринінгу та можливої вакцинації як єдиної складової комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки серед жінок різного віку.

**Метою** дослідження було проведення фармако-економічних досліджень технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки на основі вакцинації та діагностичного скринінгу серед жінок різного віку з використанням математичного моделювання.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для проведення фармако-економічного аналізу технологій профілактики жінок віком від 18 років розроблено математичну модель, загальна концепція якої відображає сучасне наукове розуміння причин та розвитку РШМ (рис. 1).

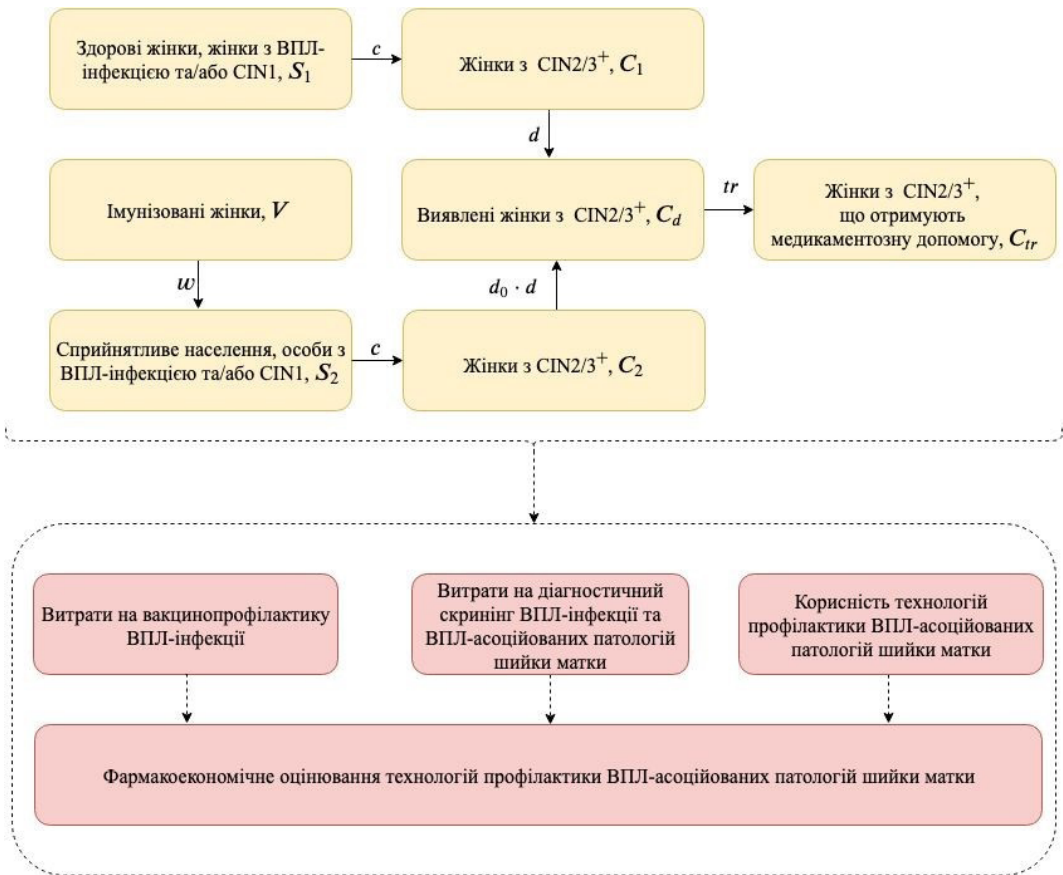


Рис. 1. Фармакоеконімічна модель оцінювання технологій профілактики ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки

У досліджуваній моделі представляється частка жінок у різних клініко-епідеміологічних класах у разі досягнення певного віку. Такі класи представляють повністю здорових жінок, жінок із ВПЛ-інфекцією та/або CIN1 –  $S$ ; жінок, імунізованих вакциною проти ВПЛ –  $V$ ; жінок із важкими формами дисплазій (CIN2/3<sup>+</sup>) –  $C$ , деякі з них можуть бути діагностовані під час проведення діагностичного скринінгу ( $C_d$ ), та отримати відповідну медикаментозну допомогу ( $C_{tr}$ ). Кількісними характеристиками моделі є швидкості переходів між станами, а саме: швидкість прогресування захворювання –  $c$ ; швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету –  $w$ ; рівень охоплення діагностичним скринінгом –  $d$ ; рівень охоплення медикаментозною допомогою жінок із виявленими патологіями –  $tr$ ; параметр, що визначає можливість діагностичного скринінгу вакцинованих жінок із метою додаткового контролю захворюваності –  $d_0$ , який дорівнює 0 або 1.

Виявлення важких дисплазій CIN2/3<sup>+</sup> є основною метою проведення діагностичного скринінгу, а встановлення діагностичного статусу з огляду на наявність ВПЛ-інфекції є додатковою інформацією, яка дає змогу уточнювати схему діагностичного скринінгу в майбутньому. Це зумовлює визначення коефіцієнта ( $k$ ) впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії, який дорівнює співвідношенню частки жінок із важкими формами дисплазії ( $C_{t+1}$ ) до частки жінок із ВПЛ-інфекцією (HPV) в попередній момент часу:

$$k = \frac{C_{t+1}}{HPV_t} . \quad (1)$$



Розроблена модель є інструментом для формулювання принципів фармакоеконічного оцінювання комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки з огляду на вітчизняні наукові школи [13, 14].

У разі впровадження комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки умовою її фармакоеконічного обґрунтування буде виконання умови, за якою загальні витрати під час проведення вакцинації населення та діагностичного скринінгу будуть мінімальними:

$$V \cdot C_v + V \cdot d_0 \cdot d \cdot C_d + (1 - V) \cdot d \cdot C_d \rightarrow \min \quad (2)$$

де  $C_v$  - витрати на вакцинацію проти ВПЛ-інфекції однієї особи;

$C_d$  - витрати на діагностичний скринінг однієї особи; інші критерії є описаними вище.

Мінімізація загальних витрат передбачає одночасного досягнення максимально можливого соціально-еконічного ефекту від впровадження комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Він може бути виражений у зменшенні загальної кількості невиявлених осіб із важкими дисплазіями CIN2/3+ – ΔC, на що впливатиме як вакцинація проти ВПЛ-інфекції так і діагностичний скринінг:

$$\Delta C = C - V \cdot (1 - ef) \cdot (1 - d_0 \cdot d) \cdot C - (1 - V) \cdot (1 - d) \cdot C \quad (3)$$

Наведене обґрунтування є основою для формалізації фармакоеконічної оцінки комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки у вигляді коефіцієнта ефективності витрат CER:

$$CER = \frac{V \cdot C_v + V \cdot d_0 \cdot d \cdot C_d + (1 - V) \cdot d \cdot C_d}{C - V \cdot (1 - ef) \cdot (1 - d_0 \cdot d) \cdot C - (1 - V) \cdot (1 - d) \cdot C} \quad (4)$$

### Результати дослідження та обговорення

Запропонований метод фармакоеконічного оцінювання був реалізований на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок із домінуванням молодих жінок віком від 22 до 36 років (рис. 2). У ході обстеження жінок було використано такі діагностичні методи: розширена кольпоскопія, цитологічний, гістологічний та молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) методи.

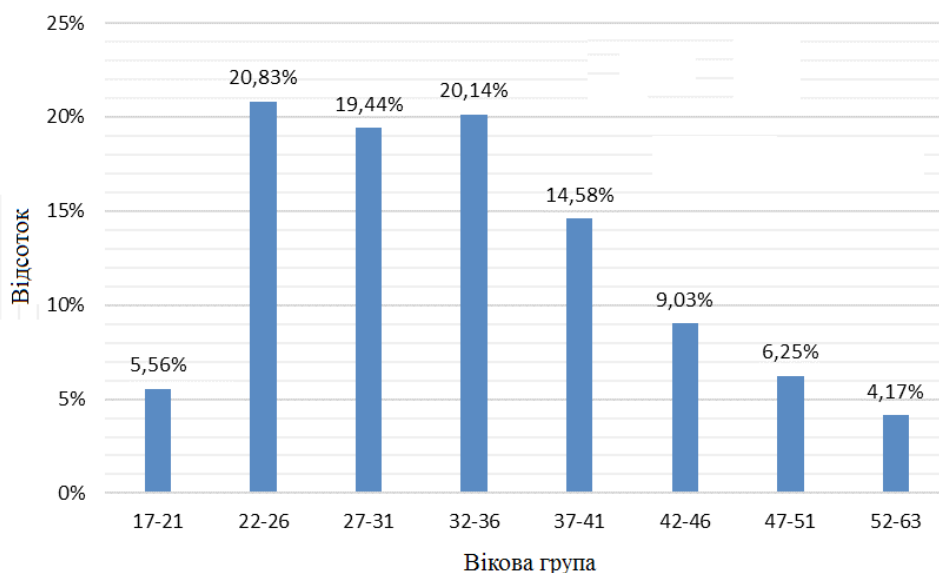


Рис 2. Досліджувана група жінок (ретроспективні дані)

Проведені молекулярно-генетичні дослідження свідчать, що рівень персистенції ВПЛ має коливальну динаміку за віком. Він є високим у віці 18 років, що може бути пов'язано із початком статевого життя, поступово спадає при досягненні віку у 25 років та має ще два піки у 35 та 50 років, що також може бути пояснено як характером елімінації збудника, так і поступовим зниженням системного імунітету (рис. 3).

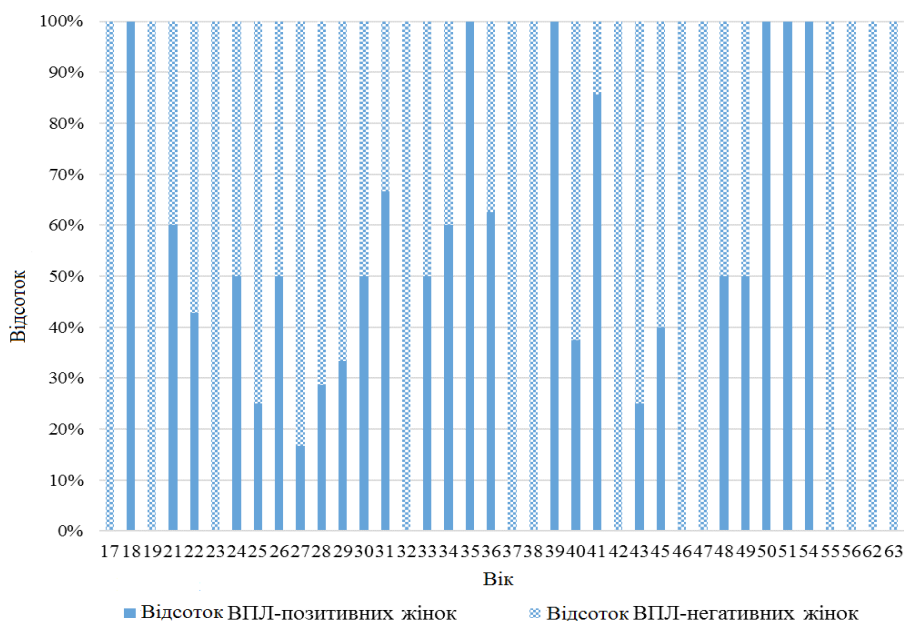


Рис. 3. Рівень персистенції ВПЛ за віком

Результати цитологічних досліджень показали, що частка осіб із важкими формами дисплазії, а отже і ризик розвитку РШМ, монотонно зростає в загальній популяції (рис. 4).

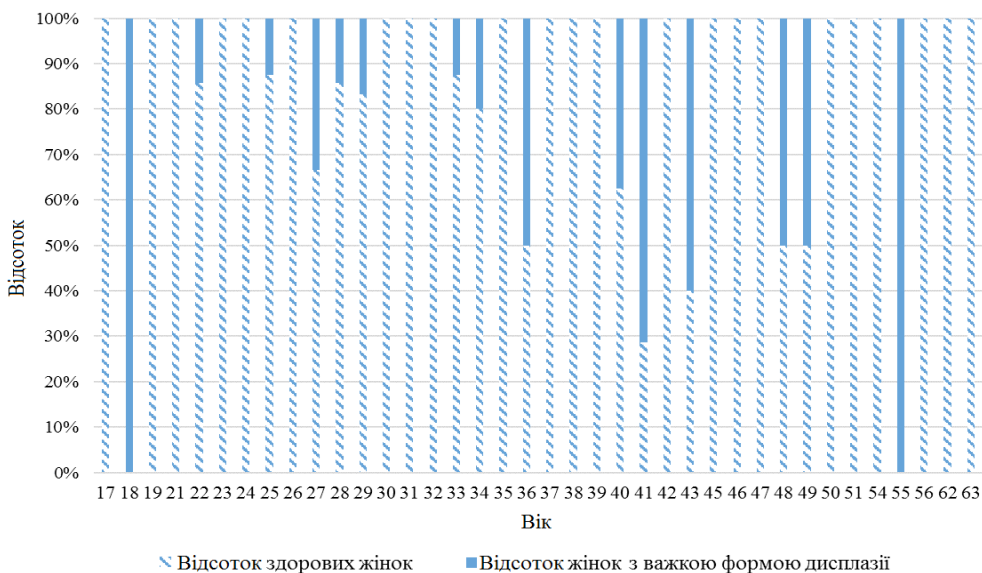


Рис. 4. Рівень виявлення важких форм дисплазії за віком

На основі отриманих частотних клініко-епідеміологічних даних стало можливим визначення коефіцієнта впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії як додаткового критерію фармакоекономічної оцінки технологій профілактики.

Було встановлено, що вплив персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії є зростаючим із віком, досягаючи проміжних значень у віці від 27 до 39 років (рис. 5).

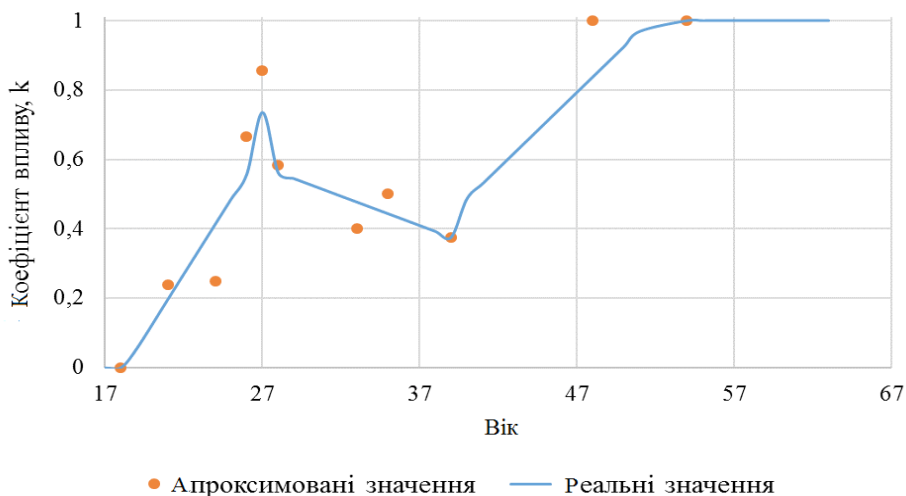


Рис. 5. Коефіцієнт впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії

Аналітичні дослідження в Microsoft Excel показали, що при сталих витратах на діагностику або вакцинацію однієї особи коефіцієнт корисності витрат комплексної технології профілактики є значно залежним від впливу персистенції ВПЛ. Було розглянуто окремий приклад, за яким витрати на діагностичний скринінг у 10 разів менші за витрати на вакцинацію однієї особи, ефективність вакцинації проти ВПЛ становить 90%, рівень охоплення вакцинацією – 10%, а діагностичним скринінгом невакцинованих осіб – 80%. За цим прикладом було показано, що коефіцієнт ефективності витрат є залежним від віку жінки, приймаючи більші значення на проміжку від 21 до 35 років. Це узгоджується зі загальним уявленням про те, що в цьому віковому проміжку ймовірність елімінації вірусного збудника та дисплазій легкої форми є найвищою. Крім того, використання коефіцієнту персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу отримати більш фармакоеконімічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах (рис. 6).

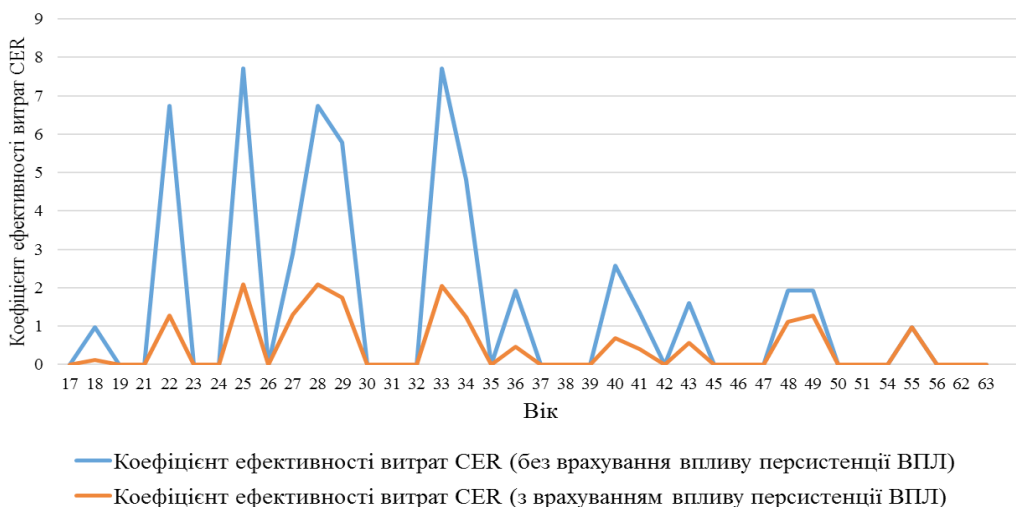


Рис. 6. Коефіцієнти корисності витрат на комплексну технологію ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки у фокусі впливу персистенції ВПЛ

## Висновки

1. Запропоновано метод фармакоекономічного оцінювання, що ґрунтується на визначенні коефіцієнта корисності витрат на діагностичний скринінг та вакцинопрофілактику ВПЛ-інфекції як комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

2. Як додатковий критерій фармакоекономічної оцінки визначено коефіцієнт впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії, який дорівнює співвідношенню частки жінок із важкими формами дисплазії до частки жінок із ВПЛ-інфекцією в попередній момент часу.

3. Розроблений метод фармакоекономічного оцінювання було реалізовано на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок із домінуванням молодих жінок віком від 22 до 36 років. Показано, що рівень персистенції ВПЛ має коливальну динаміку за віком. Було визначено, що частка осіб із важкими формами дисплазії, а отже и ризик розвитку РШМ, монотонно зростає в загальній популяції з віком.

4. На основі одержаних частотних клініко-епідеміологічних даних стало можливим визначення коефіцієнта впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії як додаткового критерію фармакоекономічної оцінки технології профілактики. Було встановлено, що вплив персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії є зростаючим із віком, досягаючи проміжних значень у віці від 27 до 39 років.

5. Аналітичні дослідження показали, що при сталих витратах на діагностику та вакцинацію однієї особи коефіцієнт корисності витрат комплексної технології профілактики є значно залежним від впливу персистенції ВПЛ. На окремому прикладі було показано, що коефіцієнт ефективності витрат є залежним від віку жінки, приймаючи більші значення на проміжку від 21 до 35 років, а використання коефіцієнту персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу одержати більш фармакоекономічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах.

## Список використаної літератури

1. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України [Електронні документи]. – Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>
2. *Bruni L., Albero G., Serrano B. et al.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. – Режим доступу: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
3. *Яцкова Г. Ю., Максимович Н. М., Заліська О. М.* Напрями оптимізації інформаційного забезпечення фармацевтичної профілактики при артеріальній гіпертензії // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 31–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.03>
4. *Chan P. K. S.* Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies // *Int. J. Cancer.* – 2010. – N 126. – P. 297–301. <https://doi.org/10.1002/ijc.24731>
5. *Ronco G.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet.* – 2014. – N 383. – P. 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
6. Профілактика рака шийки матки: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Приленской. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
7. *Franco E. L., Tsu V., Herrero R. et al.* Integration of Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean // *Vaccine.* – 2008. – N 26 (S11). – P. L88–L95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.026>
8. *Naucler P., Ryd W., Törnberg S. et al.* Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening // *JNCI.* – 2009. – N 101 (2). – P. 88–99. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn444>
9. *Andrus J. K., Lewis M. J., Goldie S. J. et al.* Human Papillomavirus Vaccine Policy and Delivery in Latin America and the Caribbean // *Vaccine.* – 2008. – N 26 (S11). – P. L80–L87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.040>

10. Legood R., Gray A., Wolstenholme J., Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies // *BMJ*. – 2006. – N 332 (7533). – P. 79–85.

11. Kim J. J., Wright T. C., Goldie S. J. Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance // *JAMA*. – 2002. – № 287 (18). – С. 2382–2390.

12. Пінязько О. Б., Заліська О. М. Теоретичні основи і напрями використання мультикритеріального аналізу рішень у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектора реформування // *Фармац. часопис*. – 2015. – № 2. – С. 119–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760>

13. Заліська О. М. Фармакоекономіка і раціональне використання ліків. Навч. посіб. для провізорів-інтернів та провізорів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти / За ред. Б. Л. Парновського; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів: Афіша, 2014. – 250 с.

14. Пінязько О. Б., Заліська О. М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі // *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 44–54.

## References

1. Statystychni dani Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy [Elektronni dokumenty]. – Rezhym dostupu: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

2. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. – Режим доступу: <https://www.hpvcntr.net/statistics/reports/XWX.pdf>

3. Yatskova H. Yu., Maksymovych N. M., Zaliska O. M. Napriamy optymizatsii informatsiinoho zabezpechennia farmatsevtichnoi profilaktyky pry arterialnii hipertenzii // *Farmats. zh.* – 2019. – № 1. – S. 31–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.03>

4. Chan P. K. S. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies // *Int. J. Cancer*. – 2010. – N 126. – P. 297–301. <https://doi.org/10.1002/ijc.24731>

5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet*. – 2014. – N 383. – P. 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)

6. Profilaktyka raka sheiky matky: Rukovodstvo dlia vrachei / Pod red. akad. RAMN H. T. Sukhykh, prof. V. N. Pylepskoi. – М.: MEDpress-ynform, 2012. – 192 s.

7. Franca E. L., Tsu V., Herrero R. et al. Integration of Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean // *Vaccine*. – 2008. – N 26 (S11). – P. L88–L95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.026>

8. Naucleer P., Ryd W., Törnberg S. et al. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening // *JNCI*. – 2009. – N 101 (2). – P. 88–99. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn444>

9. Andrus J. K., Lewis M. J., Goldie S. J. et al. Human Papillomavirus Vaccine Policy and Delivery in Latin America and the Caribbean // *Vaccine*. – 2008. – N 26 (S11). – P. L80–L87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.040>

10. Legood R., Gray A., Wolstenholme J., Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies // *BMJ*. – 2006. – N 332 (7533). – P. 79–85.

11. Kim J. J., Wright T. C., Goldie S. J. Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance // *JAMA*. – 2002. – № 287 (18). – С. 2382–2390.

12. Piniashko O. B., Zaliska O. M. Teoretychni osnovy i napriamy vykorystannia multykryterialnoho analizu rishev u farmatsevtichnii haluzi Ukrainy vidpovidno do yevropeiskoho vektora reformuvannia // *Farmats. chasopys*. – 2015. – № 2. – S. 119–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760>

13. Zaliska O. M. Farmakoeconomika i ratsionalne vykorystannia likiv. Navch. posib. dlia provizoriv-interniv ta provizoriv-slukhachiv zakl. (f-tiv) pislidyplom. osvity / Za red. B. L. Parnovskoho; Lviv. nats. med. un-t im. Danyla Halytskoho. – Lviv: Afisha, 2014. – 250 s.

14. Piniashko O. B., Zaliska O. M. Metodychni pidkhody do provedennia otsinky tekhnologii okhorony zdorovia v Ukraini na osnovi yevropeiskoi modeli // *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 44–54.

Надійшла до редакції 11 листопада 2019 р.  
Прийнято до друку 22 листопада 2019 р.

Соловійов С. О. (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),  
Жук С. І. (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),  
Кондратюк В. К. (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),  
Дзюблик І.В. (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),  
Трохимчук В. В. (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ*  
**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ПРОФІЛАКТИКИ  
ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШИЙКИ МАТКИ**

**Ключові слова:** цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, ВПЛ-інфекція, профілактика, фармакоекономіка, математична модель

#### А Н О Т А Ц І Я

В Україні рак шийки матки посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює більше двох тисяч смертей на рік. Результати клініко-лабораторних досліджень свідчать про значне поширення вірусів папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику в Україні, які є причиною розвитку рака шийки матки. Концепція фармацевтичної профілактики сьогодні набуває все більшої актуальності і передбачає комплекс заходів, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я, поліпшення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань, а при їх появі – прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму, а також попередження можливих негативних або небажаних наслідків.

Мета роботи – проведення фармакоекономічних досліджень технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки на основі вакцинації та діагностичного скринінгу серед жінок різного віку з використанням математичного моделювання.

Для проведення фармакоекономічного аналізу технологій профілактики жінок віком від 18 років розроблено математичну модель, загальна концепція якої відображає сучасне наукове розуміння причин та розвитку рака шийки матки. Виявлення важких дисплазій є основною метою проведення діагностичного скринінгу, а встановлення діагностичного статусу з огляду на наявність ВПЛ-інфекції є додатковою інформацією, яка дає змогу уточнювати схему діагностичного скринінгу. Мінімізація загальних витрат передбачає одночасного досягнення максимально можливого соціально-економічного ефекту від впровадження комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Він може бути виражений у зменшенні загальної кількості невиявлених осіб із важкими дисплазіями, на що впливатиме як вакцинація проти ВПЛ-інфекції, так і діагностичний скринінг. Наведене обґрунтування є основою для формалізації фармакоекономічного оцінювання комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки у вигляді коефіцієнта ефективності витрат.

Запропонований метод фармакоекономічного оцінювання було реалізовано на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок із домінуванням молодих жінок віком від 22 до 36 років. На основі одержаних частотних клініко-епідеміологічних даних стало можливим визначення коефіцієнта впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії як додаткового критерію фармакоекономічної оцінки. Аналітичні дослідження показали, що за сталих витрат на діагностику або вакцинацію однієї особи коефіцієнт корисності витрат комплексної технології профілактики є значно залежним від впливу персистенції ВПЛ. Було розглянуто окремий приклад, за яким витрати на діагностичний скринінг у 10 разів менші за витрати на вакцинацію однієї особи, ефективність вакцинації проти ВПЛ становить 90%, рівень охоплення вакцинацією – 10%, а діагностичним скринінгом невакцинованих осіб – 80%. Цим прикладом було показано, що використання коефіцієнта персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу одержати більш фармакоекономічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах.

Запропоновано метод фармакоекономічного оцінювання, що ґрунтується на визначенні коефіцієнта корисності витрат на діагностичний скринінг та вакцинопрофілактику ВПЛ-інфекції як комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Як додатковий критерій фармако-економічної оцінки визначено коефіцієнт впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії, який дорівнює співвідношенню частки жінок із важкими формами дисплазії до частки жінок із ВПЛ-інфекцією в попередній момент часу. Аналітичні дослідження показали, що використання коефіцієнта персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу одержати більш фармакоекономічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах.

С.А. Соловьев (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),  
С. И. Жук (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),  
В. К. Кондратюк (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),  
И. В. Дзюблик (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),  
В. В. Трохимчук (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев*  
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ-инфекция, профилактика, фармакоэкономика, математическая модель

А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине рак шейки матки занимает второе место среди онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста и вызывает более двух тысяч смертей в год. Результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о широком распространении вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в Украине, которые являются причиной развития рака шейки матки. Концепция фармацевтической профилактики сегодня приобретает все большую актуальность и предусматривает комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья, улучшение качества жизни, предупреждение возникновения патологических состояний и заболеваний, а при их появлении – прогрессирования и ухудшения состояния пациента, рецидива заболеваний и их перехода в хроническую форму, а также предупреждения возможных негативных или нежелательных последствий.

Цель работы – проведение фармакоэкономических исследований технологий профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки на основе вакцинации и диагностического скрининга среди женщин всех возрастов с использованием математического моделирования.

Для проведения фармакоэкономического анализа технологий профилактики женщин в возрасте от 18 лет разработана математическая модель, общая концепция которой отражает современное научное понимание причин и развития рака шейки матки. Выявление тяжелых дисплазий является основной целью проведения диагностического скрининга, а установление диагностического статуса, учитывая наличие ВПЧ-инфекции, является дополнительной информацией, которая позволяет уточнять схему диагностического скрининга. Минимизация общих затрат предусматривает одновременное достижение максимально возможного социально-экономического эффекта от внедрения комплексной технологии профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки. Он может быть выражен в уменьшении общего количества выявленных лиц с тяжелыми дисплазиями, на что будет влиять как вакцинация против ВПЧ-инфекции, так и диагностический скрининг. Приведенное обоснование является основой для формализации фармакоэкономической оценки комплексной технологии профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки в виде коэффициента эффективности затрат.

Предложенный метод фармакоэкономической оценки был реализован на практике с использованием ретроспективных данных обследованных 145 женщин с доминированием молодых женщин в возрасте от 22 до 36 лет. На основе полученных частотных клинико-эпидемиологических данных стало возможным определение коэффициента влияния персистенции ВПЧ на развитие тяжелых форм дисплазии как дополнительного критерия фармакоэкономической оценки. Аналитические исследования показали, что при постоянных затратах на диагностику или вакцинацию одного человека коэффициент полезности расходов комплексной технологии профилактики значительно зависит от влияния персистенции ВПЧ. Был рассмотрен частный пример, в котором расходы на диагностический скрининг в 10 раз меньше затрат на вакцинацию одного человека, эффективность вакцинации против ВПЧ составляет 90%, уровень охвата вакцинацией – 10%, а диагностическим скринингом вакцинированных лиц – 80%. Этот пример показал, что использование коэффициента персистенции ВПЧ как дополнительного веса при расчете уровня охвата диагностическим скринингом позволяет получить более фармакоэкономически обоснованные схемы профилактики благодаря меньшему коэффициенту эффективности затрат при прочих равных условиях.

Предложен метод фармакоэкономической оценки, основанный на определении коэффициента полезности затрат на диагностический скрининг и вакцинопрофилактике ВПЧ-инфекции как комплексной технологий профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки. Как дополнительный критерий фармакоэкономической оценки определен коэффициент влияния персистенции ВПЧ на развитие тяжелых форм дисплазии, равный соотношению доли женщин с тяжелыми формами дисплазии к доле женщин с ВПЧ-инфекцией в предыдущий момент времени. Аналитические исследования показали, что использование коэффициента персистенции ВПЧ как дополнительный вес при расчете уровня охвата диагностическим скринингом позволяет получить более фармакоэкономически обоснованные схемы профилактики благодаря меньшему коэффициенту эффективности затрат при прочих равных условиях.

S. O. Soloviov (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),  
S. I. Zhuk (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),  
V. K. Kondratiuk (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),  
I. V. Dziublyk (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),  
V. V. Trokhymchuk (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv*

#### PHARMACOECONOMIC STUDIES OF TECHNOLOGIES FOR PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, HPV-infection, prevention, pharmacoeconomics, mathematical model

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

In Ukraine, cervical cancer (CC) is the second most frequent cancer among women of reproductive age and causes more than two thousand deaths per year. The results of clinical and laboratory studies indicate the high prevalence of human papillomaviruses (HPV) of high carcinogenic risk in Ukraine, being the cause of the development of CC. The concept of pharmaceutical prevention is becoming more and more relevant today as it includes a set of measures aimed at preserving and promoting health, improving the quality of life, preventing the occurrence of pathological conditions and diseases; and if they occur - the progression and worsening of a patient's condition, relapse and transition to chronic form, as well as prevention of possible negative or undesirable consequences.

The aim of the work – pharmacoeconomic research using mathematical modeling of prevention technologies of HPV-associated cervical pathologies based on vaccination and diagnostic screening among women of different ages.

Pharmacoeconomic analysis of prevention technologies for women aged 18 years and more proposed a developed mathematical model, the overall idea of which reflected the current scientific understanding of the causes and development of CC. The detection of severe dysplasia is the primary purpose of diagnostic screening, and the establishment of diagnostic status in the presence of HPV infection is additional information that allows refining the diagnostic screening scheme. Minimization of total costs implies the simultaneous achievement of the maximum possible socio-economic effect from the introduction of complex technology for the prevention of HPV-associated pathologies of the cervix. It may be seen in the reduction of the total number of undiagnosed persons with severe dysplasia, which will be affected by both HPV vaccination and diagnostic screening. This justification is the basis for formalizing the pharmacoeconomic evaluation of complex technology for the prevention of HPV-associated cervical pathologies in the form of a cost-effectiveness factor.

The proposed method of pharmacoeconomic assessment was put into practice using retrospective data of 145 women with a prevalence of young ones aged 22 to 36 years. On the basis of the received frequency, clinical and epidemiological data, it was possible to determine the coefficient of influence of the persistence of HPV on the development of severe forms of dysplasia, as an additional criterion for pharmacoeconomic evaluation. Analytical studies have shown that at constant costs for the diagnosis or vaccination of one person, the cost-effectiveness ratio of complex prevention technology is significantly dependent on the impact of HPV persistence. A case study was examined, in which the cost of diagnostic screening was 10 times lower than the cost of vaccination per person, the HPV vaccination efficiency was 90%, the vaccination coverage rate was 10%, and the non-vaccinated diagnostic screening rate was 80%. In this example, it was shown that the use of HPV persistence as additional weight in the calculation of diagnostic screening coverage allows for more pharmacologically sound prevention regimens due to the lower cost-effectiveness ratio, all else being equal.

A method of pharmacoeconomic evaluation based on determining the utility of the costs of diagnostic screening and vaccination for HPV infection as a complex technology for the prevention of HPV-associated cervical pathologies is proposed. An additional criterion for pharmacoeconomic evaluation is the coefficient of the impact of HPV persistence on the development of severe dysplasia, which is equal to the ratio of the proportion of women with severe dysplasia to the proportion of women with HPV at the previous time. Analytical studies have shown that the use of HPV persistence as additional weight in the calculation of diagnostic screening coverage allows for more pharmacologically sound prevention regimens due to the lower cost-effectiveness ratio, all things being equal.

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

*(Соловійов С. О.)*



## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547-327.057:615.281

DOI: 10.32352/0367-3057.6.19.04

С. А. ДЕМЧЕНКО<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>), канд. фарм. наук,

Ю. А. ФЕДЧЕНКОВА<sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>), д-р фарм. наук, проф.,

А. М. ІВАСЕНКО<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),

В. В. СУХОВЄЄВ<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>), д-р хім. наук, проф.,

А. М. ДЕМЧЕНКО<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

<sup>3</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

### СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАМІДІВ 1-(ПАРА-ТОЛІЛ)-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd] АЗУЛЕН-3-КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТИ

**Ключові слова:** похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти, Рибавірін, Амізон, протівірусна активність

S. A. DEMCHENKO<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),

Yu. A. FEDCHENKOVA<sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),

A. M. IVASENKO<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),

V.V. SUKHOVEEV<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),

A. M. DEMCHENKO<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

<sup>1</sup> SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> Nizhyn Mykola Gogol State University

<sup>3</sup> Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

### SYNTHESIS AND ANTIVIRAL PROPERTIES DERIVATIVES OF 1-(*PARA*-TOLYL)-4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a-TRIAZACYCLOPENTA[*cd*]AZULENE-3-CARBOETHIOIC ACID ARYLAMIDES

**Key words:** derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene-3-carbothioic acid, ribavirin, amizone, antiviral activity

H1N1 є штамом так званого «свинячого» або «мексиканського» вірусу підтипу А, який досі до кінця не вивчений. Він поширюється як повітряно-крапельним, так і контактно-побутовим шляхами [1–4]. Підтип вірусу грипу А спричинив епідемію іспанки в 1918 р. [5].

На сьогодні ця небезпечна хвороба відома багатьом країнам Світу. За даними Центру контролю та профілактики захворювань Сполучених Штатів Америки вперше штам H1N1 було виявлено в США в квітні 2009 р. [6]. Цей вірус мав унікальну комбінацію генів, раніше не ідентифікованих ні у тварин, ні у людей. Проведені дослідження виявили схожість генів вірусу H1N1 з вірусом, який знайдено у свиней в Північній Америці. Через це в початкових повідомленнях його названо вірусом грипу свинячого походження [7, 8]. Згодом дослідження первинних випадків захворювання людей не виявили впливу на свиней, що свідчило про відсутність взаємозв'язку між цими випадками.

За період епідемії 2009–2010 рр. в Україні на грип та ГРВІ перехворіло майже 17% населення країни. Зазначалося, що рівень госпіталізації дітей під час епідемії значно вищий, ніж дорослих людей (відповідно 84% до 93%) [9].

Під час пандемічного сезону грипу 2009–2010 рр. спостерігали значну кількість летальних випадків. Слід зауважити, що пацієнти зверталися до лікувальних закладів у край тяжкому стані, що призводило до реєстрації добової летальності у 31,6% випадках.

Дослідження тяжких випадків грипу 2009–2010 рр. показало, що частіше хворіли чоловіки, ніж жінки [10].

Вищезазначене зумовило потребу у проведенні необхідних запобіжних заходів на глобальному та національному рівнях [11].

В Україні зареєстровано та дозволено до медичного застосування низки лікарських засобів, які безпосередньо порушують реплікацію вірусу, а саме: Амізон, Амантадин, Арбідол, Занамівір, Інозин Пранобекс, Озельтамівір, Римантадин та інші [12–16]. Амізон (4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид) – розробка ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» [13], який має протизапальні, анальгезуючі та жарознижувальні властивості. Анальгезуючий ефект реалізується за участі ретикулярної формації стовбура мозку [14]. Амізон має інтерференогенні властивості, що робить його перспективним для профілактики та лікування різних захворювань вірусної етіології [15], чинить інгібуючий вплив на віруси грипу, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій [16].

Але одностайної думки щодо доведеної ефективності деяких препаратів (Арбідол, Аміксин, Амізон, Кагоцел, Імунофан тощо) як імуномодуляторів із протигрипозною активністю з позицій доказової медицини нині немає [12].

Для дослідження протівірусної дії як препарат порівняння було обрано діючу речовину протівірусного препарату Рибавірин, що має широкий спектр активності проти різних ДНК і РНК вірусів, а також має активність щодо вірусного гепатиту С. Цей лікарський засіб має безліч протипоказань, серед яких: гіперчутливість, вагітність, період лактації, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, ниркова недостатність, тяжка анемія, печінкова недостатність, декомпенсований цироз печінки, аутоімунні захворювання (включаючи аутоімунний гепатит), депресивний стан та вікові обмеження у застосуванні. Тому застосування цього препарату можливе лише після ретельного обстеження [17].

Перспективним напрямом в області створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протівірусною активністю.

Заміщені 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулені привертають інтерес як можливі об'єкти хімічних перетворень і як потенційні біологічно активні речовини. Основним підходом до синтезу цих сполук є одержання відповідних четвертинних солей 5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінію з подальшим обробленням лугом за умов реакції Чичибабіна.

**Метою** цієї роботи було здійснення синтезу речовин із потенційно протівірусними властивостями в ряду похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

У патенті України № 135687 нами було описано синтез та протівірусні властивості феніламіду 1-(*нара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти [18].

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами нашого дослідження обрано похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е** та **7 а–h**), які було синтезовано кип'ятінням 1-(*нара*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азуленів (**5 а** або **5 б**) із відповідними арилізотіоціанатами в середовищі сухого бензену (рисунок).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та Acros) використовували без додаткової очистки. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F\_254, 1x10 см, елюенти – суміші хлороформ–метанол і етилацетат–гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно), із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм.

Температуру плавлення вимірювали на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР знімалися на спектрометрі Bruker 500 MHz (Німеччина), внутрішній стандарт ТМС, розчинник ДМСО- $d_6$ .

Противірусну активність феніламіду 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009 досліджено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama). Ефективність зазначеної сполуки виражали показниками  $\text{EC}_{50}$ ,  $\text{IC}_{50}$  та SI, які визначали в дослідах *in vitro* при дії сполук, що попередньо розчиняли в ДМСО в діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл.

### Результати дослідження та обговорення

Схему синтезу похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е**, **7 а–h**) подано на рисунку.

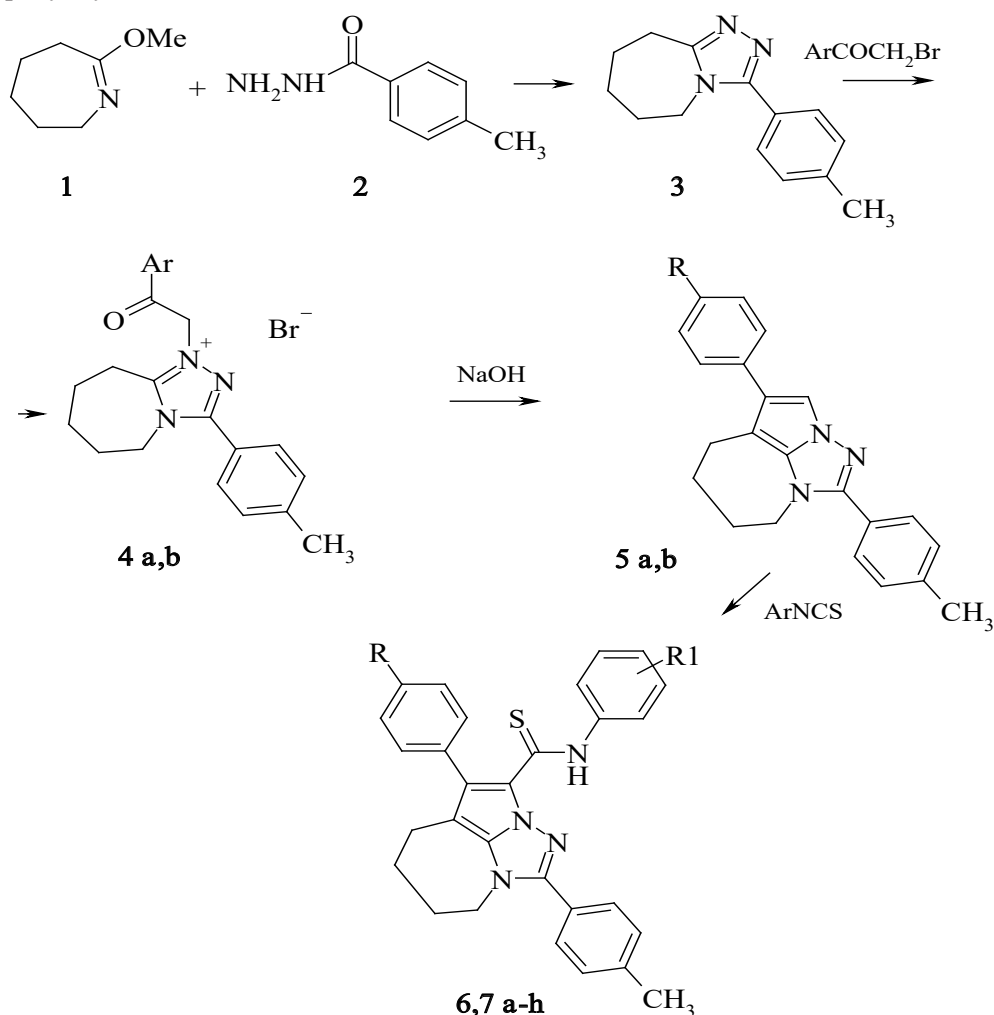


Рис. Схеми синтезу похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е**, **7 а–h**)

де **6** R = H, **7** R = Cl : R<sub>1</sub> = **a**) H, **b**) 2-CH<sub>3</sub>, **c**) 3-CH<sub>3</sub>, **d**) 4-CH<sub>3</sub>, **e**) 4-Cl, **f**) 2-OCH<sub>3</sub>, **g**) 4-OCH<sub>3</sub>, **h**) 2,5(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін (**1**) одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [19]. 3-(*Пара*-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепін (**3**) одержано за методикою [20]. 1-(*Пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен (**5 а**) одержано за методикою [21].

*Синтез 1-(пара-толіл)-4-(4'-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (5 а).* До розчину 11,37 г (0,05 моль) 3-(*пара*-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**3**) в 150 мл етилацетату за перемішування додавали 11,68 г (0,05 моль)  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хв. Після охолодження розчинник декантували, промивали залишок етилацетатом. До залишку додавали 50 мл 10%-го водного розчину NaOH та кип'ятили реакційну суміш 2 год. Осад, що утворився після охолодження, відфільтровували, промивали водою, сушили та кристалізували із бензену. Вихід – 8,69 г.

*Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-е, 7 а-г).* Суміш (0,005 моль) 1-(*пара*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (**5 а** або **5 б**) та (0,005 моль) відповідного заміщеного арилзотіоціанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бензеном, сушили. Кристалізували з етанолу.

Температуру плавлення та спектральні дані одержаних речовин наведено в табл. 1 та 2.

Т а б л и ц я 1

**Фізико-хімічні особливості похідних ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-е, 7 а-г)**

Сполука	R, R <sub>1</sub>	T <sub>пл</sub> , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Розраховано, %	
					N	S	N	S
<b>5 б</b>	Cl, -	210–211	48	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub>	11,4	–	11,6	–
<b>6 а</b>	H, H	196–198	73	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S	12,4	7,11	12,1	6,92
<b>6 б</b>	H, 2Me	193–195	69	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S	11,5	6,77	11,7	6,71
<b>6 с</b>	H, 3Me	214–215	71	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S	11,8	6,59	11,7	6,71
<b>6 d</b>	H, 4Me	212–213	74	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S	11,6	6,83	11,7	6,71
<b>6 е</b>	H, 4Cl	205–207	77	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> S	11,1	6,57	11,3	6,44
<b>7 а</b>	Cl, H	255–257	80	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> S	11,4	6,32	11,3	6,44
<b>7 б</b>	Cl, 2Me	215–217	67	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> S	11,3	6,33	11,0	6,26
<b>7 с</b>	Cl, 3Me	234–235	74	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> S	10,9	6,19	11,0	6,26
<b>7 d</b>	Cl, 4Me	236–237	77	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> S	10,8	6,22	11,0	6,26
<b>7 е</b>	Cl, 4Cl	225–227	82	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	10,6	6,18	10,5	6,02
<b>7 f</b>	Cl, 2OMe	214–215	66	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> OS	10,4	6,18	10,6	6,07
<b>7 g</b>	Cl, 4OMe	216–217	73	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> OS	10,7	6,02	10,6	6,07
<b>7 h</b>	Cl, 2,5Me <sub>2</sub>	213–214	65	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> S	10,9	6,21	10,7	6,10

Синтезовані нові сполуки (**6 а-е, 7 а-г**, табл. 1) – жовтуваті кристалічні речовини, що розчинні у спиртах, ДМФА. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії (табл. 2).

## Спектральні дані синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м. д. (ДМСО-d <sub>6</sub> )
<b>5 b</b>	2.03 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.41 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.82 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.06 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.21 (с, 1H, 3-H), 7.33 - 7.66 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
<b>6 a</b>	1.97 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.44 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.19 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.10 - 7.76 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.7 (с, 1H, NH).
<b>6 b</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.10 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.26 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.21 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.10 - 7.74 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.5 (с, 1H, NH).
<b>6 c</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.49 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.92 - 7.76 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.7 (с, 1H, NH).
<b>6 d</b>	1.97 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.44 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.50 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.10 - 7.76 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.7 (с, 1H, NH).
<b>6 e</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.49 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.12 - 7.77 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.7 (с, 1H, NH).
<b>7 a</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.10 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.44 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.11 - 7.77 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.9 (с, 1H, NH).
<b>7 b</b>	1.97 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.44 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.21 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.11 - 7.75 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.6 (с, 1H, NH).
<b>7 c</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.10 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.30 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.49 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.93 - 7.75 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.8 (с, 1H, NH).
<b>7 d</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.10 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.30 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.50 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.11 - 7.77 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.8 (с, 1H, NH).
<b>7 e</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.47 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.29 - 7.77 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.9 (с, 1H, NH).
<b>7 f</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.10 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.45 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.81 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.22 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.87 - 8.70 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 11.1 (с, 1H, NH).
<b>7 g</b>	1.97 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.47 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.87 - 7.74 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.7 (с, 1H, NH).
<b>7 h</b>	1.98 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.21 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.47 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.21 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.93 - 7.74 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 10.6 (с, 1H, NH).

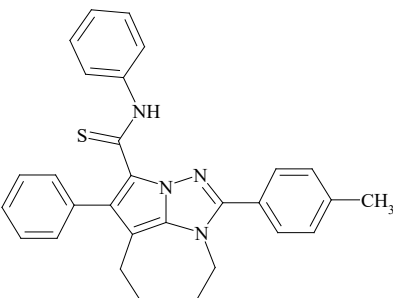
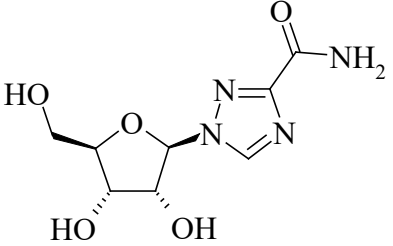
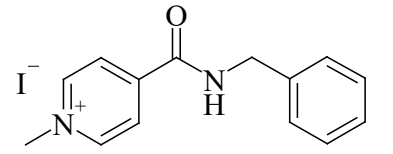
Вивчення протівірусної активності феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,4a-триазадициклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 a**) здійснювали на моношарі культури клітини MDCK, які вирощували в 96-лунковому мікропланшеті до того часу, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли і кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу Flu A H1N1, скорегованого до необхідної концентрації, сполуку **6 a** та протівірусний засіб Рибавірін (Sigma) або субстанцію препарату Амізон (ресинтезованої у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та переданої нами в Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama), що розчинені в диметилсульфоксиді, додавали у кожну лунку до кінцевої концентрації від 0,1 до 10 мкг/мл. Культивували протягом 48 год, клітини MDCK спостерігали за допомогою мікроскопа. Після додавання 100 мкл 70%-го ацетону кожну лунку витримували при –20 °С протягом 1 год. Після висушування в сушильній шафі додавали 100 мкл 0,4%-го (w/v) розчину SRB (сульфородаміну Б), розчиненого в 1%-й (v/v) ацетатній кислоті. Після 30 хв фарбування розчин SRB, що не зв'язався з клітинами, 4 рази

промивали 1%-ю (v/v) ацетатною кислотою. Після висушування в кожен лунку додавали 100 мкл 10 мМ розчину Tris (pH 10,5) для розчинення забарвлюючої речовини на дні лунки. Для оцінювання противірусної активності вимірювали оптичну густина.

В умовах експерименту сполука **6 а** виявила високу противірусну активність щодо вірусу California/07/2009 (H1N1) (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Противірусна активність феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009**

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC <sub>50</sub> <sup>*</sup> мкг/мл	IC <sub>50</sub> <sup>*</sup> мкг/мл	SI
6 а		Flu A (H1N1) California/07/2009	0,47	97	200
Рибавірін		Flu A (H1N1) California/07/2009	8,7	> 320	> 37
Амізон		Flu A (H1N1) California/07/2009	47	> 100	> 2,1

Примітка: EC<sub>50</sub> – ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, за якої ефект спостерігається для 50% популяції після проходження певного часу дії. Виражається у мкг/мл; IC<sub>50</sub> – концентрація, за якої інгібування клітин речовиною становить 50%. Виражається у мкг/мл; SI – індекс селективності, що є показником ефективності препарату і виражається співвідношенням IC<sub>50</sub> до EC<sub>50</sub>.

Як впливає з результатів табл. 3, противірусна активність феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а**) спостерігається за введення концентрації, меншої в 18,5 раза порівняно з Рибавірином, та в 10 разів – порівняно з Амізоном. Індекс селективності досліджуваної речовини становить SI = 200. Водночас у Рибавірині SI > 37, а у Амізону SI > 2,1.

**Висновки**

1. Синтезовано ряд нових похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії.

2. Під час дослідження протівірусної активності феніламід 1-(*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а**) щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 з'ясовано, що зазначена сполука порівняно з референс-препаратами Рибавірином та Амізоном виявляє виражену протівірусну активність.

Таким чином, виконані дослідження підтверджують перспективність розроблення нового вітчизняного лікарського препарату з протівірусною активністю на основі похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти.

#### Список використаної літератури

1. *Dacso C. C., Couch R. B., Six H. R. et al.* Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections // J. Clin. Microbiol. – 1984. – N 20. – P. 833–835.
2. *Bartlett J. G.* 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What's New and What to Expect [Електронний ресурс]. – Published: 23. 09. 2009. – Available at: [https://www.medscape.com/viewarticle/709540\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/709540_2)
3. Emergence of novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team // The New England J. Med. – 2009. – V. 360, N 25. – P. 2605–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>
4. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine–origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – 2009. – N 58. – P. 433–435.
5. H1N1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/H1N1>
6. The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009–April 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/H1N1FLU/cdcreponse.htm>
7. *Myers K.P., Olsen C.W., Setterquist S. F. et al.* Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? // Clin Infect Dis. – 2006. – N 42. – P. 14.–20. <https://doi.org/10.1086/498977>
8. *Shope R. E.* Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology // J. Exp. Med. – 1931 – N 54. – P. 373–385. <https://doi.org/10.1084/jem.54.3.373>
9. В Україні чекають щонайменше три штами грипу [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.unian.ua/society/409702-v-ukrajini-chekayut-schonaumenshe-tri-shtami-gripu.html>
10. *Голубка О. С., Онищенко О. В., МIRONENKO А. П.* Оцінка наслідків тяжких форм грипу та летальності серед осіб груп ризику в пандемічному сезоні 2009–2010 років в Україні // Профілактична медицина. – 2013. – № 3–4 (21). – С. 55–58.
11. *Вікторов О. П., Ширококов В. П., Матвеева О. В. та ін.* Протівірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: ефективність та безпека // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 7–12. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/3006/protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka>
12. *Москалюк В. Д., Сидорчук А. С.* Діагностика та лікування грипу: сучасні клініко-патогенетичні аспекти // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 2 (84). – С. 5–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6513>
13. *Трiнус Ф. П., Даниленко В. П., Бухтіарова Т. А. та ін.* 4-(*n*-Бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид – знеболуючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями. Пат. № UA 6752 України на винахід. Опубл. 29. 12. 1994, Бюл. № 8-1.
14. Амізон [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ift.org.ua/uk/node/91>
15. Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://farmak.ua/publication/effektivnost-amizona\\_v\\_lechenii\\_i\\_profilaktike\\_virusnyh\\_infektsiy\\_k\\_10-letiyu\\_primeneniya\\_preparata\\_v\\_klinicheskoy\\_praktike/](https://farmak.ua/publication/effektivnost-amizona_v_lechenii_i_profilaktike_virusnyh_infektsiy_k_10-letiyu_primeneniya_preparata_v_klinicheskoy_praktike/)
16. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Амізон [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298>
17. Рибавирин – официальная инструкция по применению [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://medi.ru/instrukciya/ribavirin\\_1672/](https://medi.ru/instrukciya/ribavirin_1672/)
18. *Демченко С. А., Федченкова Ю. А., Суховесв В. В., Демченко А. М.* Феніламід (1-*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[*cd*]азулен-2-карботіонової кислоти, що проявляє антивірусну активність по відношенню до вірусу Flu A H1N1 California/07/2009. Пат. № 135687 України на корисну модель. № у 2019 01415. Заявл. 12. 02. 2019; опубл. 10. 07. 2019, Бюл. № 13/2019.
19. *Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов Н. С. и др.* Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом // ХГС. – 1973. – №11. – С. 1532–1535.
20. *Petersen S., Tietze E.* Reaktionen cyclischer lactimäther mit acylierten hydrazinderivaten // Chem. Ber. – 1957. – V. 90, Is. 6. – P. 909–921. <https://doi.org/10.1002/cber.19570900609>
21. *Демченко А. М.* Производные 1,4-диарил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента [*cd*]азулена // ХГС. – 2000. – № 8. – С. 1123–1127.

## References

1. *Dacso C. C., Couch R. B., Six H. R. et al.* Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections // *J. Clin. Microbiol.* – 1984. – N 20. – P. 833–835.
2. *Bartlett J. G.* 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What’s New and What to Expect // Published: 23. 09. 2009. – Available at [https://www.medscape.com/viewarticle/709540\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/709540_2)
3. Emergence of novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team // *The New England J. Med* – 2009. – V. 360, N 25. – P. 2605–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>
4. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine–origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – 2009. – N 58. – P. 433–435.
5. H1N1. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/H1N1>
6. The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009–April 2010. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.cdc.gov/H1N1FLU/cdcresponse.htm>
7. *Myers K. P., Olsen C. W., Setterquist S. F. et al.* Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? // *Clin. Infect Dis.* – 2006. – N 42. – P. 14–20. <https://doi.org/10.1086/498977>
8. *Shope R. E.* Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology // *J. Exp. Med.* – 1931 – N 54. – P. 373–385. <https://doi.org/10.1084/jem.54.3.373>
9. V Ukraini chekaiut shchonaimenshe try shtamy hryppu [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.unian.ua/society/409702-v-ukrajini-cheokayut-schonaymenshe-tri-shtami-gripu.html>
10. *Holubka O. S., Onyshchenko O. V., Mironenko A. P.* Otsinka naslidkiv tiazhykh form hrypu ta letalnosti sered osib hrup ryzku v pandemichnomu sezoni 2009 - 2010 rokiv v Ukraini // *Profilaktychna medytyna.* – 2013. – № 3–4 (21). – S. 55–58.
11. *Viktorov O. P., Shyrobokov V. P., Matvieieva O. V. ta in.* Protyvirusni likarski zasoby pry likuvanni hrypu: efektyvnist ta bezpeka // *Ukr. med. chasopys.* – 2010. – № 2 (76). – S. 7–12. Rezhym dostupu: <https://www.umj.com.ua/article/3006/protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka>
12. *Moskaliuk V. D., Sydorchuk A. S.* Diahnostyka ta likuvannya hrypu: suchasni kliniko-patohenychni aspekty // *Infektsiini khvoroby.* – 2016. – № 2 (84). – S. 5–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6513>
13. *Trinus F. P., Danylenko V. P., Bukhtiarova T. A. ta in.* 4-(n-Benzyl)aminokarbonil-1-metylpirydynii yodyd – zneboliuichy zasib z interferonohennymy, protyzapalnymy ta zharoznyzhuichymy vlastyvostiamy. Pat. № UA 6752 Ukrainy na vynakhid. Opubl. 29. 12. 1994, Biul. № 8-1.
14. Amizon [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.ift.org.ua/uk/node/91>
15. Effektivnost’ Amizona v lechenii i profilaktike virusnyh infekcij (k 10-letiyu primeneniya preparata v klinicheskoy praktike) [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://farmak.ua/publication/effektivnost-amizona-v-lechenii-i-profilaktike-virusnyh-infektsiy-k-10-etiyyu-primeneniya-preparata-v-klinicheskoy-praktike>
16. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Amizon. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298>
17. Ribavirin – oficial’naya instrukciya po primeneniyyu [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: [https://medi.ru/instrukciya/ribavirin\\_1672/](https://medi.ru/instrukciya/ribavirin_1672/)
18. *Demchenko S. A., Fedchenkova Yu. A., Sukhovieiev V. V., Demchenko A. M.* Fenilamid (1-para-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4a-triazacyklopenta[cd]azulen-2-karbothionovoi kysloty, shcho proiavlialie antyvirusnu aktyvnist po vidnoshenniu do virusu Flu A H1N1 California/07/2009. Pat. № 135687 Ukrainy na korysnu model. № u 2019 01415. Zaiavl. 12. 02. 2019; Opubl. 10. 07. 2019, Biul. № 13/2019.
19. *Granik V. G., ZHidkova A. M., Kuryatov N. S. i dr.* Acetali laktamov. VII. Issledovanie alkilirovaniya N-metilaktamov i laktimnyh efirov dimetilsul’fatom // *HGS.* – 1973. – № 11. – S. 1532–1535.
20. *Petersen S., Tietze E.* Reaktionen cyclischer lactimäther mit acylierten hydrazinderivaten // *Chem. Ber.* – 1957. – V. 90, Is. 6. – P. 909–921. <https://doi.org/10.1002/cber.19570900609>
21. *Demchenko A. M.* Proizvodnye 1,4-diaril-5,6,7,8-tetragidro-2,2a,8a-triazacyklopenta [cd]azulena // *HGS.* – 2000. – № 8. – S. 1123–1127.

Надійшла до редакції 29 жовтня 2019 р.  
Прийнято до друку 8 листопада 2019 р.



С. А. Демченко<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),  
Ю. А. Федченкова<sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),  
А. М. Івасенко<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),  
В. В. Суховєєв<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),  
А. М. Демченко<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

<sup>3</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАМІДІВ 1-(ПАРА-ТОЛІЛ)-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕН-3-КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТИ

**Ключові слова:** похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти, Рибавірин, Амізон, протівірусна активність

#### А Н О Т А Ц І Я

H1N1 є штамом так званого «свинячого» або «мексиканського» вірусу підтипу А, який досі до кінця не вивчено. Він поширюється як повітряно-крапельним, так і контактано-побутовим шляхом і відомий багатьом країнам світу. Під час пандемічного сезону грипу в Україні спостерігали значну кількість летальних випадків. Слід зауважити, що пацієнти зверталися до лікувальних закладів у край тяжкому стані, що призводило до реєстрації добової летальності у 31,6% випадках.

Вищезазначене зумовило потребу у проведенні необхідних запобіжних заходів на глобальному та національному рівнях. Одним з таких заходів є створення нових лікарських засобів спрямованої дії.

Метою цієї роботи було здійснення синтезу речовин з потенційно протівірусними властивостями в ряду похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

Об'єктами нашого дослідження обрано похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а–є та 7 а–h), які було синтезовано кип'ятінням 1-(пара-толil)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азуленів (5 а або 5 б) із відповідними арилізотіоціанатами в середовищі сухого бензену.

Протівірусну активність феніламідів 1-(пара-толil)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009 досліджено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama).

Синтезовано ряд нових похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопії.

Під час дослідження протівірусної активності феніламідів 1-(пара-толil)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 з'ясовано, що синтезована сполука порівняно з референс-препаратами Рибавірином та Амізоном виявляє виражену протівірусну активність.

Таким чином, виконані дослідження підтверджують перспективність розроблення нового вітчизняного лікарського засобу з протівірусною активністю на основі похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти

С. А. Демченко<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),  
Ю. А. Федченкова<sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),  
А. Н. Івасенко<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),  
В. В. Суховєєв<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),  
А. М. Демченко<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

<sup>1</sup> ГУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», г. Київ

<sup>2</sup> Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя

<sup>3</sup> Институт биорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины, г. Киев

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАМИДОВ 1-(ПАРА-ТОЛИЛ)-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕН-3-КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТЫ

**Ключевые слова:** производные 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти, Рибавірин, Амізон, антивірусная активність

#### А Н Н О Т А Ц І Я

H1N1 является штаммом так называемого «свиного» или «мексиканского» вируса подтипа А, который до сих пор до конца не изучен. Он распространяется как воздушно-капельным, так и контактано-бытовым путем и известен многим странам мира.

Во время пандемического сезона гриппа в Украине наблюдали значительное количество летальных случаев. Следует заметить, что пациенты обращались в лечебные учреждения в крайне тяжелом состоянии, что приводило к регистрации суточной летальности в 31,6% случаях.

Вышеизложенное обусловило потребность в проведении необходимых мер на глобальном и национальном уровнях. Одним из таких мероприятий является создание новых лекарственных средств направленного действия.

Целью этой работы был синтез веществ с потенциально антивирусными свойствами в ряду производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты.

Объектами нашего исследования выбраны производные 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты (6 а-е и 7 а-н), которые синтезированы кипячением 1-(*para*-толил)-4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азуленов (5 а или 5 б) с соответствующими арилизоцианатами в среде сухого бензола.

Антивирусную активность фениламида 1-(*para*-толил)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты по отношению к вирусу Flu A H1N1 California/07/2009 исследовали в Южном исследовательском институте США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama).

Синтезирован ряд новых производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты. Состав и структура всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и методом ЯМР 1H спектроскопии.

При проведении исследования антивирусной активности фениламида 1-(*para*-толил)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты в отношении вируса Flu A H1N1 California/07/2009 установлено, что синтезированное соединение по сравнению с референс-препаратами Рибавирином и Амизоном проявляет выраженную противовирусную активность.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают перспективность разработки нового отечественного лекарственного средства с антивирусной активностью на основе производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты.

S. A. Demchenko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),

Yu. A. Fedchenkova <sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),

A. M. Ivashenko <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),

V. V. Sukhoveev <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),

A. M. Demchenko <sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

<sup>1</sup>SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Nizhyn Mykola Gogol State University

<sup>3</sup>Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

SYNTHESIS AND ANTIVIRAL PROPERTIES DERIVATIVES OF 1-(*PARA*-TOLYL)-4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2а,8а-TRIAZACYCLOPENTA[сd]AZULENE-3-CARBOTHIIC ACID ARYLAMIDES

**Key words:** derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbothioic acid, ribavirin, amizone, antiviral activity

A B S T R A C T

Nowadays, H1N1 – strain of so called «swine» or «mexican» subspecies A virus, which is still not studied, and which spreads through aerosol and contact is known to many world countries. Significant number of lethal cases during influenza pandemic season in Ukraine was observed. It should be noted, that patients went to the hospitals in very severe cases, which is why registered daily lethality is in 31,6% of cases.

Everything listed above had made it necessary to conduct preventive measures on global and national levels. One of such measures is creation of new direct action medicinal agents.

The goal of this work was the synthesis of compounds with potential antiviral properties in variety of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotiionic acid derivatives.

We have chosen derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotiionic acid (6 а-е and 7 а-н), which were synthesized by boiling of 1-(*para*-tolyl)-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,4а-triazacyclopenta[сd]azulenes (5а or 5б) with corresponding arylisothiocyanates in dry benzene.

Antiviral activity of phenylamid 1-(*para*-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotiionic acid against Flu A H1N1 California/07/2009 was researched in Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama).

Variety of new derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotiionic acid. Composition and structure of all synthesized compounds are proven by data of element analysis and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

In conducted researches of antiviral activity of phenylamide 1-(*para*-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotiionic acid against Flu A H1N1 California/07/2009, it was found out, that synthesized compound shows pronounced antiviral activity, compared to reference medicinal agents Ribavirin and Amizone.

Therefore, conducted researches confirm perspective of development of a new domestic medicinal agent with antiviral activity, based on derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotiionic acid.

*Електронна адреса для листування з авторами: detch7758@ukr.net*

(Демченко А. М.)

**БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ТІА(ОКСА)ДІАЗОЛІВ (ОГЛЯД)****Ключові слова:** 1,3,4-тіадіазоли, 1,3,4-оксадіазоли, біологічна активністьМ. І. LELYUKH (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***BIOLOGICAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED ON FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 1,3,4-THIA(OXA)DIAZOLES (A REVIEW)****Key words:** 1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, biological activity

1,3,4-Тіадіазольний та оксадіазольний гетероцикли є відомими фармакофорними фрагментами, що мають широкі можливості в плані хімічної модифікації та встановлений різносторонній фармакологічний потенціал, включаючи протипухлинну [1, 2], антибактеріальну [3, 4], протитуберкульозну [5, 6], антивірусну [7, 8], анестезуючу [9], антиалергічну [10], протизапальну та анагетичну [11, 12] дію тощо.

Серед цього класу сполук ідентифіковані інгібітори теломерази [13], гістондеацетилази HDAC [14] та кіназ сімейства FAK (*focal adhesion kinase*) [15] як потенційні протипухлинні засоби, індуктори мітохондріально-опосередкованого апоптозу [16], а також інгібітори низки інших фізіологічно важливих ферментів та білків:  $\alpha$ -глюкозидази [17], катепсину К [18], кінази глікогенсинтази GSK-3 $\beta$  (*glycogen synthase kinase-3 $\beta$* ) [19], пірофосфатази та фосфодіестерази NPP1 (*nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1*) [20], тирозинази [21], уреази [22] тощо.

Важливо відзначити, що поєднання ядра 1,3,4-тіадіазолу або 1,3,4-оксадіазолу з різними гетероциклічними фрагментами в ряді випадків супроводжувалось виникненням синергічного ефекту [23–26]. Крім того, тіадіазольний цикл вважають біоізостером піримідину та оксадіазолу, що пояснює його суттєвий терапевтичний потенціал. У свою чергу, 1,3,4-оксадіазольний гетероцикл вважається біоізостерним фрагментом до карбоксильної, амідної та естерної груп, які значною мірою сприяють посиленню фармакологічної активності, беручи участь в утворенні водневих зв'язків з рецепторами [27].

**Метою** роботи був аналіз даних літератури щодо біологічної активності неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів як перспективних об'єктів для сучасної біоорганічної та медичної хімії.

**Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження слугували інформаційні наукові джерела щодо біологічної активності тіа(окса)діазольних гетероциклічних сполук. У роботі використано методи інформаційного пошуку, системного та контентаналізу, а також узагальнення результатів.

**Результати дослідження та обговорення**

Із метою пошуку потенційних протизапальних агентів синтезовано групу нових 1,3,4-оксадіазолів із 1,3-діарилпіразольними фрагментами, які за результатами *in vitro* досліджень продемонстрували групову селективність до циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) порівняно з ізоформою ЦОГ-1. Це свідчить як про їх ефективність, так і про безпеку, оскільки, як відомо, ЦОГ-1 являється конститутивною, тобто наявною в організмі людини в нормальному стані і виконує ряд фізіологічно важливих функцій. Натомість ЦОГ-2 є індукцибельною формою і починає функціонувати при певних патологічних станах, таких як біль, запальний процес та ін. Селективне інгібування ЦОГ-2 розглядається як один із основних механізмів протизапальної

дії нестероїдних протизапальних засобів (НППЗ). В той час як інгібування ЦОГ-1 неселективними інгібіторами є причиною виникнення низки побічних ефектів, властивих НППЗ.

Серед 1,3-діарилпіразолзаміщених 1,3,4-оксадіазолів ідентифіковано 2-[3-(4-нітрофеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл]-5-феніл-1,3,4-оксадіазол **I a** та його 5-піридилзаміщений аналог **I b** (рис. 1), для яких отримані значення  $IC_{50} = 0,31$  та  $0,5 \mu M$ , відповідно, та індексів селективності  $SI > 200$  (відношення  $IC_{50}$  ЦОГ-1 /  $IC_{50}$  ЦОГ-2) є співставимі з аналогічними показниками препарату порівняння целекоксибу ( $IC_{50} = 0,28 \mu M$ ,  $SI > 357$ ). Встановлено, що оптимальним для прояву ЦОГ-2-інгібуючого ефекту є наявність електроноакцепторного замісника в фенільному ядрі в положенні 3 піразолу. Для обох сполук вивчали протизапальну активність *in vivo* на моделі карагенінового набряку лап у щурів. Отримані значення ефективної концентрації  $ED_{50} = 74,3$  мг/кг (**I a**) та  $72,6$  мг/кг (**I b**) порівняно з целекоксибом ( $ED_{50} = 81,7$  мг/кг) та диклофенаком ( $ED_{50} = 110,4$  мг/кг) свідчать про значний фармакологічний потенціал піразол-оксадіазолів як селективних ЦОГ-2 інгібіторів [28].

Скринінг протизапальної активності групи 2-[(2-феніламіно)бензоїл]-5-арил-1,3,4-оксадіазолів дав змогу виділити дві ефективні сполуки **II a** та **II b** (рис. 1), для яких відсоток пригнічення запальної реакції в концентрації 100 мг/кг маси тіла у щурів становить 68,36% та 63,26% відповідно. Обчислені в результаті проведеного молекулярного докінгу значення скорингових функцій показали, що за афінною здатністю до ЦОГ-2 сполуки **II a-b** переважають еталонний препарат диклофенак натрію, проте поступаються відомому ліганду SC-558 (селективний інгібітор ЦОГ-2) [29].

Встановлено, що модифікація карбоксильної групи в молекулах  $\beta$ -ароїлпропіонатних кислот шляхом циклізації з утворенням 1,3,4-оксадіазольного циклу є сприятливим напрямом пошуку нових протизапальних агентів із низькими ульцерогенними параметрами [30]. Так, серед похідних 1,3,4-оксадіазолу з  $\beta$ -(бензоїл)етильним фрагментом виявлено сполуки 1-(4-бромофеніл)-3-[5-(4-хлорофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]пропан-1-он (**III a**) та 1-(4-бромофеніл)-3-[5-(3,4-диметоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]пропан-1-он (**III b**) (рис. 1), які за перорального введення в дозі 20 мг/кг пригнічували карагеніновий набряк лап у щурів на 59,5% та 61,9% відповідно. Вивчення ульцерогенної активності досліджуваних сполук проводили на щурах у дозуванні 60 мг/кг. Отримані значення  $SI$  (*severity index*) становили 0,75 (**III a**) та 0,83 (**III b**) і трактуються як показник тяжкості ушкодження слизової оболонки шлунка порівняно з контролем. Ці показники є нижчими, ніж для вихідної  $\beta$ -(4-бромобензоїл)-пропіонатної кислоти ( $SI = 1,17$ ) та еталонного препарату індометацину ( $SI = 2,67$ ), що свідчить про невисоку токсичність досліджуваних сполук **III a** та **III b**.

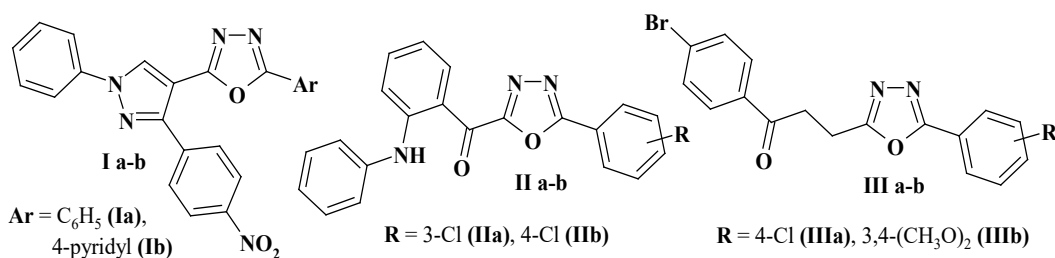


Рис. 1. Дизаміщені 1,3,4-оксадіазоли, що мають протизапальну дію

Для ряду 1,3,4-оксадіазолів вивчали протимікробну активність на штамах грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. Coli* та *P. aeruginosa*) і протигрибковий ефекту щодо *C. albicans*, *C. krusei* та *C. parapsilosis*. Серед досліджуваних сполук ідентифіковано 2-аміно-5-(2-нафтилоксиметил)-1,3,4-оксадіазол **IV** та 5-(2-нафтилоксиметил)-3H-1,3,4-оксадіазол-2-он **V** (рис. 2), які виявили співмірний із флюконазолом фунгіцидний ефект (MIC = 32 µg/ml) на штамі *C. krusei* [31].

На основі 3D QSAR аналізу з використанням методу kNN-MFA (*k-Nearest Neighbor Molecular Field Analysis*) розраховано оптимальні структури та здійснено синтез ряду 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів як потенційних антибактеріальних засобів. Для зазначених сполук досліджували інгібування росту відносно *Echerichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*, за результатами якого 2-(2-ацетоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-тіол **VI** та 2-феніл-5-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазол **VII** (рис. 2) виявили найкращу активність зі значеннями зон затримки росту в діапазоні 24–26 мм (для порівняння у ципрофлоксацину – 26 мм, 30 мм та 29 мм відповідно) [32].

У результаті вивчення антимікобактеріальної активності виявлено похідне 5-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з діоксолановим фрагментом **VIII** (рис. 2), яке на 82% зумовлює інгібування росту мікроорганізмів штаму *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv в концентрації 6,25 мкг/мл [33].

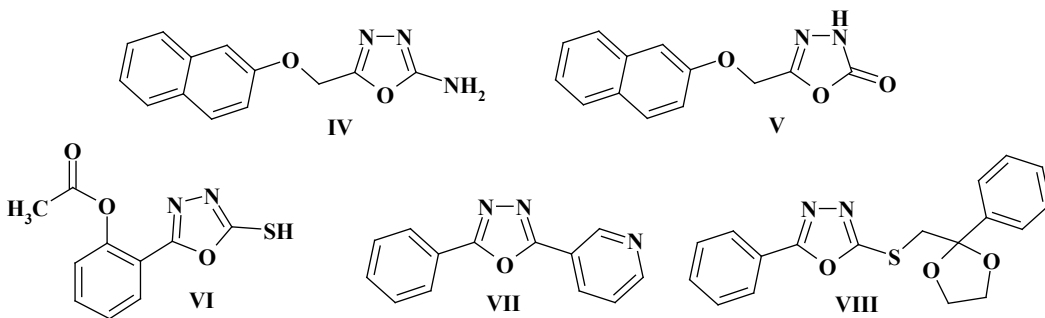


Рис. 2. Похідні 1,3,4-оксадіазолу як потенційні антимікробні агенти

Аналіз антимікробної активності похідних 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазолу з дифенілсульфоновим фрагментом **IX a–b** (рис. 3) дав змогу встановити високу ефективність зазначених сполук до грам-позитивних бактерій штаму *Bacillus cereus* (MIC = 16 µg/ml) на фоні незначного протигрибкового ефекту відносно *C. albicans* та *C. parapsilosis* (MIC = 64 µg/ml) [34]. Серед 1,3,4-тіадіазолів із 1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідиновим фрагментом виявлено сполуки **X a–d** (рис. 3), що мають виразний фунгіцидний ефект відносно *C. beticola* (**X b**, відсоток інгібування = 78 ± 4%), *P. piricola* (відсотки інгібування становлять 78 ± 4% (**X a**), 73 ± 3% (**X c**) та 86 ± 2% (**X d**)) та *R. solani* (відсотки інгібування дорівнюють 80 ± 3% (**X a**), 89 ± 2% (**X b**), 83 ± 4% (**X c**), та 79 ± 5% (**X d**)) в концентрації 50 ppm (*part per million* = мг/л). У результаті дослідження антимікробної активності зазначених сполук встановлено значну чутливість до них грам-негативних мікроорганізмів *E. coli* (**X d**, MIC = 3,13 µg/ml) та *P. fluorescense* (**X a**, MIC = 1,56 µg/ml) на рівні канаміцину [35]. Для 5-(2,5-диметоксифеніл)-1,3,4-тіадіазолів проводили вивчення антимікобактеріальної активності *in vitro* на штамі *Mycobacterium smegmatis* MC-155, що дало змогу виявити дві активні сполуки – **XI** та **XII** (рис. 3) із показниками ефективних концентрацій MIC = 65,74 µM (сполука **XI**) та 40,86 µM (сполука **XII**) [36].

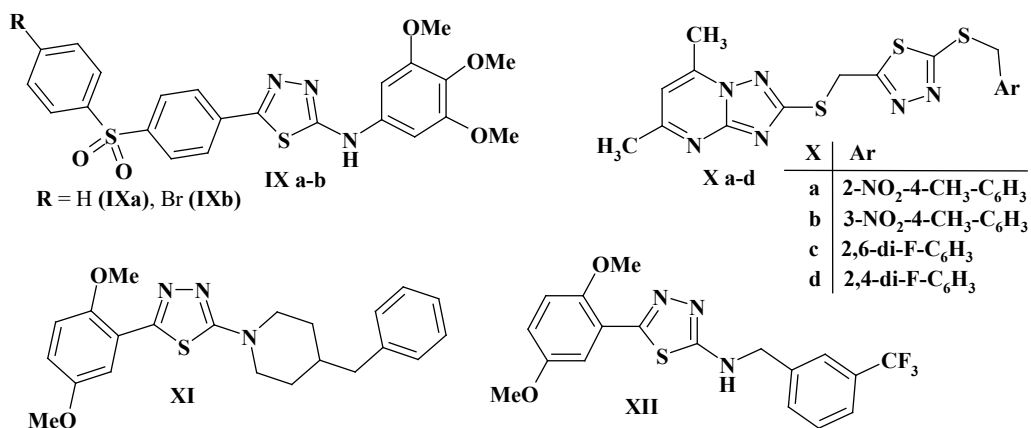


Рис. 3. Похідні 1,3,4-тіадіазолу з суттєвим антимікробним потенціалом

Серед похідних 1,3,4-тіа(окса)діазолів із 4-аміно-2-метилпіримідиновим фрагментом виявлено сполуки **XIII** та **XIV** (рис. 4), що характеризуються високими показниками активності *in vivo* щодо вірусу тютюнової мозаїки TMV (*tobacco mosaic virus*). Значення  $EC_{50}$  для досліджуваних сполук становлять 266,21  $\mu\text{g/ml}$  (**XIII**) та 246,48  $\mu\text{g/ml}$  (**XIV**) і є кращими, ніж у противірусного препарату нінгнанміцину (*Ningnanmycin*,  $EC_{50} = 301,83 \mu\text{g/ml}$ ) [37, 38]. *Hajimahdi* та співавторами синтезовано та проведено оцінювання противірусної активності групи 1,3,4-тіадіазолзаміщених 4-оксо-4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідинів шляхом визначення їх здатності до загального інгібування реплікації ВІЛ-1 (NL4-3) на культурах клітин Hela порівняно з азидотимідином. Найактивніші сполуки **XV a** та **XV b** (рис. 4) продемонстрували показники інгібування в концентрації 100  $\mu\text{M}$  на рівні 48% та 51% відповідно [39]. За допомогою молекулярного моделювання та QSAR-аналізу здійснено спрямований пошук інгібіторів ВІЛ-1 інтегрази серед 5-заміщених похідних 1,6-нафтиридину з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом, що дав змогу ідентифікувати ряд сполук-хітів **XVI** (рис. 4) із діапазоном ефективних концентрацій  $IC_{50} = 0,002\text{--}0,008 \mu\text{M}$  [40–42]. У результаті вивчення противірусної активності *in vivo* на клітинних лініях МТ-4 відносно вірусів ВІЛ-1 (штам ПІВ) та ВІЛ-2 (штам ROD) виявлено 2-(2-нафтилокси)-*N*-[(5-феніламіно-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]ацетамід **XVII** (рис. 4) із показниками ефективності  $EC_{50} = 0,96$  та 2,92  $\mu\text{g/ml}$  відповідно [43].

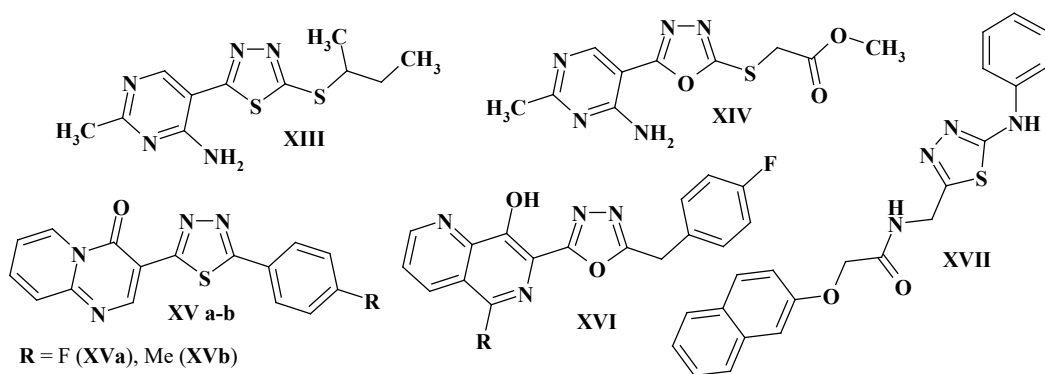


Рис. 4. 1,3,4-Тіа(окса)діазоли, що виявляють противірусну активність

Дослідження протипухлинної активності 3-ариламінометиленохідних 5-(2-гідроксифеніл)-2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів згідно з методологією NCI

дало змогу виділити дві активні сполуки **XVIII a** та **XVIII b** (рис. 5), що мали значний цитостатичний ефект в мікромольних концентраціях із вираженою селективністю дії на окремі лінії ракових клітин. Так, найбільш виражений вплив сполука **XVIII a** проявила на лінії лейкемії ( $GI_{50} = 3,63 \mu M$ ), HOP-92 ( $GI_{50} = 1,86 \mu M$ ) недрібноклітинного раку легень та NCI/ADR-RES раку молочної залози ( $GI_{50} = 0,37 \mu M$ ). Найчутливішими до сполуки **XVIII b** були лінії K-562 лейкемії ( $GI_{50} = 0,26 \mu M$ ), NCI-H23 недрібноклітинного раку легень ( $GI_{50} = 0,51 \mu M$ ), UACC-62 меланоми ( $GI_{50} = 0,63 \mu M$ ) та ТК-10 раку нирок ( $GI_{50} = 1,51 \mu M$ ) [44]. Серед 2,5-ди-(4-ароїларилоксиметиле)-1,3,4-оксадіазолів ідентифіковано високоактивні сполуки **XIX a–b** (рис. 5), які проявили антимітотичний вплив на лініях лейкемії K562 та СЕМ із діапазоном значень  $IC_{50} = 10–16 \mu M$ , що перевищували препарат порівняння 5-фторурацил ( $IC_{50}$  (K562) =  $28 \mu M$ ,  $IC_{50}$  (СЕМ) =  $32 \mu M$ ) [45]. У результаті вивчення антипроліферативної активності групи 1,3,4-оксадіазолів із бензодіоксановим фрагментом відносно ліній HEPG2 (*liver cancer*), HELA (*cervical cancer*), SW1116 (*colorectal carcinoma*) та BGC823 (*gastric cancer*) виявлено сполуки **XX a–d** (рис. 5), що продемонстрували виражений цитостатичний ефект порівняно з 5-фторурацилом. Найактивніші сполуки **XX c** та **XX d** мали селективну дію щодо лінії HEPG2 ( $GI_{50} = 7,21 \mu M$  та  $8,54 \mu M$  відповідно). Заслуговує на увагу вплив на лінії SW1116 сполук **XX b** ( $GI_{50} = 14,21 \mu M$ ) та **XX c** ( $GI_{50} = 12,21 \mu M$ ), BGC823 (**XX c**,  $GI_{50} = 18,90 \mu M$ ) та HELA (**XX a**,  $GI_{50} = 18,97 \mu M$  та **XX c**,  $GI_{50} = 19,98 \mu M$ ) [46]. Встановлена за допомогою методу *Onion Root Tip* антимітотична дія 2-[*N,N*-ди-(3-бромпропіл)аміно]-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3,4-оксадіазолу **XXI** (рис. 5) з  $ID_{50} = 12,5 \mu M$  є втричі вищою порівняно з його хімічним прекурсором. Такий ефект, на думку *L. Rai* та співавторів, зумовлений здатністю сполук із *N,N*-дизаміщеним амінопропілним фрагментом до циклізації з утворенням напруженої азетидиній-іонної системи, що сприяє підвищенню активності [47].

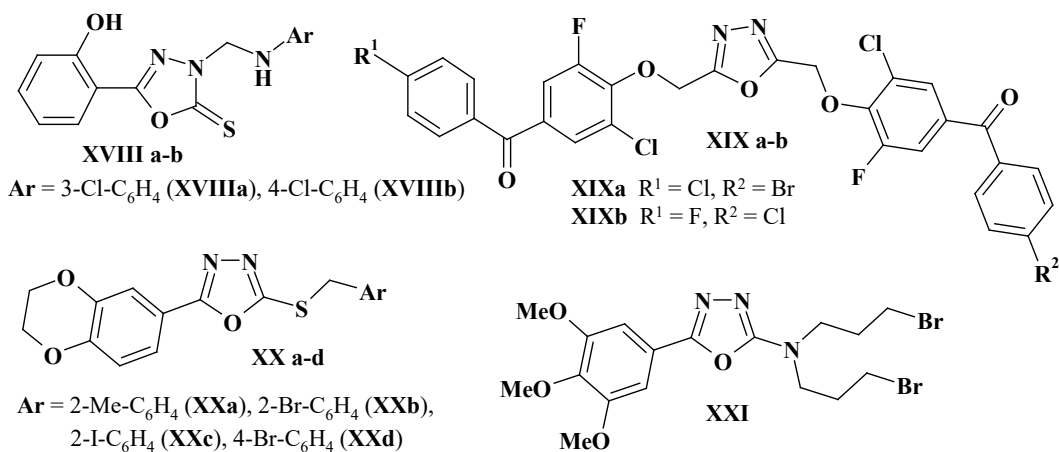


Рис. 5. 1,3,4-Оксадіазоли, що мають виразний антимітотичний ефект

Одним з ефективних напрямів пошуку нових потенційно активних сполук є оптимізація фармакологічного профілю вже відомих молекул. Так, модифікація колхіцину введенням 1,3,4-тіадіазольного фрагмента (сполуки **XXII a-b**, рис. 6) дала змогу досягнути цитотоксичної дії щодо ліній A2780 раку яєчників, A549 раку легень, BELT7402 гепатоми та MCF7 раку молочної залози з діапазоном  $IC_{50} = 0,009–0,024 \mu M$  [48].

Вивчення антипроліферативної активності серії 1,3-селеназол-тіадіазолів продемонструвало їх ефективність на лінії раку молочної залози MCF-7 (для 6 сполук  $IC_{50}$  була нижчою  $15,0 \mu M$ ) на фоні незначного антинеопластичного ефекту щодо L1210 (*mouse lymphocyte leukemia*) (діапазон  $IC_{50} = 38,73–62,18 \mu M$ ), причому 2-[(4-хлоро-

бензилден)аміно]-5-[(2-феніл-1,3-селеназол-2-іл)метилсульфаніл]-1,3,4-тіадіазол **XXIII** (рис. 6) виявив цитостатичну дію в концентраціях  $IC_{50} = 4,02 \mu M$  (MCF-7) та  $50,01 \mu M$  (L1210) [49].

Виявлено протипухлинний ефект 1,3,4-тіадіазол-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів **XXV a-b** та їх трициклічних аналогів **XXIV a-b** (рис. 6) щодо ліній раку HT-29, MDA-MB-231, HepG2 та HeLa. Варто відзначити, що трициклічні похідні **XXIV a-b**, які містять анельований циклогексеновий цикл за положеннями 5 та 6 тієно[2,3-*d*]піримідинового ядра, були ефективними на всіх досліджуваних лініях (діапазон  $IC_{50} = 0,037-3,8 \mu M$ ). У той час як перехід до біциклічних структурних аналогів супроводжувався посиленням цитотоксичності щодо MDA-MB-231 (**XXV a**,  $IC_{50} = 0,0012 \mu M$ ) та появою проліферативного ефекту на лініях HT-29 (**XXV a-b**) та HepG2 (**XXV a**) зі збереженням рівня активності щодо лінії HeLa ( $IC_{50} = 2,3$  та  $3,31 \mu M$ ) [50].

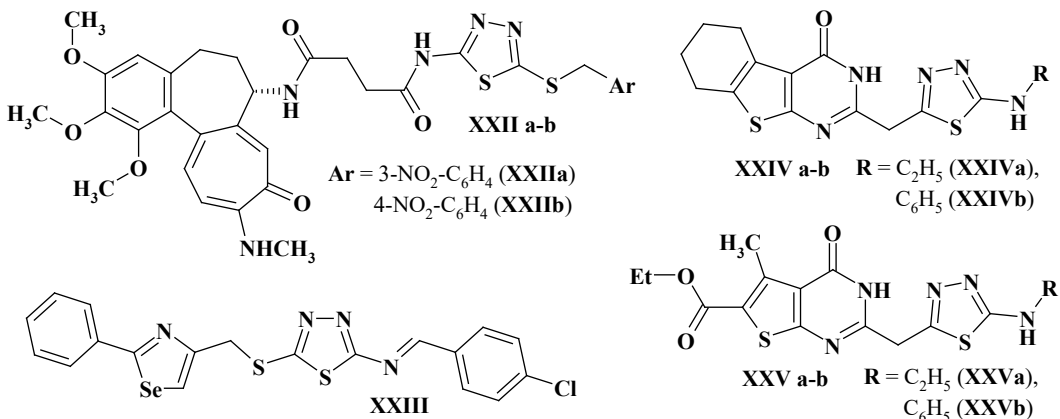


Рис. 6. Гетерилзаміщені 1,3,4-тіадіазоли як потенційні протипухлинні агенти

Слід відзначити, що фармакологічні дослідження 1,3,4-тіа(окса)діазолів не обмежуються пошуком потенційних хімотерапевтичних засобів. Серед зазначених похідних ідентифіковано сполуки-хіти з протидіабетичною [51, 52], антиоксидантною [53, 54], антидепресантною та антиконвульсантною [55, 56] активністю. Бензотіазолзаміщені тіа(окса)діазоли досліджували як потенційні інгібітори протопорфіриногеноксидази [57, 58]. Встановлено афінитет ряду імідазо[1,2-*a*]піримідинів з окса- та тіадіазольними фрагментами до бензодіазепінових рецепторів [59]. Похідні тіадіазолу відомі як антагоністи аденозинових рецепторів підтипу A<sub>3</sub> [60], а також потенційні інгібітори цАМФ-специфічної фосфодіестерази PDE7 [61] та уреази [62]. Для групи 1,3,4-оксадіазолів з бензодіоксановим та бензодіоксолановим фрагментами проводили вивчення імуносупресорної [63] та нейропротекторної [64] дії.

## Висновки

1. В огляді проаналізовано та наведено дані літератури щодо результатів дослідження біологічної активності 1,3,4-тіа(окса)діазолів, що дало змогу підтвердити їх різносторонній фармакологічний потенціал.
2. Встановлено, що тіадіазольний та оксадіазольний скафолди як основні структурні компоненти входять до складу біологічно активних сполук із протипухлинною, антимікробною, протитуберкульозною, протизапальною, анальгетичною та протівірусною дією.
3. Результати проведеного аналізу джерел літератури, які висвітлюють різносторонній фармакологічний потенціал гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів, свідчать про доцільність їх подальшого вивчення як перспективних структурних матриць для конструювання лікоподібних молекул.



## References

1. Ahsan J. A., Choupra A., Sharma R. K., Jadav S. S., Padmaja P., Hassan M. Z. et al. Rationale design, synthesis, cytotoxicity evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole analogues // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2018. – V. 18. – P. 121–138. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170419124702>
2. Altıntop M. D., Sever B., Özdemir A., Ilgin S., Atli Ö., Turan-Zitouni G. et al. Synthesis and evaluation of a series of 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential anticancer agents // *Ibid.* – 2018. – V. 18. – P. 1606–1616. <https://doi.org/10.2174/1871520618666180509111351>
3. Madhu Sekhar M., Nagarjuna U., Padmavathi V., Padmaja A., Reddy N. V., Vijaya T. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 145. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
4. Rohand T., Ramli Y., Baruah M., Budka J., Das A. M. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial properties of new bis-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Pharm. Chem. J.* – 2019. – V. 53, Iss 2. – P. 150–154. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01969-2>
5. Karabanovich G., Zemanova J., Smutny T., Szekeley R., Sarkan M., Centarova I. et al. Development of 3,5-dinitrobenzylsulfanyl-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles as selective antitubercular agents active against replicating and nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, Iss. 6. – P. 2362–2380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00608>
6. Desai N. C., Somani H., Trivedi A., Bhatt K., Nawale L., Khedkar V. M. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of some novel indole and pyridine based 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antitubercular agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – P. 1776–1783. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.043>
7. Gan X., Hu D., Chen Z., Wang Y., Song B. Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates // *Ibid.* – 2017. – V. 27. – P. 4298–4301. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.038>
8. Yu L., Gan X., Zhou D., He F., Zeng S., Hu D. Synthesis and antiviral activity of novel 1,4-pentadien-3-one derivatives containing a 1,3,4-thiadiazole moiety // *Molecules.* – 2017. – V. 22 (4). – P. 658. <https://doi.org/10.3390/molecules22040658>
9. Rajak H., Kharya M. D., Mishra P. Synthesis and local anesthetic activity of some novel *N*-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2008. – V. 341. – P. 247–261. <https://doi.org/10.1002/ardp.200700146>
10. Guda D. R., Park S.-J., Lee M.-W. et al. Syntheses and anti-allergic activity of 2-((bis(trimethylsilyl)methylthio)methylsulfonyl)methyl)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 62. – P. 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.035>
11. Akhter M., Husain A., Azad B., Ajmal M. Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities // *Ibid.* – 2009. – V. 44. – P. 2372–2378. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.005>
12. Gomha S. M., Muhammad Z. A., Gaber H. M., Amin M. M. Synthesis of some novel heterocycles bearing thiadiazoles as potent anti-inflammatory and analgesic agents // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54, Iss. 5. – P. 2708–2716. <https://doi.org/10.1002/jhet.2872>
13. Zhang Y.-B., Wang X.-L., Liu W., Yang Y.-S., Tang J.-F., Zhu H.-L. Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic azoles derivatives containing pyrazine moiety as potential telomerase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – P. 6356–6365. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.08.059>
14. Rajak H., Agarawal A., Parmar P. et al. 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 5735–5738. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.08.022>
15. Zhang S., Luo Y., He L.-Q. et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 3723–3729. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.043>
16. Kamal A., Dastagiri D., Ramaiah M. J. et al. Synthesis, anticancer activity and mitochondrial mediated apoptosis inducing ability of 2,5-diaryloxadiazole-pyrrolobenzodiazepine conjugates // *Ibid.* – 2010. – V. 18. – P. 6666–6677. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.067>
17. Kashtoh H., Hussain S., Khan A. et al. Oxadiazoles and thiadiazoles: Novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors // *Ibid.* – 2014. – V. 22. – P. 5454–5465. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.032>
18. Palmer J. T., Hirschbein B. L., Cheung H. et al. Keto-1,3,4-oxadiazoles as cathepsin K inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 2909–2914. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.001>
19. Tantray M. A., Khan I., Hamid H. et al. Synthesis of benzimidazole-linked-1,3,4-oxadiazole carboxamides as GSK-3 $\beta$  inhibitors with in vivo antidepressant activity // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 77. – P. 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.040>
20. Khan K. M., Fatima N., Rasheed M. et al. 1,3,4-Oxadiazole-2(3H)-thione and its analogues: A new class of non-competitive nucleotide pyrophosphatases/phosphodiesterases I inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 7816–7822. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.011>
21. Khan M. T. H., Choudhary M. I., Khan K. M. et al. Structure–activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole analogues // *Ibid.* – 2005. – V. 13. – P. 3385–3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.012>

22. *Abbasi M. A., Hassan M., Aziz-ur-Rehman et al.* Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of novel potent urease inhibitors: N-[4-(3-Un/substituted-anilino-3-oxopropyl)-sulfanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1,3-thiazol-2-yl]benzamides // *Ibid.* – 2018. – V. 26. – P. 3791–3804. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.06.005>
23. *Puthiyapurayil P., Poojary B., Chikkanna C., Buridipad S. K.* Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of 1,3,4-oxadiazole bearing *N*-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl pyrazole moiety as cytotoxic agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 53. – P. 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.056>
24. *Kotaiah Y., Harikrishna N., Nagaraju K., Rao C. V.* Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives // *Ibid.* – 2012. – V. 58. – P. 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.007>
25. *Luo Z., Chen B., He S. et al.* Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3,4-thiadiazole-containing benzisoselenazalone derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, Iss. 9. – P. 3191–3193. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.043>
26. *Padmavathi V., Reddy G. D., Reddy S. N., Malesh K.* Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)-methylene)malononitriles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, Iss. 4. – P. 1367–1373. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.063>
27. *Guimarães C. R. W., Boger D. L., Jorgensen W. L.* Elucidation of fatty acid amide hydrolase inhibition by potent  $\alpha$ -ketoheterocycle derivatives from Monte Carlo simulations // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N 49. – P. 17377–17384. <https://doi.org/10.1021/ja055438j>
28. *Bansal S., Bala M., Suthar S. K. et al.* Design and synthesis of novel 2-phenyl-5-(1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles as selective COX-2 inhibitors with potent anti-inflammatory activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 80. – P. 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.045>
29. *Bala S., Kamboj S., Saini V., Prasad D. N.* Anti-inflammatory, analgesic evaluation and molecular docking studies of *N*-phenyl anthranilic acid-based 1,3,4-oxadiazole analogues // *J. Chem.* [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2013/412053/>, Article ID 412053, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2013/412053>
30. *Husain A., Ajmal M.* Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties // *Acta Pharm.* – 2009. – V. 59. – P. 223–233. <https://doi.org/10.2478/v10007-009-0011-1>
31. *Şahin G., Palaska E., Ekizoğlu M., Özalp M.* Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives // *II Farmaco.* – 2002. – V. 57. – P. 539–542. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01245-4](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01245-4)
32. *Jha K. K., Samad A., Kumar Y. et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, Iss. 11. – P. 4963–4967. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.003>
33. *Macaev F., Rusu G., Pogrebnoi S. et al.* Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure–anti-mycobacterial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13, Iss. 16. – P. 4842–4850. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.011>
34. *Barbuceanu S.-F., Saramet G., Almajan G. L. et al.* New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 49. – P. 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.031>
35. *Luo Y., Zhang S., Liu Z.-J. et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine moiety // *Ibid.* – 2013. – V. 64. – P. 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.014>
36. *Polkam N., Rayam N., Anireddy J. S. et al.* Synthesis, *in vitro* anticancer and antimycobacterial evaluation of new 5-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-amino derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, Iss. 7. – P. 1398–1402. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.052>
37. *Wu W.-N., Tai A.-Q., Chen Q., Ouyang G.-P.* Synthesis and antiviral bioactivity of novel 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53, Iss. 2. – P. 626–632. <https://doi.org/10.1002/jhet.2435>
38. *Wu W., Chen Q., Tai A. et al.* Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, Iss. 10. – P. 2243–2246. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.069>
39. *Hajimahdi Z., Zarghi A., Zabihollahi R., Aghasadeghi M. R.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of new 1,3,4-oxadiazole- and 1,3,4-thiadiazole-substituted 4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines as anti-HIV-1 agents // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22, Iss. 5. – P. 2467–2475. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0241-5>
40. *Johns B. A., Weatherhead J. G., Allen S. H. et al.* The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: Establishing the pharmacophore // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, Iss. 6. – P. 1802–1806. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.090>
41. *Johns B. A., Weatherhead J. G., Allen S. H. et al.* 1,3,4-Oxadiazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 2: SAR of the C5 position // *Ibid.* – 2009. – V. 19, Iss. 6. – P. 1807–1810. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.089>
42. *Ravichandran V., Shalini S., Sundram K., Sakkalingam A. D.* QSAR study of substituted 1,3,4-oxadiazole naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, Iss. 7. – P. 2791–2797. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.062>
43. *Hamad N. S., Al-Haidery N. H., Al-Masoudi I. A. et al.* Amino acid derivatives, Part 4: Synthesis and anti-HIV activity of new naphthalene derivatives // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – V. 343, Iss. 7. – P. 397–403. <https://doi.org/10.1002/ardp.200900293>

44. *Aborai A. S., Abdel-Rahman H. M., Manfouz N. M., El-Gendy M. A.* Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14, Iss. 4. – P. 1236–1246. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.09.053>
45. *Gurupadaswamy H. D., Girish V., Kavitha C. V. et al.* Synthesis and evaluation of 2,5-di(4-aryloxyloxyethyl)-1,3,4-oxadiazole as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 63. – P. 536–543. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.040>
46. *Zhang X.-M., Qiu M., Sun J. et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19, Iss. 21. – P. 6518–6524. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.013>
47. *Lokanatha Rai K. M., Linganna N.* Synthesis and evaluation of antimetabolic activity of alkylated 2-amino-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Il Farmaco.* – 2000. – V. 55, Iss. 5. – P. 389–392. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00056-2)
48. *Shen L.-H., Li H.-Y., Shang H.-X. et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of new colchicine derivatives bearing 1,3,4-thiadiazole moieties // *Chin. Chem. Lett.* – 2013. – V. 24, Iss. 4. – P. 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.01.052>
49. *Zhao H.-C., Shi Y.-P., Liu Y.-M. et al.* Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3-selenazole-containing 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, Iss. 24. – P. 6577–6579. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.062>
50. *Mavrova A. Ts., Wesselinova D., Tsenov J. A., Lubenov L. A.* Synthesis and antiproliferative activity of some new thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 676–683. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.032>
51. *Lee J., Lee S.-H., Seo H. J. et al.* Novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors as potential antidiabetic agents: 1,3,4-thiadiazolylmethylphenyl glucoside congeners // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18, Iss. 6. – P. 2178–2194. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.01.073>
52. *Taha M., Ismail N. H., Jamil W. et al.* Synthesis of 2-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives and evaluation of their antiglycation potential // *Med. Chem. Res.* – 2016. – V. 25, Iss. 2. – P. 225–234. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1476-8>
53. *Cressier D., Prouillac C., Hernandez P. et al.* Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17, Iss. 14. – P. 5275–5284. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.039>
54. *Patrao P., Khader A. M. A., Kalluraya B., Vinayachandra.* Synthesis of new 5-naphthyl substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and their antioxidant activity // *Der Pharma Chemica.* – 2013. – V. 5, N 2. – P. 24–32.
55. *Rajak H., Thakur B. S., Singh A. et al.* Novel limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: a natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, Iss. 3. – P. 864–868. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.051>
56. *Kumudha D., Reddy R. R., Kalavathi T.* Synthesis and evaluation of some 1,3,4-thiadiazoles having substituted 1,2,4-triazole moiety for anticonvulsant and CNS depressant activity // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2014. – V. 3, Iss. 9. – P. 728–740.
57. *Jiang L.-L., Tan Y., Zhu X.-L. et al.* Design, synthesis and 3D-QSAR analysis of novel 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)ones as protoporphyrinogen oxidase inhibitors // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – V. 58, N 5. – P. 2643–2651. <https://doi.org/10.1021/jf9026298>
58. *Zuo Y., Yang S.-G., Jiang L.-L. et al.* Quantitative structure-activity relationships of 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)ones and 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)ones as human protoporphyrinogen oxidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20, Iss. 1. – P. 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.079>
59. *Tully W. R., Gardner C. R., Gillespie R. J., Westwood R.* 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors // *J. Med. Chem.* – 1991. – V. 34, N 7. – P. 2060–2067. <https://doi.org/10.1021/jm00111a021>
60. *Jung K.-Y., Kim S.-K., Gao Z.-G. et al.* Structure-activity relationships of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A<sub>3</sub> receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – V. 12, Iss. 3. – P. 613–623. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.041>
61. *Vergne F., Bernardelli P., Lorthiois E. et al.* Discovery of thiadiazoles as a novel structural class of potent and selective PDE7 inhibitors. Part 1: Design, synthesis and structure-activity relationship studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, Iss. 18. – P. 4607–4613. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.07.008>
62. *Khan I., Ali S., Hamed S. et al.* Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, Iss. 11. – P. 5200–5207. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.034>
63. *Sun J., Cao N., Zhang X.-M. et al.* Oxadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential immunosuppressive agents against RAW246.7 cells // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19, Iss. 16. – P. 4895–4902. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.061>
64. *Monte F. L., Kramer T., Gu J. et al.* Structure-based optimization of oxadiazole-based GSK-3 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 61. – P. 26–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.006>

Надійшла до редакції 16 жовтня 2019 р.  
Прийнято до друку 4 листопада 2019 р.

М. І. Лелюх (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

### БИОЛОГИЧНА АКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ТІА(ОКСА)ДІАЗОЛІВ (ОГЛЯД)

**Ключові слова:** 1,3,4-тіадіазоли, 1,3,4-оксадіазоли, біологічна активність  
А Н О Т А Ц І Я

1,3,4-Тіадіазольний та оксадіазольний гетероцикли є відомими фармакофорними фрагментами, що мають широкі можливості в плані хімічної модифікації та встановлений різносторонній фармакологічний потенціал. Така суттєва та різностороння активність похідних тіадіазолу та оксадіазолу дає змогу розглядати наведені каркаси як фармакологічно значущі, що підтверджує їх значення та універсальність у медичній хімії. Крім того, оксадіазольний гетероцикл вважають біоізостерним фрагментом до карбоксильної, амідної та естерної груп, які значною мірою сприяють посиленню фармакологічної активності, беручи участь в утворенні водневих зв'язків із рецепторами.

Метою роботи був аналіз даних літератури щодо біологічної активності неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів як перспективних об'єктів для сучасної біоорганічної та медичної хімії.

Об'єктами дослідження слугували інформаційні наукові джерела щодо біологічної активності заміщених 1,3,4-тіа(окса)діазолів. Використовували інформаційний пошук, системний та контент-аналіз, узагальнення результатів.

Проведено огляд актуальних джерел літератури, в результаті якого проаналізовано дані про спектр фармакологічної активності гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів. Встановлено, що зазначені скафолди як основні структурні компоненти входять до складу сполук з антимікробною, протизапальною, аналгетичною, протипухлинною, протитуберкульозною та противірусною дією. Крім того, поєднання в одній молекулі ядра 1,3,4-тіадіазолу або 1,3,4-оксадіазолу з різними гетероциклами в ряді випадків супроводжувалось виникненням синергічного ефекту. Таким чином, зазначені скафолди є одними із важливих гетероциклічних фрагментів, котрі розглядають як перспективні структурні матриці для конструювання нових лікоподібних молекул.

Здійснено аналіз біологічної активності похідних 1,3,4-тіа(окса)діазолів, за результатами якого підтверджено їх різносторонній фармакологічний потенціал, що свідчить про перспективу практичного застосування в медицині і фармації та є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень зазначених сполук.

М. И. Лелюх (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ТИА(ОКСА)ДИАЗОЛОВ (ОБЗОР)

**Ключевые слова:** 1,3,4-тиадиазола, 1,3,4-оксадиазола, биологическая активность  
А Н Н О Т А Ц И Я

1,3,4-Тиадиазольный и оксадиазольный гетероциклы являются известными фармакофорными фрагментами, обладающими широкими возможностями в плане химической модификации и установленным разносторонним фармакологическим потенциалом. Такая существенная и разносторонняя активность производных тиадиазола и оксадиазола позволяет рассматривать эти каркасы как фармакологически значимые, что подтверждает их значение и универсальность в медицинской химии. Кроме того, оксадиазольный гетероцикл считают биоизостерным фрагментом к карбоксильной, амидной и эстерной группам, которые в значительной степени способствуют усилению фармакологической активности, участвуя в образовании водородных связей с рецепторами.

Целью работы был анализ данных литературы по биологической активности неконденсованных гетероциклических систем на основе 1,3,4-тиа(окса)диазолов как перспективных объектов для современной биоорганической и медицинской химии.

Объектами исследования служили информационные научные источники о биологической активности замещенных 1,3,4-тиа(окса)диазолов. Использовали информационный поиск, системный и контент-анализ, обобщение результатов.

Проведен обзор актуальных источников литературы, в результате которого проанализированы данные о спектре фармакологической активности гетероциклических систем на основе 1,3,4-тиа(окса)диазолов. Установлено, что указанные скафолды как основные структурные компоненты входят в состав соединений с антимикробным, противовоспалительным, анальгетическим, противоопухолевым, противотуберкулезной и противовирусным действием. Кроме того, сочетание в одной молекуле ядра 1,3,4-тиадиазола или 1,3,4-оксадиазола с различными гетероциклами в ряде случаев сопровождалось возникновением синергетического эффекта. Таким образом, указанные скафолды являются одними из

важных гетероциклических фрагментов, которые рассматриваются как перспективные структурные матрицы для конструирования новых молекул с лекарственными свойствами.

Осуществлен анализ биологической активности производных 1,3,4-тиа(окса)диазолов, в результате которого подтвержден их разносторонний фармакологический потенциал, что свидетельствует о перспективе практического применения в медицине и фармации и является бесспорным обоснованием для дальнейших исследований указанных соединений.

M. I. Lelyukh (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED ON FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 1,3,4-THIA(OXA)DIAZOLES (A REVIEW)**

**Key words:** 1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, biological activity

**A B S T R A C T**

1,3,4-Thiadiazole and oxadiazole hetetocycles are well-known pharmacophore scaffolds, which possess wide possibility for chemical modification and identified diverse pharmacological potential. Such essential and many-sided activities let to consider the mentioned heterocycles as ones of the crucial for expression of pharmacological activity, which confirm their importance for medicinal chemistry. Moreover, 1,3,4-oxadiazole cycle is a bioisostere for carboxylic, amide and ester groups, which mostly contribute to enhancement the pharmacological activity by participating in hydrogen bonding interactions with different enzymes and receptors.

The aim of the work was analysis of literature data about biological activity of non-condensed heterocyclic systems based on 1,3,4-thia(oxa)diazole rings as promising objects for modern bioorganic and medicinal chemistry.

In this study are presented the analysis of actual literature data about pharmacological activity of heterocyclic systems based on 1,3,4-thiadiazole. It has been established that mentioned scaffolds were identified as the main structural component of biological agents with antimicrobial, anti-inflammatory, analgetic, antitumor antitubercular and antiviral activity. Moreover, the combination of 1,3,4-thiadiazole or 1,3,4-oxadiazole core with various heterocycles led to synergistic effect in many cases. Thus, mentioned scaffolds are important heterocyclic fragments that are considered as promising structural matrices for the construction of new drug-likes molecules.

An analysis of the biological activity of 1,3,4-thia(oxa)diazole derivatives was carried out, which allowed to confirm their versatile pharmacological potential. Obtained data can be considered as background for further in-depth studies of chemical and pharmacological properties such heterocyclic systems with possible application in medicine.

*Електронна адреса для листування з автором: [lelyukh.m@gmail.com](mailto:lelyukh.m@gmail.com)  
(Лелюх М. І.)*

Б. С. БУРЛАКА (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>), канд. фарм. наук, доцент,  
І. Ф. БСЛЕНІЧЕВ (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>), д-р біол. наук, проф.,  
В. В. ГЛАДИШЕВ (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>), д-р фарм. наук, проф.  
*Запорізький державний медичний університет*

**ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ІНТРАНАЗАЛЬНОГО  
ГЕЛЮ З НООПЕПТОМ**

**Ключові слова:** ноопепт, термогравіметричний аналіз, назальна форма

B. S. BURLAKA (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),  
I. F. BELENICHEV (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),  
V. V. GLADYSHEV (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)  
*Zaporizhzhia State Medical University*

**THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATION OF A NEW INTRANASAL GEL WITH  
NOOPEPT**

**Key words:** noopept, thermogravimetric analysis, nasal form

Останнім часом в світі спостерігається негативна динаміка збільшення захворювань центральної нервової системи. Так, за даними публікацій, у пацієнтів спостерігають ріст таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, шизофренія, мігрень, розсіяний склероз та інші патології, які призводять до порушень когнітивно-мнестичних функцій організму [1, 2, 3].

Незважаючи на існуючий широкий арсенал лікарських засобів різноманітних фармакологічних груп, які застосовують для терапії таких захворювань, не завжди вдається досягти належного терапевтичного ефекту. Це пов'язано зі складними патогенетичними механізмами перебігу хвороб центральної нервової системи, а також завдяки низькій нейродоступності більшості активних сполук [4, 5].

Створення лікарських форм на базі нейропептидів із високою фармакологічною активністю, нейродоступністю та поліпшеними біофармацевтичними властивостями є актуальною проблемою сьогодення. Увагу заслуговує розробка нової інтраназальної лікарської форми з ноопептом [6, 7, 8], яка матиме високу нейродоступність та терапевтичну ефективність.

Термогравіметричний аналіз, завдяки чутливим вимірам зміни маси зразка у разі зміни температури, можливо широко застосовувати під час фармацевтичного розроблення нових лікарських форм. Такий метод дає змогу отримувати детальну інформацію щодо термодинамічних даних дослідних зразків і здійснювати оцінювання теплових ефектів як окремих інгредієнтів, так і готової лікарської форми з метою вивчення можливої хімічної взаємодії компонентів лікарського засобу в широкому діапазоні температур, а також обґрунтування температурного режиму в технології виготовлення композиції [9, 10, 11, 12].

На кафедрах технології ліків і фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету в рамках теми НДР «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0112U005635) в результаті комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено склад нової інтраназальної форми з ноопептом, яка містить: 1% ноопепту, 5% гліцерину та бішофіту полтавського (стандартизованого на кафедрі технології ліків ЗДМУ), розчин натрій карбоксиметилцелюлози та 1% твіну-80.

**Мета** роботи – виконання термогравіметричних досліджень щодо обґрунтування можливості поєднання діючих та допоміжних речовин у новому інтраназальному гелі з ноопептом та характеристика температурного режиму його виготовлення.

### Матеріали та методи дослідження

Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували окремі інгредієнти назального гелю: ноопепт (CAS №157115-85-0, отримано від Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity:  $\geq 98\%$ ), бішофіт полтавський (розчин, стандартизований на кафедрі технології ліків ЗДМУ), полісорбат-80 (отримано від ТОВ «Синбіас», м. Київ), натрій КМЦ (отримано від ТОВ «Синбіас», м. Київ), гліцерин (отримано від ТОВ «Синбіас», м. Київ), бензалконію хлорид (отримано від ТОВ «Исток-плюс», м. Запоріжжя), а також виготовлені нами інтраназальний гель без ноопепта та гель із ноопептом. Термографічний аналіз здійснювали на приладі дериватограф-«Shimadzu DTG-60» (Японія) із платиново-платинородієвою термопарою за нагрівання зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Швидкість нагрівання становила 10 °С за хвилину. Маса досліджуваних зразків була від 19,22 мг до 57,21 мг. Одержані дані дериватограф графічно фіксував у вигляді кривих T, DTA, TGA. Крива T на дериватограмі показує зміну температури, а крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, може бути використана для якісної оцінки дериватограми.

### Результати дослідження та обговорення

На початковому етапі дослідження робили термогравіметричний аналіз окремих компонентів назального гелю, а саме: ноопепта, бішофіту полтавського, полісорбата-80, натрій КМЦ, гліцерину, бензалконію хлориду, результати подано на рис. 1–6.

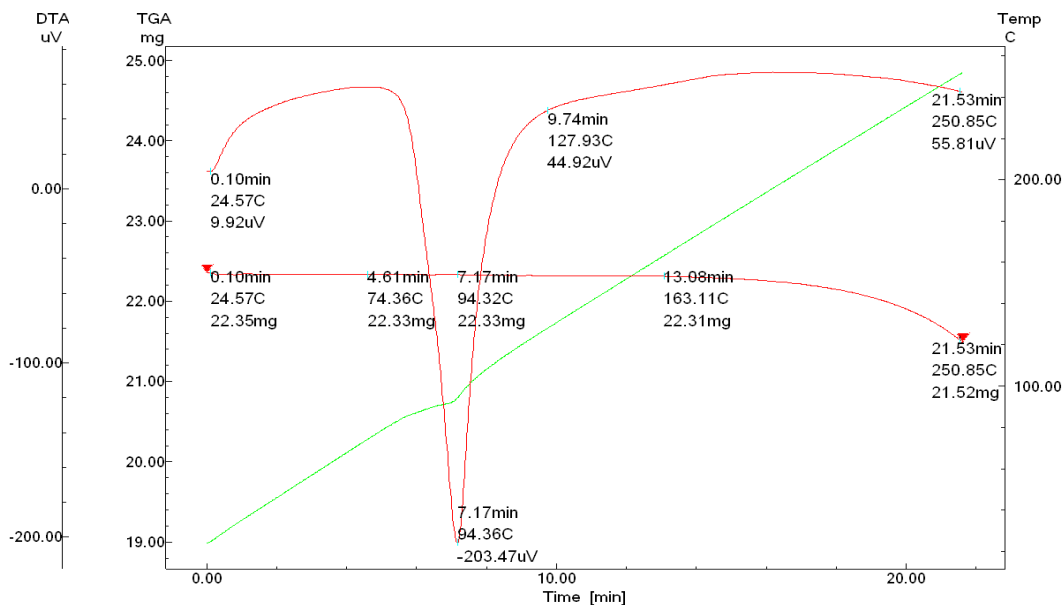


Рис. 1. Дериватограма субстанції ноопепта

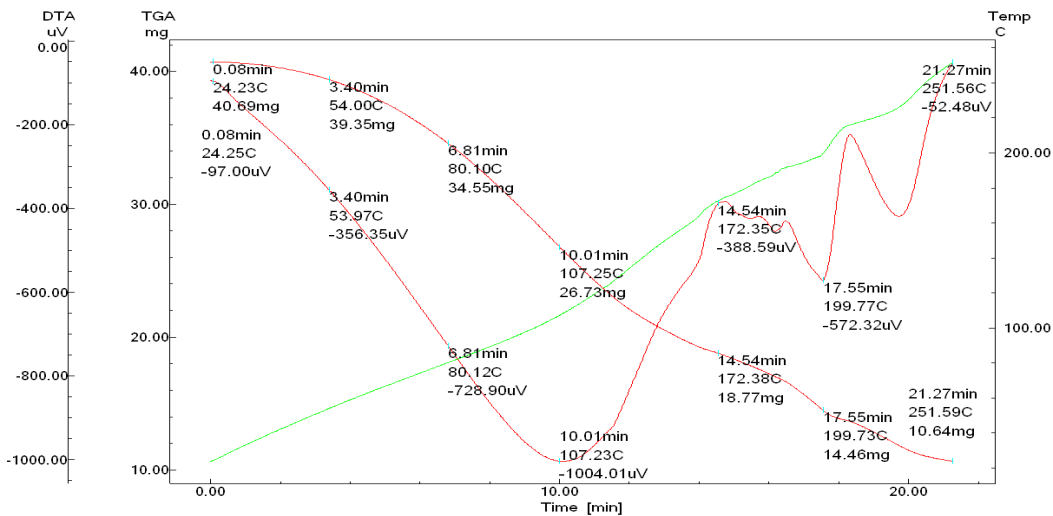


Рис. 2. Дериватограма розчину бішофіту полтавського стандартизованого

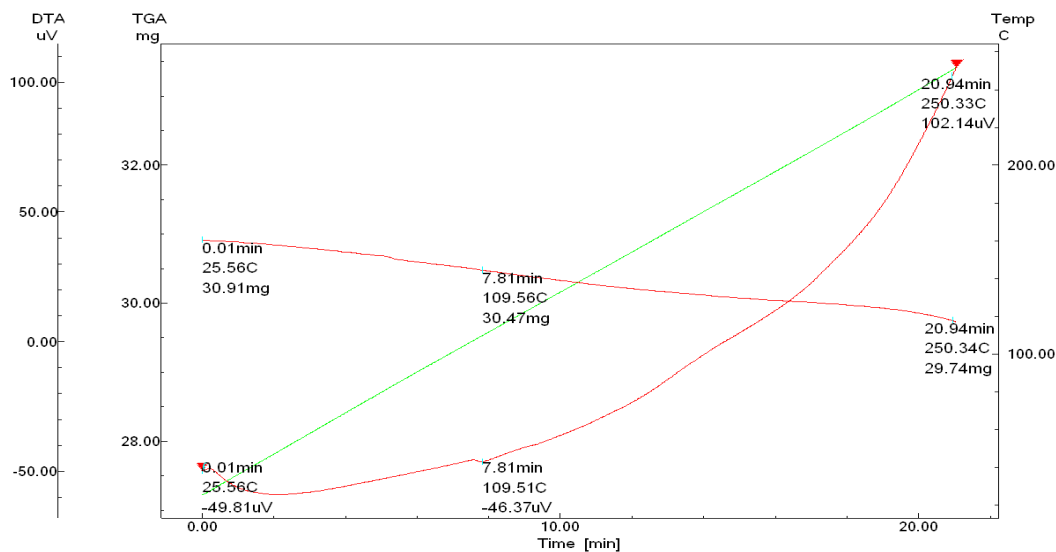


Рис. 3. Дериватограма емульгатора полісорбата-80

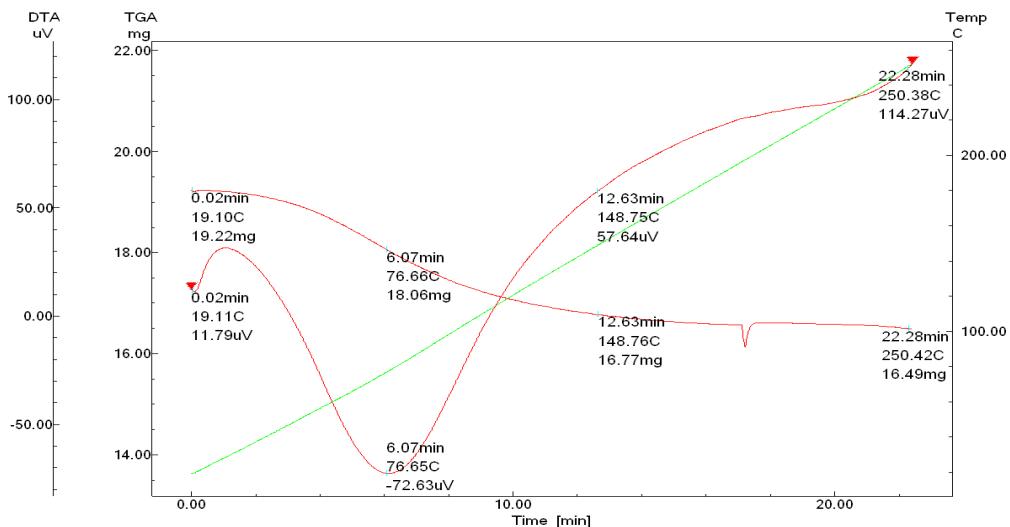


Рис. 4. Дериватограма гелеутворювача натрій КМЦ



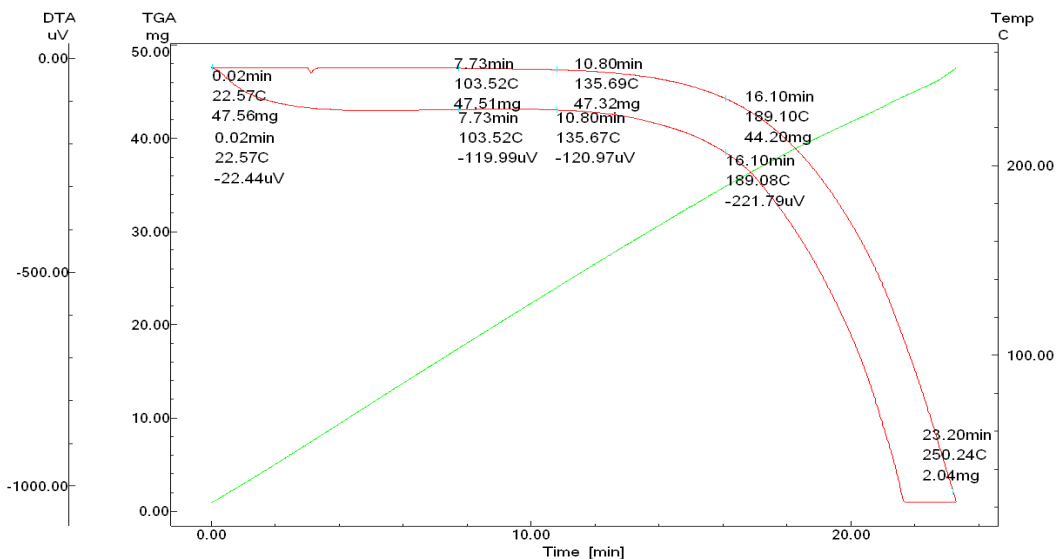


Рис. 5. Дериватограма гліцерину

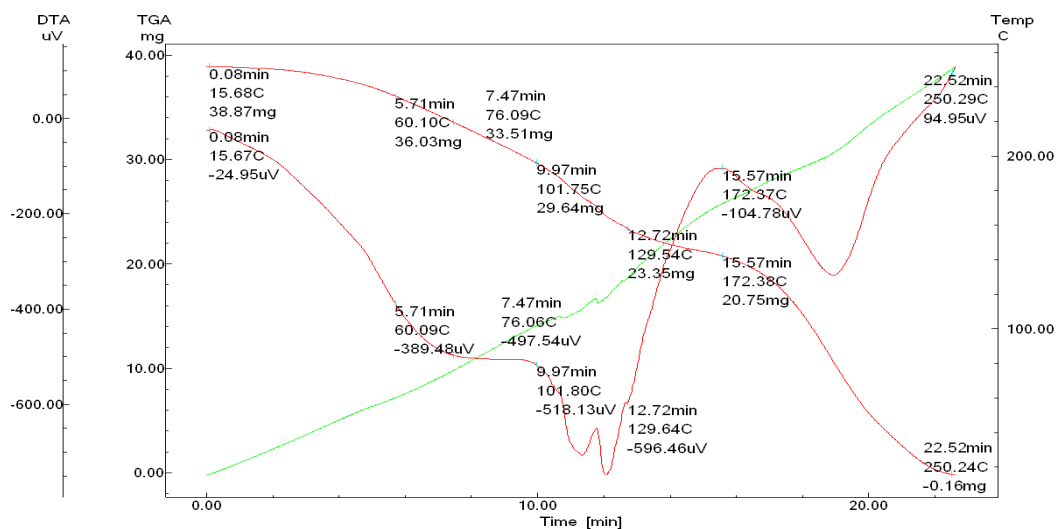


Рис. 6. Дериватограма консерванта бензалконію хлориду

Як видно з наведених даних (рис. 1), діюча речовина ноопепт є відносно термічною сполукою в діапазоні температур від 24 до 250 °С. Втрата маси зразка від початку дослідження до сьомої хвилини експерименту становила всього 0,02 мг (0,09%), також на сьомій хвилині експерименту за температури 94,36 °С спостерігали деякий ендотермічний ефект, який може характеризувати температуру плавлення зразка. На тринадцятій хвилині експерименту втрата маси зразка за температури 163,11 °С становила 0,04 мг (0,18%), а на двадцять першій хвилині дослідження маса зразка зменшилася на 0,83 мг (3,71%).

Дериватограма розчину бішофіту полтавського (рис. 2) висвітлює постійну зміну маси зразка під час нагрівання, що, ймовірно, пов'язано з випаровуванням водної фази. Так, вже на третій хвилині експерименту за температури 54 °С зміна маси зразка становила 1,34 мг (3,29%), а на шостій хвилині за температури 80,10 °С втрата маси становила 6,14 мг (15,09%). Далі маса зразка стрімко зменшувалась і наприкінці експерименту становила 30,05 мг (73,85%).

Дериватограма емульгатора полісорбата-80 (рис. 3) свідчить про наявні незначні теплові ефекти та повільну втрату маси зразка. Втрата маси полісорбата-80 від початку експерименту до кінця дослідження становила 1,17 мг (3,79%), що характеризує її як відносно стабільну та невибагливу з технологічної точки зору речовину.

Дериватограма гелеутворювача натрій КМЦ (рис. 4) на шостій хвилині дослідження за температури 76,65 °С окреслює ендотермічний ефект, втрата маси зразка при цьому становила від початку експерименту 1,16 мг (6,04%). Тому в технології виготовлення лікарської форми потрібно дотримуватися температурного режиму для попередження руйнування сполуки.

Дериватограма неводного розчинника гліцерину (рис. 5) характеризує сполуку як стабільну речовину в діапазоні температур від 22 до 135 °С, втрата маси дослідного зразка від початку експерименту становила 0,24 мг (0,5%).

Дериватограма консерванту бензалконію хлориду (рис. 6) характеризує сполуку як термолабільну, а саме окреслює наявні теплові ефекти та постійну зміну маси зразка консерванта в процесі експерименту. Вже на п'ятій хвилині експерименту за температури 60,01 °С маса дослідного зразка змінилась на 2,84 мг (7,31%), а на майже десятій хвилині за температури 101,75 °С зміна маси становила 9,23 мг (23,75%). Враховуючи дані літератури про температуру плавлення бензалконію хлориду та одержані результати, можна стверджувати, що в технологічному процесі виготовлення лікарської форми таку сполуку доцільно вносити до рецептури за мінімального нагрівання.

На наступному етапі здійснювали термогравіметричне дослідження готового гелю без ноопепта, який в своєму складі містив бішофіт полтавський, полісорбат-80, натрій КМЦ, гліцерин, бензалконію хлорид та воду очищену, а також гель із ноопептом. Одержали такі дериватограми (рис. 7, 8).

Вивчаючи дериватограми гелів без ноопепту та з ноопептом виявили, що назальні гелі мають подібну динаміку зміни масу зразків та характер теплових ефектів. На дериватограмі з ноопетом спостерігається постійна втрата маси дослідного зразка. Так, на п'ятій хвилині від початку експерименту за температури 49,03 °С зміна маси становила 2,56 мг (4,47%), на восьмій хвилині – 9,82 мг (17,16%), а потім на тринадцятій хвилині за температури 98,02 °С – 34,85 мг (60,92%). Ймовірно, стрімка втрата маси зразка зумовлена наявністю великої кількості водної фази в рецептурі готового гелю з ноопептом. Характер наявних теплових ефектів на дериватограмі гелю з ноопептом співпадає з тепловими ефектами окремих допоміжних компонентів гелевої основи, що, в свою чергу, підтверджує відсутність взаємодії компонентів між собою.

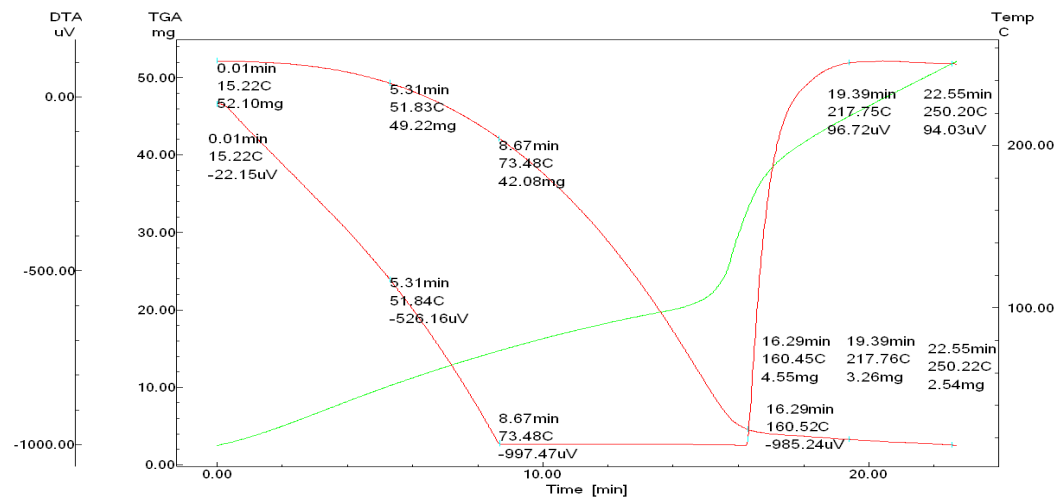


Рис. 7. Дериватограма гелю без ноопепта

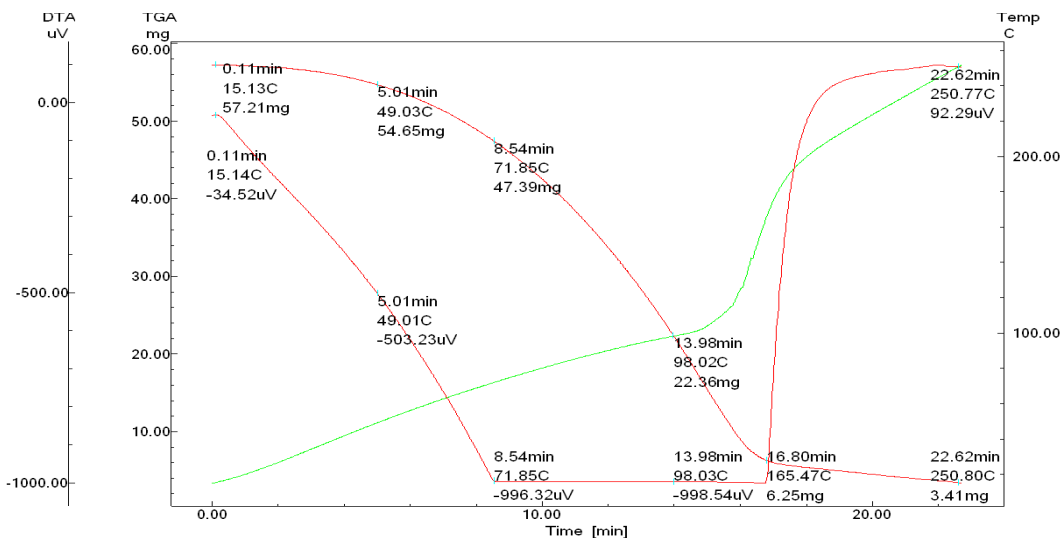


Рис. 8. Дериватограма гелю з ноопептом

## Висновки

1. Виконано термогравіметричні дослідження діючих та допоміжних речовин інтраназального гелю з ноопептом.
2. Встановлено, що технологічний процес виготовлення гелю з ноопептом доцільно здійснювати з урахуванням термолабільних сполук, а саме, консервант доцільно вводити до рецептури за температури не вище 40 °C.
3. Виявлено, що розроблена лікарська форма гелю з ноопептом є сумішшю діючих та допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють між собою та можуть поєднуватися в одній лікарській формі.

## Список використаної літератури

1. What Are Neurological Disorders? – URL: <http://www.who.int/features/qa/55/en> (accessed on 20 september 2019)
2. Choi S., Krishnan J., Ruckmani K. Cigarette smoke and related risk factors in neurological disorders: An update // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – N 85. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.118>
3. Silberberg D., Anand N. P., Michels K., Kalaria R. N. Brain and other nervous system disorders across the lifespan – Global challenges and opportunities // *Nature.* – 2015. – N 527. – P. S151–S154. <https://doi.org/10.1038/nature16028>
4. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Колобов О. О., Мищенко О. Я. Корекція неврологічних і когнітивних порушень при церебральній ішемії оригінальними нейроактивними олігопептидами // *Фармакол. та лікарська токсикол.* – 2015. – № 1. – С. 24–29. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ft\\_2015\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ft_2015_1_5)
5. Гусев Е. И., Боголенова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М.: Медпрессинформ, 2013. – 160 с.
6. Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Серединин С. Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат // *Экспер. клин. фармакол.* – 2002. – № 5. – С. 66–72.
7. Boyko S. S., Zherdev V. P., Shevchenko R. V. Pharmacokinetics of noopept and its active metabolite cyclopropyl glycine in rats // *Biomed. Khim.* – 2018. – N 64 (5). – P. 455–458. <https://doi.org/10.18097/pbmc20186405455>
8. Gürbüz P., Düzova H., Yıldız A. et al. Effects of noopept on cognitive functions and pubertal process in rats with diabetes // *Life Sci.* – 2019. – N 233. – P. 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116698>
9. Безнапа Ю. О. Термогравіметричний аналіз гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота // *Фармац. журн.* – 2013. – № 3. – С. 52–56.
10. Королев Д. В., Суворов К. А. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом. – СПб: СПбГТИ (ТУ), 2003. – 33 с.
11. Saber R. A., Attia A. K., Salem W. M. Thermal analysis study of antihypertensive drugs telmisartan and cilazapril // *Adv. Pharm. Bull.* – 2014. – N 4(3). – P. 283–287. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.041>
12. Shamsipur M., Pourmortazavi S. M., Beigi A. A. M. et al. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and zidovudine drug compounds // *AAPS PharmSciTech.* – 2013. – № 14 (1). – P. 287–293. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9916-y>

## References

1. What Are Neurological Disorders? – URL: <http://www.who.int/features/qa/55/en> (accessed on 20 september 2019)
2. Choi S., Krishnan J., Ruckmani K. Cigarette smoke and related risk factors in neurological disorders: An update // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – N 85. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.118>
3. Silberberg D., Anand N. P., Michels K., Kalaria R. N. Brain and other nervous system disorders across the lifespan – Global challenges and opportunities // *Nature.* – 2015. – N 527. – P. S151–S154. <https://doi.org/10.1038/nature16028>
4. Deiko R. D. Korektsiia nevrolohichnykh i kohnityvnykh porushen pry tsebralnii ishemii oryhinalny my neuroaktyvny my olihopeptydamy // *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia.* – 2015. – № 1. – S. 24–29. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt\\_2015\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2015_1_5)
5. Gusev E. I. Kognitivnye narusheniia pri tsebrovaskuliarnykh zaboлевaniia kh. – M.: MedpresSinform, 2013. – 160 s.
6. Ostrovskaia R. U., Gudashva T. A., Voronina T. A., Seredinin S. B. Originalnyi nootropnyi i neuroprotektivnyi preparat // *Ehksper. klin. farmakol.* – 2002. – № 5. – S. 66–72.
7. Boyko S. S., Zherdev V. P., Shevchenko R. V. Pharmacokinetics of noopept and its active metabolite cycloprolyl glycine in rats // *Biomed. Khim.* – 2018. – N 64 (5). – P. 455–458. <https://doi.org/10.18097/pbmc20186405455>
8. Gürbüz P., Düzova H., Yıldız A. et al. Effects of noopept on cognitive functions and pubertal process in rats with diabetes // *Life Sci.* – 2019. – N 233. – P. 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116698>
9. Bezpala Yu. O., Baranova I. I. Termohravimetrychny analiz heliu dlia likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyy rota // *Farmats. zh.* – 2013. – № 3. – S. 52–56.
10. Korolev D. V. Opredelenie fiziko-khimicheskikh svoistv komponentov i smesi derivatograficheskim metodom. – SPb: SPBGTI(TU), 2003. – 33 s.
11. Saber R. A., Attia A. K., Salem W. M. Thermal analysis study of antihypertensive drugs telmisartan and cilazapril // *Adv. Pharm. Bull.* – 2014. – N 4(3). – P. 283–287. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.041>
12. Shamsipur M., Pourmortazavi S. M., Beigi A. A. M. et al. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and zidovudine drug compounds // *AAPS PharmSciTech.* – 2013. – № 14 (1). – P. 287–293. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9916-y>

Надійшла до редакції 29 жовтня 2019 р.

Прийнято до друку 8 листопада 2019 р.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),

І. Ф. Беленічев (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),

В. В. Гладишев (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

*Запорізький державний медичний університет*

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З НООПЕПТОМ

**Ключові слова:** ноопепт, термогравіметричний аналіз, назальна форма

А Н О Т А Ц І Я

Останнім часом в світі спостерігається негативна динаміка збільшення захворювань центральної нервової системи. Створення лікарських форм на базі нейропептидів із високою фармакологічною активністю, нейродоступністю та поліпшеними біофармацевтичними властивостями є актуальною проблемою сьогодення. Увагу заслуговує розробка нової інтраназальної лікарської форми з ноопептом, яка матиме високу нейродоступність та терапевтичну ефективність. Мета роботи – виконання термогравіметричних досліджень щодо обґрунтування можливості поєднання діючих та допоміжних речовин у новому інтраназальному гелі з ноопептом та характеристика температурного режиму його виготовлення.

Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували окремі інгредієнти назального гелю: ноопепт (CAS № 157115-85-0, Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity:  $\geq 98\%$ ), бішофіт полтавський (розчин, стандартизований на кафедрі технології ліків ЗДМУ), полісорбат-80 (ТОВ «Синбіас», м. Київ), натрій КМЦ (ТОВ «Синбіас», м. Київ), гліцерин (ТОВ «Синбіас», м. Київ), бензалконію хлорид (ТОВ «Исток-плюс», м. Запоріжжя), а також виготовлені нами інтраназальний гель без ноопепту та гель з ноопептом. Термографічний аналіз здійснювали на приладі дериватограф-«Shimadzu DTG-60» (Японія) із платиново-платинородієвою термпарою за нагрівання зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 до 250 °C). Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Швидкість нагрівання становила 10 °C за хвилину. Маса досліджуваних зразків була від 19,22 мг до 57,21 мг.

У результаті термогравіметричних досліджень діючих та допоміжних речовин інтраназального гелю з ноопептом встановлено, що технологічний процес виготовлення гелю з ноопептом доцільно здійснювати з урахуванням термолабільних сполук, а саме, консервант доцільно вводити до рецептури за температури не вище 40 °C. Виявлено, що розроблена лікарська форма гелю з ноопептом є сумішшю діючих та допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють між собою та можуть поєднуватися в одній лікарській формі.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),  
И. Ф. Беленичев (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),  
В. В. Гладышев (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

*Запорожский государственный медицинский университет*

#### ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ИНТРАНАЗАЛЬНО ГЕЛЯ С НООПЕПТОМ

**Ключевые слова:** ноопепт, термогравиметрический анализ, назальная форма  
А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее время в мире наблюдается негативная динамика увеличения заболеваний центральной нервной системы. Создание лекарственных форм на базе нейропептидов с высокой фармакологической активностью, нейродоступностью и улучшенными биофармацевтическими свойствами является актуальной проблемой современности. Внимания заслуживает разработка новой интраназальной лекарственной формы с ноопептом, которая будет иметь высокую нейродоступность и терапевтическую эффективность. Цель работы – проведение термогравиметрических исследований по обоснованию возможности сочетания действующих и вспомогательных веществ в новом интраназальном геле с ноопептом и характеристика температурного режима его изготовления.

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали отдельные ингредиенты назального геля: ноопепт (CAS № 157115-85-0, Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity:  $\geq 98\%$ ), бишофит полтавский (раствор, стандартизированный на кафедре технологии лекарств ЗГМУ), полисорбат 80 (ООО «Синбиас», г. Киев), натрий КМЦ (ООО «Синбиас», г. Киев), глицерин (ООО «Синбиас», г. Киев), бензалкония хлорид (ООО «Исток-плюс», г. Запорожье), а также изготовленные нами интраназальный гель без ноопепта и гель с ноопептом. Термографический анализ осуществляли на приборе дериватограф-«Shimadzu DTG-60» (Япония) с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 15 до 250 °С). В качестве эталонной субстанции использовали  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Скорость нагревания составляла 10 °С в минуту. Масса исследуемых образцов была от 19,22 мг до 57,21 мг.

В результате термогравиметрических исследований действующих и вспомогательных веществ интраназального геля с ноопептом установлено, что технологический процесс изготовления геля с ноопептом целесообразно проводить с учетом термолабильных соединений, а именно, консервант целесообразно вводить в рецептуру при температуре не выше 40 °С. Выявлено, что разработанная лекарственная форма из геля с ноопептом является смесью действующих и вспомогательных веществ, ингредиенты которых не взаимодействуют между собой и могут сочетаться в одной лекарственной форме.

B. S. Burlaka (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),  
I. F. Belenichev (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),  
V. V. Gladyshev (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

*Zaporizhzhia State Medical University*

#### THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATIONS OF A NEW INTRANASAL GEL WITH NOOPEPT

**Key words:** noopept, thermogravimetric analysis, nasal form

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

Recently, in the world, there is a negative dynamics of increasing diseases of the central nervous system. Creation of neuropeptide-based dosage forms with high pharmacological activity, neuroavailability and improved biopharmaceutical properties is an urgent problem today. The development of a novel intranasal dosage form with noopept that has high neuroavailability and therapeutic efficacy deserves attention. The purpose of the work is to conduct thermogravimetric studies to substantiate the possibility of combining active and auxiliary substances in a new intranasal gel with noopept and to characterize its temperature mode of manufacture.

The following were used as objects of thermogravimetric studies: separate nasal gel ingredients: noopept (CAS No. 157115-85-0, obtained from Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity:  $\geq 98\%$ ), Bischofite Poltava (standardized solution at ZDMU medicine technology department), polysorbate-80 (obtained from Sinbias LLC in Kyiv), sodium CMC (obtained from Sinbias LLC in Kyiv), glycerol (obtained from Sinbias LLC in Kyiv), benzalkonium chloride (obtained from LLC East-plus in Zaporizhzhya), as well as a ready-made intranasal gel without noopept, and a gel with noopept. Thermographic analysis was performed on a Shimadzu DTG-60 (Japan) derivative with a platinum-platinum thermocouple while heating specimens in aluminum crucibles (15 to 250 °C). As the reference substance used  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . The heating rate was 10 °C per minute. The weight of the samples was from 19.22 mg to 57.21 mg.

As a result of thermogravimetric studies of the active and auxiliary substances of intranasal gel with noopept it is found that the technological process of making a gel with noopept is advisable to take into account thermolabile compounds, namely, a preservative, it is advisable to enter the formulation at a temperature not higher than 40 °C. It has been found that the developed formulation of noopept gel is a mixture of active and auxiliary substances, the ingredients of which do not interact and can be combined in one dosage form.

*Електронна адреса для листування з авторами: [burlakabogdan@gmail.com](mailto:burlakabogdan@gmail.com)  
(Бурлака Б. С.)*

Т. А. ПАЛЬЧЕВСЬКА<sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент,  
О. П. БАУЛА<sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, доцент,  
В. І. БЕССАРАБОВ<sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>), канд. хім. наук, доцент,  
К. В. ПАЛЬЧЕВСЬКИЙ<sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

<sup>1</sup> Київський національний університет технологій та дизайну

<sup>2</sup> Національна академія служби безпеки України. Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів СБ України, м. Київ

### **РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОМШОК 3,5-ДИНІТРО- ТА 3,5-ДІАМІНОБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ПІД ЧАС СИНТЕЗУ НАТРІЮ АМІДОТРИЗОАТУ**

**Ключові слова:** натрію амідотризоат, йодовмісні рентгеноконтрастні препарати, метод Фірордта, 3,5-динітробензойна кислота, 3,5-діамінобензойна кислота, аналіти, бінарні суміші, молярний коефіцієнт поглинання

Т. А. PALCHEVSKA<sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

О. П. BAULA<sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. І. BESSARABOV<sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

К. В. PALCHEVSKYI<sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

<sup>1</sup> Kyiv National University of Technologies and Design

<sup>2</sup> National Academy of Security Service of Ukraine. Educational-scientific institute of retraining and advanced training of personnel of the Security Service of Ukraine, Kyiv

### **DEVELOPMENT OF METHODS OF DETERMINATION OF TECHNOLOGICAL HOUSES 3,5-DINITRO- AND 3,5-DIAMINOBENZOIC ACIDS AT SYNTHESIS OF SODIUM AMIDOTRIZOATE**

**Key words:** method of Vierordt's, molar absorption coefficient, 3,5-dinitrobenzoic acid, 3,5-diaminobenzoic acid, iodine-containing X-Ray contrast agents, analites, binary mixtures, sodium amidotrizoate

Сучасні діагностичні методи візуалізації є невід'ємною складовою забезпечення якості надання медичних послуг населенню України. Для досягнення позитивних результатів у разі проведення досліджень урографії, ангиографії, артрографії, інтраопераційної холангіографії, ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), сіалогографії, фістулографії, гістеросальпінгографії та інших застосовують діагностичні лікарські засоби (ЛЗ) на основі контрастних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Під час вибору контрастних лікарських засобів необхідно враховувати три основні чинники: діагностичну інформативність, безпеку та вартість препарату. Найширше застосування у разі проведення діагностичних досліджень мають лікарські засоби на основі органічних йодовмісних АФІ, які поділяють на іоногенні та неіоногенні сполуки. Відомо [1, 2], що іоногенні препарати ефективні щодо діагностичної інформативності, але через високу осмолярність розчинів для ін'єкцій їх застосування супроводжується проявом низки негативних побічних реакцій. Результати доклінічних досліджень і клінічних випробувань підтверджують, що неіоногенні препарати у разі порівняння з іоногенними мають суттєві переваги щодо безпеки. Однак висока вартість цих лікарських засобів становить суттєву проблему їх економічної доступності для населення як в Україні, так і в інших країнах. З економічної точки зору іоногенні контрастні препарати є більш доступні і їх широко застосовують у медичній практиці.

Позитивний досвід застосування у діагностиці мають іоногенні контрастні препарати Тріомбраст, Урографін та Тразограф, що містять активний іоногенний фармацевтичний інгредієнт – натрію амідотризоат, за даними Державного реєстру лікарських засобів України за 2019 рік репрезентовані на фармацевтичному ринку України [3].

За хімічною будовою АФІ відносять до натрієвої солі 3,5-біс(ацетиламіно)-2,4,6-три-йодбензойної кислоти (амідотризоевої кислоти). Спосіб одержання натрію амідотризоату передбачає схему синтезу, яка включає стадію гідрування 3,5-динітробензойної кислота (3,5-дНБК) до одержання 3,5-діамінобензойної кислоти (3,5-дАБК), яка на наступній стадії проходить реакцію йодування йодмонохлоридом до одержання 3,5-діаміно-2,4,6-трийодбензойної кислоти, і на завершальній стадії здійснюється ацетилювання ароматичних аміногруп у структурі 3,5-діаміно-2,4,6-трийодбензойної кислоти з одержанням кислоти амідотризоевої, яку для забезпечення технологічності та біодоступності перетворюють у натрієву сіль (рис. 1).

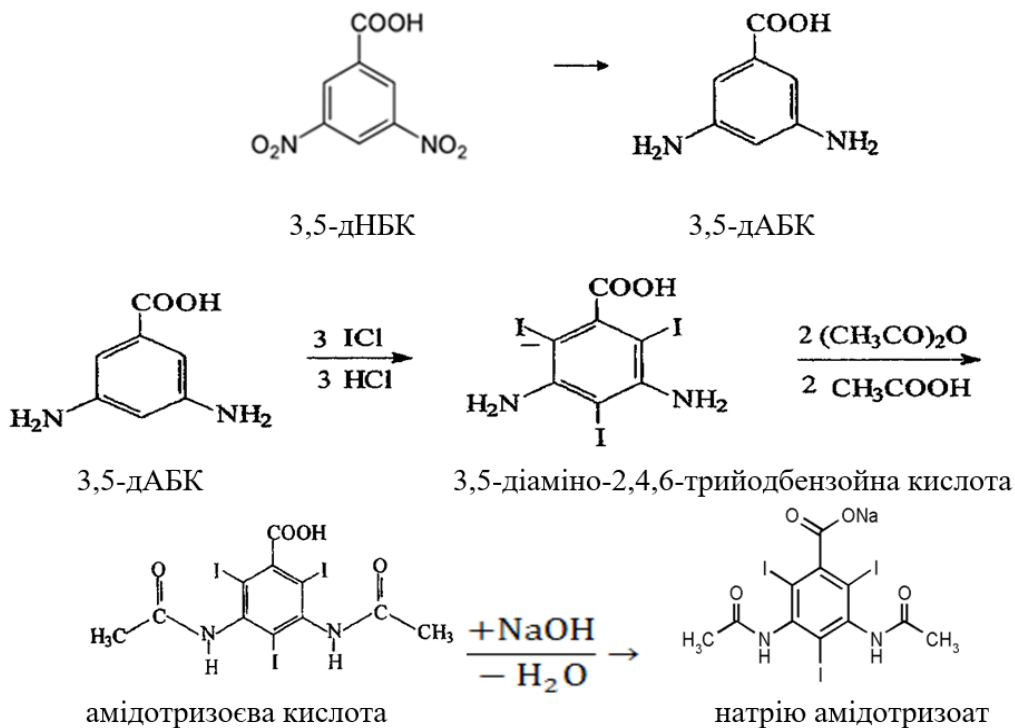


Рис. 1. Схема синтезу натрію амідотризоату

Згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP) до виробництва АФІ, якість лікарського засобу мають контролювати на кожній стадії технологічного процесу [4]. Вимоги до якості натрію амідотризоату наведено в монографії Державної фармакопеї України 2-го видання [5], відповідно до якої під час випробувань на чистоту здійснюють контроль на вільні ароматичні аміни, які можуть бути віднесені до технологічних домішок. Однак, враховуючи специфічні особливості технологічного процесу одержання натрію амідотризоату, надійного контролю потребують технологічні домішки на всіх стадіях синтезу. Особливої уваги потребує перша стадія синтезу натрію амідотризоату, а саме стадія гідрування 3,5-дНБК, на якій у разі не-селективного протікання можуть утворюватися продукти неповного гідрування нітрогруп, а також залишатися деяка кількість суміші кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК, що можуть перейти до АФІ як технологічні токсичні домішки. Для забезпечення якості лікарських засобів на основі активного фармацевтичного інгредієнту натрію амідотризоату актуальною задачею є розроблення методів контролю за повнотою протікання процесу відновлення нітрогруп до аміногруп та кількісного визначення 3,5-дНБК та 3,5-дАБК в бінарних сумішах, які відповідають вимогам ДФУ та валідаційним характеристикам.

**Мета** дослідження – розробити методику визначення технологічних домішок кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК у разі синтезу натрію амідотризоату зі застосуванням методу УФ-спектофотометрії, що дасть змогу визначати ці домішки без їх попереднього розділення як у міжопераційному контролі технологічного процесу, так і у готовому АФІ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження були водні розчини кислот 3,5-дНБК (реактив кваліфікації ч. д. а.), 3,5-дАБК, а також їх суміші. Кислоту 3,5-дАБК одержували шляхом відновлення 3,5-дНБК залізним порошком, аналіз продукту відновлення виконували за методом діазотування [6]. Запис електронних спектрів поглинання і вимірювання абсорбції розчинів аналітів в інтервалі рН 4–10 в ультрафіолетовій області здійснювали на спектрофотометрі Specord UV VIS фірми «Analytik Jena AG», Німеччина.

Під час одержання математичних формул розрахунку концентрацій досліджуваних кислот у складі їх бінарних композицій було застосовано основні положення методу Фірордта.

### **Результати дослідження та обговорення**

Серед різних напрямів сучасного фармацевтичного аналізу велике значення має контроль багатокомпонентних сумішей органічних сполук. Спектрофотометричні методи добре обґрунтовані в теоретичному відношенні та широко застосовуються на практиці, забезпечуючи досить високі показники точності і чутливості. Кількісне визначення компонентів (аналітів) сумішей без їх попереднього розділення значно скорочує тривалість дослідження. Метод зберігає свою значимість завдяки відносній доступності, економічним перевагам перед іншими фізико-хімічними методами.

В умовах сьогодення розроблення спектрофотометричних методик кількісного аналізу лікарських засобів на різних етапах їх виробництва, як для індивідуальних речовин, так і для багатокомпонентних сумішей – актуальна задача. Аналіз суміші зводиться до вимірювання оптичної густини поглинання ( $A$ ) або пропускання на відповідному спектрі кожного аналіта. У випадку перекривання смуг поглинання компонентів для аналізу їх сумішей використовують методи, засновані на законі адитивності оптичної густини. Найвідомішим є метод Фірордта, який має широке застосування в фармацевтичному аналізі, сприяє підвищенню селективності аналізу, оскільки дає змогу аналізувати багатокомпонентні системи в умовах перекривання спектрів окремих складових речовин [7–11].

Метод Фірордта може бути використаний лише в тому разі, якщо поглинання всіх речовин, що входять до складу суміші, а також суміші в цілому підпорядковується основному закону світлопоглинання. Суть цього методу полягає у вимірі оптичної густини поглинання  $A$  як окремих речовин, так і їх суміші, за декількох довжин хвиль  $\lambda$  і складанні системи рівнянь, що включають невідомі концентрації компонентів суміші.

Для одночасного визначення  $n$  компонентів вимірюють оптичну густину ( $A$ ) кожного за певною довжиною хвилі ( $\lambda$ ), розраховують молярні коефіцієнти окремих компонентів в області концентрацій, в яких діють закони Бугера–Ламберта–Бера та адитивності, а потім підбирають умови для застосування спектрофотометричного методу аналізу багатокомпонентних систем.

Для проведення контролю за повнотою відновлення нітрогрупи до аміногрупи нами запропонована розробка та застосування спектрофотометричної аналітичної методики кількісного визначення 3,5-дНБК і 3,5-дАБК без їх попереднього розділення.

### **Кількісний аналіз розчинів кислот з одним аналітом**

Метод заснований на вимірі оптичної густини водних розчинів, що містять одночасно суміш кислот при  $4 < \text{pH} < 10$ . Встановлено, що розчини кислоти 3,5-дНБК в інтервалі концентрацій  $1\text{--}3 \cdot 10^{-5}$  М, а розчини кислоти 3,5-дАБК в інтервалі концентрацій  $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$  М відповідають умовам закону Бугера–Ламберта–Бера та принципу



адитивності поглинання. Бінарні суміші аналітів готували так, щоб сумарна концентрація кислот знаходилася в межах  $1-6 \cdot 10^{-5}$  М.

В УФ-області спектра смуги поглинання 3,5-дНБК та 3,5-дАБК кислот, а також їх сумішей перекриваються, області індивідуального поглинання компонентів відсутні. Аналіз УФ-спектрів водних розчинів індивідуальних кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК, наведених на рис. 2 (спектри 1 і 2), свідчить, що максимуми поглинання за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм обох аналітів знаходяться в області перекривання смуг. УФ-спектр 3 відповідає спектру поглинання штучної суміші досліджуваних кислот. Видно, що він розміщується в тому самому діапазоні довжин хвиль. Оптичну густину розчинів визначали за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм у кварцових кюветах із товщиною оптичного шару 1,0 см.

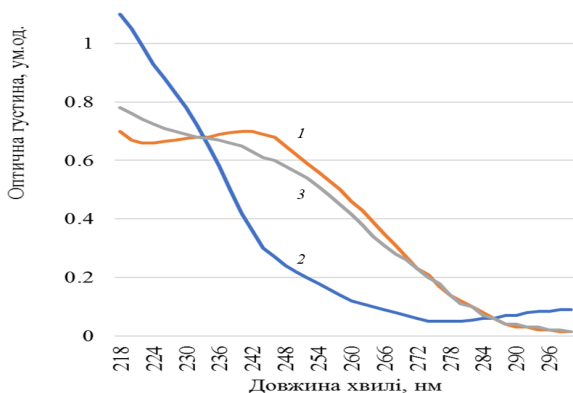


Рис. 2. Спектри поглинання водних розчинів кислот за рН 4:  
1 – 3,5-дНБК, ( $C_1 = 2 \cdot 10^{-5}$  М); 2 – 3,5-дАБК ( $C_2 = 6 \cdot 10^{-5}$  М); 3 – їх суміш  
( $C_1 = 2,3 \cdot 10^{-5}$  М,  $C_2 = 2,6 \cdot 10^{-5}$  М)

Для побудови калібрувального графіку було приготовлено водні розчини кислот 3,5-дНБК із концентрацією  $1-3 \cdot 10^{-5}$  М та 3,5-дАБК із концентрацією  $1-6 \cdot 10^{-5}$  М із точно взятих наважок. Розчинення кислот у воді здійснювали за нагрівання до  $70-80$  °С. Для створення рН розчину в межах від 4 до 10 на кожні 250 мл розчину кислот додавали по 2,0 мл 0,01 М розчину натрій гідроксиду.

Встановлено, що для аналіту 3,5-дНБК в умовах дослідів молярний коефіцієнт поглинання ( $\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$ ) однаковий і дорівнював  $17\,940 \pm 150$ . Для аналіту 3,5-дАБК в умовах дослідів молярні коефіцієнти поглинання за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм різні і дорівнювали, відповідно,  $28\,890 \pm 220$  ( $\epsilon_2^{218}$ ) та  $10\,770 \pm 80$  ( $\epsilon_2^{240}$ )

В табл. 1 та 2 наведено результати дослідження залежності оптичної густини водних розчинів 3,5-дНБК та 3,5-дАБК від їх концентрацій за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм.

Т а б л и ц я 1  
Залежність оптичної густини 3,5-дНБК від концентрації кислоти у водних розчинах

Оптична густина, ум. од., $A_1^{240}$ або $A_1^{218}$	0,22	0,38	0,54	0,7	0,84
Концентрація 3,5-дНБК, $C_1 \cdot 10^5$ , М	0,7	1,0	1,6	2,0	2,8

Т а б л и ц я 2  
Залежність оптичної густини 3,5-дАБК від концентрації кислоти у водних розчинах

Оптична густина, ум. од., $A_2^{218}$	0,14	0,31	0,4	0,49	0,52	0,64	0,8	1,1
Концентрація 3,5-дАБК, $C_2 \cdot 10^5$ , М	0,85	1,7	2,3	2,85	2,9	3,7	4,7	6,0

На рис. 3 наведено калібрувальні графіки залежності оптичної густини водних розчинів досліджуваних кислот від їх концентрацій за довжиною хвилі 218 нм.

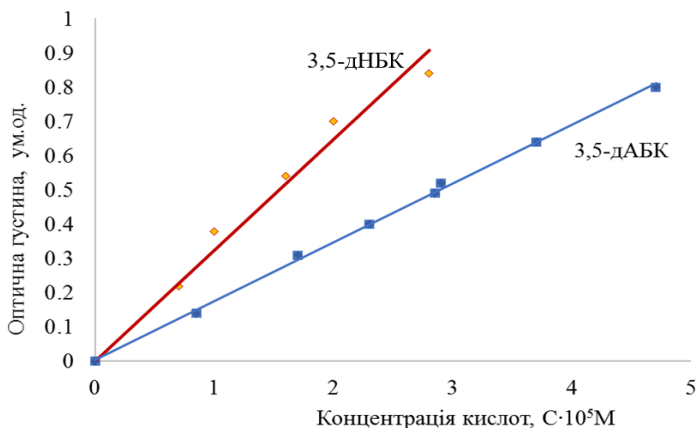


Рис. 3. Залежність оптичної густини водних розчинів кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК від їх концентрації за довжини хвилі 218 нм

### Кількісний аналіз розчинів із двома аналітами

Згідно зі законом адитивності оптична густина розчинів кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК в області перекривання смуг поглинання за довжинами хвиль 218 та 240 нм, відповідно  $A^{218}$  та  $A^{240}$ , являється сумою поглинань обох компонентів (аналітів), тобто:

$$A^{218} = \varepsilon_1^{218} C_1 l + \varepsilon_2^{218} C_2 l, \quad (1)$$

$$A^{240} = \varepsilon_1^{240} C_1 l + \varepsilon_2^{240} C_2 l, \quad (2)$$

де  $C_1$  – концентрація 3,5-дНБК, моль/л;

$C_2$  – концентрація 3,5-дАБК, моль/л;

$l$  – товщина шару, см.

Розрахунки концентрацій кислот в їх бінарних сумішах, якщо  $l = 1,0$  см, можна провести за такими формулами:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2^{218} A^{240} - \varepsilon_2^{240} A^{218}}{\varepsilon_1^{240} \varepsilon_2^{218} - \varepsilon_1^{218} \varepsilon_2^{240}}, \quad (3)$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1^{240} A^{218} - \varepsilon_1^{218} A^{240}}{\varepsilon_1^{240} \varepsilon_2^{218} - \varepsilon_1^{218} \varepsilon_2^{240}}. \quad (4)$$

Кількісне визначення кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК виконували в межах сумарної концентрації аналітів  $1-6 \cdot 10^{-5}$  М.

Підставлення абсолютних значень молярних коефіцієнтів поглинання кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК у наведені формули (3) і (4) дає змогу розраховувати концентрацію кожної кислоти в бінарних сумішах:

$$C_1 = 8,887 \cdot 10^{-5} A^{240} - 3,313 \cdot 10^{-5} A^{218},$$

$$C_2 = 5,519 \cdot 10^{-5} A^{218} - A^{240}.$$

Розроблений СФ метод кількісного визначення суміші 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот у водних розчинах може бути впроваджений у промислове виробництво йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів, де на перших стадіях синтезу проводять відновлення відповідних нітробензойних кислот.

Строгий контроль за кількістю потрапляння можливих технологічних домішок на першій стадії синтезу натрію амідотризоата сприятиме підвищенню якості кінцевого продукту та зменшенню негативної побічної дії рентгеноконтрастного лікарського засобу у разі його застосування в діагностиці.

### Висновки

1. Розроблено методику спектрофотометричного визначення в ультрафіолетовій області технологічних домішок 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот для першої стадії синтезу натрію амідотризоату.

2. Підбрано оптимальні умови для проведення спектрофотометрії водних розчинів індивідуальних кислот 3,5-дНБК і 3,5-дАБК та їх сумішей.
3. Визначено абсолютні значення молярних коефіцієнтів поглинання 3,5-дНБК та 3,5-дАБК кислот:  $17940 \pm 150$  ( $\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$ ) та  $28890 \pm 220$  ( $\epsilon_2^{218}$ ) і  $10770 \pm 80$  ( $\epsilon_2^{240}$ ) відповідно.
4. На основі методу Фірордта виведено математичні формули для розрахунку концентрацій досліджуваних кислот у складі бінарних композицій за їх сумарної концентрації  $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$  М.
5. Вважаємо, що ця методика спектрофотометричного кількісного аналізу бінарних композицій кислот 3,5-НБК та 3,5-АБК може бути рекомендована для впровадження у виробництво натрію амідотризоату – основного активного інгредієнта іоногенних йодовмістних рентгеноконтрастних препаратів (Тріомбраст, Урографін, Тразограф), щоб забезпечити зменшення ймовірності потрапляння технологічних домішок у кінцевий продукт та підвищення якості.

#### Список використаної літератури

1. Сергеев П. В., Поляев Ю. А., Юдин А. Л., Шимановский П. Л. Контрастные средства. – М.: Известия, 2007. – 496 с.
2. Шимановский Н. Л. Контрастные средства. Руководство по рациональному применению. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 464 с. ISBN 978-5-9704-1270-1
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13. 09. 2010 р. № 769 «Про затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки».
5. 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. 2. – С. 469–724. ISBN 978-96478-8-7
6. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1968. – 944 с.
7. Власова И. В., Шилова А. В., Фокина Ю. С. Спектрофотометрическое определение активных компонентов в составе лекарственных препаратов с использованием метода Фирордта. Анализ препаратов «Тетралгин» и «Солпадеин» // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 53–56.
8. Eman S. El-Leithy, Rania S. Abdel-Rashid. Validation and application of Vierordt's spectrophotometric method for simultaneous estimation of tamoxifen/coenzyme Q10 in their binary mixture and pharmaceutical dosage forms // Asian J. Pharm. Sci. – 2016. – V. 11, Issue 2. – P. 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.02.005>
9. Цокова Т. Н., Котлова Л. И. Определение концентрации лекарственных смесей, содержащих пропифеназон, парацетамол, кофеин методом Фирордта // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 4. – С. 76–81. URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12701>
10. Eman S. Elzanfaly et al. A smart simple spectrophotometric method for simultaneous determination of binary mixtures // J. Pharm. Analysis. – 2012. – V. 2, Issue 5. – P. 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2012.04.004>
11. Stolarczyk M. et al. Spectrophotometric method for simultaneous determination of valsartan and substances from the group of statins in binary mixtures // Acta Pharm. – 2017. – V. 67. – P. 463–478. <https://doi.org/10.1515/acph-2017-003>

#### References

1. Sergeev P. V., Poliaev Yu. A., Yudin A. L., Shimanovskiy P. L. Kontrastnie sredstva. – M.: Izvestiia, 2007. – 496 s.
2. Shimanovskiy N. L. Kontrastnie sredstva. Rykovodstvo po ratsionalnomu primeneniiu. – M.: Geotar-Media, 2009. – 464 s. ISBN 978-5-9704-1270-1
3. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>
4. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 13. 09. 2010 r., № 769 «Pro zatverdzhennia kontseptsii rozvutky Farmatsevtichnogo sektory galuzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011–2020 roku».
5. Derdzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 2. – S. 469–724. ISBN 978-96478-8-7
6. Veygand-Hilgetag. Metody eksperimenta v organicheskoy himii. – M.: Himiya, 1968. – 944 s.
7. Vlasova I. V., Shilova A. V., Fokina Yu. S. Spektrofotometricheskoe opredelenie aktivnykh komponentov v sostave lekarstvennykh preparatov s ispolzovaniem metoda Firordta. Analiz preparatov «Tetralgin» i «Solpadein» // Him.-farm. zh. – 2008. – T. 42, N 11. – S. 53–56.
8. Eman S. El-Leithy, Rania S. Abdel-Rashid. Validation and application of Vierordt's spectrophotometric method for simultaneous estimation of tamoxifen/coenzyme Q10 in their binary mixture and pharmaceutical dosage forms // Asian J. Pharm. Sci. – 2016. – V. 11, Issue 2. – P. 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.02.005>
9. Tsokova T. N., Kotlova L. I. Opredelenie konsentratsii lekarstvennykh smesey, sodержaschih propifenazon, parasetamol, kofein, metodom Firordta // Mezhdunar. zh. prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. – 2019. – N 4. – S. 76–81. URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12701>
10. Eman S. Elzanfaly et al. A smart simple spectrophotometric method for simultaneous determination of binary mixtures // J. Pharm. Analysis. – 2012. – V. 2, Issue 5. – P. 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2012.04.004>
11. Stolarczyk M. et al. Spectrophotometric method for simultaneous determination of valsartan and substances from the group of statins in binary mixtures // Acta Pharm. – 2017. – V. 67. – P. 463–478. <https://doi.org/10.1515/acph-2017-003>

Надійшла до редакції 8 жовтня 2019 р.  
Прийнято до друку 5 листопада 2019 р.

Т. А. Пальчевська <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

О. П. Баула <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. І. Бессарабов <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

К. В. Пальчевський <sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

<sup>1</sup>Київський національний університет технологій та дизайну

<sup>2</sup>Національна академія служби безпеки України. Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів СБ України, м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОМІШОК 3,5-ДИНІТРО- ТА 3,5-ДІАМІНОБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ПІД ЧАС СИНТЕЗУ НАТРІЮ АМІДОТРИЗОАТУ

**Ключові слова:** натрію амідотризоат, йодовмісні рентгеноконтрастні препарати, метод Фірордта, 3,5-динітробензойна кислота, 3,5-діамінобензойна кислота, аналіти, бінарні суміші, молярний коефіцієнт поглинання

#### А Н О Т А Ц І Я

Позитивний досвід застосування у медичній діагностиці мають іоногенні контрастні препарати Триомб-раст, Урографін та Тразограф, що містять активний фармацевтичний інгредієнт натрію амідотризоат.

Здійснення якісного контролю напівпродуктів кожної стадії синтезу натрію амідотризоату для позбавлення можливості потрапляння технологічних токсичних домішок – суміші 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот (3,5-дНБК та 3,5-дАБК) до складу цільового продукту з метою підвищення безпеки рентгеноконтрастних препаратів у разі їх застосування є актуальним питанням сьогодення.

Мета роботи – розробити методику визначення технологічних домішок – кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК під час синтезу натрію амідотризоату із застосуванням методу УФ-спектофотометрії, що дасть змогу визначити ці домішки без їх попереднього розділення як у міжопераційному контролі технологічного процесу, так і у готовому продукті.

Об'єкти дослідження – водні розчини кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК, а також їх бінарні суміші. Спектри поглинання аналітів фіксували за допомогою спектрофотометра Specord UV VIS в ультрафіолетовій області. Розрахунки концентрацій досліджуваних кислот у складі їх бінарних композицій здійснювали за методом Фірордта.

Встановлено, що максимуми поглинання водних розчинів 3,5-дНБК і 3,5-дАБК знаходяться за довжин хвиль 240 нм і 218 нм; в умовах експерименту молярний коефіцієнт поглинання для 3,5-динітробензойної кислоти був однаковий ( $\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$ ) і дорівнював  $17\,940 \pm 150$ . Для розчинів 3,5-діамінобензойної кислоти молярні коефіцієнти поглинання були різні: за довжини хвилі 218 нм молярний коефіцієнт  $\epsilon_2^{218} = 28\,890 \pm 220$ , а за довжини хвилі 240 нм  $\epsilon_2^{240} = 10\,770 \pm 80$ .

На підставі методу Фірордта з урахуванням визначених нами молярних коефіцієнтів поглинання досліджуваних кислот було виведено математичні формули для кількісного аналізу складу сумішей при різних співвідношеннях аналітів у межах їх сумарної концентрації  $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$  М.

СФ-метод Фірордта кількісного аналізу 3,5-динітро- і 3,5-діамінобензойних кислот, а також їх бінарних сумішей у водних розчинах може бути застосований в промисловому виробництві йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів, де на перших стадіях синтезу виконують відновлення відповідної нітробензойної кислоти.

Строгий контроль за можливою кількістю попадання технологічних домішок на першій стадії синтезу натрію амідотризоату – основного активного інгредієнта іоногенних йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів (Триомб-раст, Урографін, Тразограф) – сприятиме підвищенню якості кінцевого продукту і дасть змогу зменшити ступінь їх токсичності.

Т. А. Пальчевская <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

О. П. Баула <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. И. Бессарабов <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

К. В. Пальчевский <sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

<sup>1</sup>Киевский национальный университет технологий и дизайна

<sup>2</sup>Национальная академия службы безопасности Украины. Учебно-научный институт переподготовки и повышения квалификации кадров СБ Украины, г. Киев

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ 3,5-ДИНИТРО- И 3,5-ДИАМИНОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ В ПРОЦЕССЕ СИНТЕЗА НАТРИЯ АМИДОТРИЗОАТА

**Ключевые слова:** натрия амидотризоат, йодосодержащие рентгеноконтрастные препараты, метод Фирордта, 3,5-динитробензойная кислота, 3,5-диаминобензойная кислота, аналиты, бинарные смеси, молярный коэффициент поглощения

#### А Н Н О Т А Ц І Я

Положительный опыт применения в медицинской диагностике имеют ионогенные контрастные препараты Триомб-раст, Урографин и Тразограф, содержащие активный фармацевтический ингредиент натрия амидотризоат.

Осуществление контроля качества полупродуктов каждой стадии синтеза натрия амидотризоата для предотвращения возможности попадания технологических токсичных примесей – смесей 3,5-динитро- и 3,5-диаминобензойных кислот (3,5 дНБК и 3,5-дАБК) в состав целевого продукта с целью повышения безопасности применения рентгеноконтрастных препаратов при диагностике является актуальным вопросом современности.

Цель работы – разработать методику количественного определения технологических примесей кислот 3,5-дНБК и 3,5-дАБК при синтезе натрия амидотризоата с использованием метода УФ-спектофотометрии, что позволит определять эти примеси без их предварительного разделения как при межоперационном контроле технологического процесса, так и в готовом продукте.

Объекты исследования – водные растворы кислот 3,5-дНБК и 3,5-дАБК, а также их бинарные смеси. Спектры поглощения аналитов фиксировали с помощью спектрофотометра Specord UV VIS в ультрафиолетовой области. Расчеты концентраций исследуемых кислот в составе их бинарных композиций проводили по методу Фирордта.

Установлено, что максимумы поглощения водных растворов 3,5-дНБК и 3,5-дАБК находятся при длинах волн 240 нм и 218 нм; в условиях эксперимента молярный коэффициент поглощения для 3,5-динитробензойной кислоты был одинаков ( $\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$ ) и равен  $17\,940 \pm 150$ . Для растворов 3,5-диаминобензойной кислоты молярные коэффициенты поглощения были разные: при длине волны 218 нм молярный коэффициент  $\epsilon_2^{218} = 28\,890 \pm 220$ , а при 240 нм  $\epsilon_2^{240} = 10\,770 \pm 80$ .

На основании метода Фирордта, с учетом определенных нами молярных коэффициентов поглощения исследуемых кислот, были выведены математические формулы для количественного анализа состава смесей при разных соотношениях аналитов в пределах их суммарной концентрации  $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$  М.

Спектрофотометрический метод Фирордта количественного анализа 3,5-динитро- и 3,5-диаминобензойных кислот, а также их смесей в водных растворах может быть применен в промышленном производстве йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, где на первых стадиях синтеза проводится восстановление нитробензойных кислот.

Строгий контроль за количеством попадания возможных технологических примесей на первой стадии синтеза натрия амидотризоата – основного активного ингредиента ионогенных йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (триомбрат, урографин, тразограф) – будет способствовать повышению качества конечного продукта и позволит уменьшить степень его токсичности.

T. A. Palchevska <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

O. P. Baula <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

V. I. Bessarabov <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

K.V. Palchevskiy <sup>2</sup> (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

<sup>1</sup> Kyiv National University of Technologies and Design

<sup>2</sup> National Academy of Security Service of Ukraine. Educational-scientific institute of retraining and advanced training of personnel of the Security Service of Ukraine, Kyiv

DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR DETERMINING TECHNOLOGICAL IMPURITIES OF 3,5-DINITRO- AND 3,5-DIAMINOBENZOIC ACIDS IN THE PROCESS OF SYNTHESIS OF SODIUM AMIDOTRISOATE

**Key words:** sodium amidotrizoate, iodine-containing X-Ray contrast agents, Vierordt's method, 3,5-dinitrobenzoic acid, 3,5-diaminobenzoic acid, analytes, binary mixtures, molar absorption coefficient

A B S T R A C T

Ionogenic contrast preparations, Triombrast, Urographin and Trasograph containing the active pharmaceutical ingredient (APhI), sodium amidotrizoate, have a positive experience in medical diagnosis.

Qualitative control of intermediate products of each stage of AFI to prevent the possibility of technological toxic impurities – a mixture of 3,5-dinitro- and 3,5-diaminobenzoic acids (3,5-dNBK and 3,5-dABK) in the composition of the target product for safety X-ray contrast drugs in their application is a pressing issue today.

The aim of the work – to develop a method for determining the technological impurities of 3,5-dNBK and 3,5-dABK acids in the synthesis of amidotrizoate sodium using UV spectrophotometry, which will allow to determine these impurities without their preliminary separation both in the inter-operative process control and in the finished product.

The objects of study are aqueous solutions of 3,5-dNBK and 3,5-dABK acids, as well as their binary mixtures. The absorption spectra of the analytes were recorded using a Specord UV VIS spectrophotometer in the ultraviolet region. Calculations of the concentrations of the investigated acids in the composition of their binary compositions were performed according to the Vierordt's method.

It is found that the absorption maxima of aqueous solutions of 3,5-dNBK and 3,5-dABK are at wavelengths of 240 nm and 218 nm; in the experimental conditions, the molar absorption coefficient for 3,5-dinitrobenzoic acid was the same ( $\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$ ) and was equal to  $17\,940 \pm 150$ . For solutions of 3,5-diaminobenzoic acid, the molar absorption coefficients were different: for a wavelength of 218 nm, the molar  $\epsilon_2^{218} = 28\,890 \pm 220$  and at a wavelength of 240 nm  $\epsilon_2^{240} = 10\,770 \pm 80$ .

Based on the Vierordt method, taking into account the molar absorption coefficients of the investigated acids, we determined mathematical formulas for the quantitative analysis of the composition of mixtures at different ratios of analytes within their total concentration  $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$  M.

Spectrophotometric Vierordt's method of quantitative analysis of 3,5-dinitro- and 3,5-diaminobenzoic acids, as well as their binary mixtures in aqueous solutions can be applied in the industrial production of iodine-containing contrast agents, where in the first stages of synthesis, the corresponding nitrobenzoic acid is reduced.

Strict control of the possible amount of impurities in the first stage of synthesis of sodium amidotrizoate – the main active ingredient of ionic iodine-containing X-ray contrast drugs (Triombrast, Urographin, Trasograph) – will improve the quality of the final product and will allow to reduce the final product.

Електронна адреса для листування з авторами: [palchevska\\_knutd@ukr.net](mailto:palchevska_knutd@ukr.net)

(Пальчевська Т. А.)

**ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ПРИЙМОЧОК КРОКУСУ ПОСІВНОГО (ШАФРАНУ) З УКРАЇНИ****Ключові слова:** шафран, *Crocus sativus*, ISO 3632, пікрокроцин, кроцин, шафраналь, кількісне визначенняО. О. МΥΚΗΑΙΛΕΝΚΟ (<https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS OF *CROCUS SATIVUS* STIGMAS (SAFFRON) FROM UKRAINE****Key words:** saffron, *Crocus sativus*, ISO 3632, picrocrocin, crocin, safranal, quantitative determination

Шафран є однією з найдорожчих та унікальних спецій у світі, яку отримують із квітів *Crocus sativus* (*Iridaceae*) [1]. Крокус культивують у таких країнах як Іран, Індія, Італія, Пенсільванія, Іспанія, Португалія, Греція, Марокко, Туреччина і деякі райони Китаю [2, 3]. У 2015 р. у Херсонській області було розпочато культивування шафрану для харчових цілей [4], а з 2018 р. вирощування культури було розпочато і в інших областях України. Клімат та ґрунти у різних областях країни відрізняються за складом та родючістю, окрім того, фермери дотримуються різних методів висадки, оброблення та сушіння приймочок шафрану. Тобто фактори, які безпосередньо впливають на вміст основних біологічно активних речовин (БАР) у сировині [5, 6], відрізняються. Актуальним є дослідження вмісту БАР шафрану, вирощеного у різних регіонах України. Останнім часом попит на шафран зростає завдяки сучасним дослідженням його фармакологічних властивостей [1]. Для екстрактів та чистих речовин із *C. sativus* встановлено антиоксидантну, антипаразитарну, гіполіпідемічну, гіпотензивну, імунomodulatory, антимікробну, протипухлинну, антидепресантну дію. Цей спектр дій зумовлено складом БАР приймочок [1, 3, 5, 6], серед яких: кроцетин, кроцин, лікопін, зеаксантин,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -каротин; *p*-кумарова, ванілова, 3-гідрокси-4-метоксибензойна кислоти, пірогалол, галова кислота, мангі-кроцин, емодин, 2-гідроксиемодин, шафраналь,  $\beta$ -пінен, 1,8-цінеол, пікрокроцин; крокусатини; 3-гідрокси- $\beta$ -іонон, цукри, кальцій, калій, фосфор та ін. Застосування шафрану як гомеопатичного засобу описано у «Saffron for homeopathic preparations» у Європейській Фармакопеї 9<sup>th</sup> [7], а монографія на лікарська рослинну сировину «Crocus. Safran» входить до складу фармакопеї Німеччини (DAB) [8].

Відсотковий вміст компонентів у приймочках *C. sativus* вар'юється залежно від методів культивування та географічного розташування [3, 5]. Для їх аналізу та виділення застосовують декілька методів: HPLC, HPTLC, UPLC та ін. УФ-Вид-спектроскопія (UV-Vis) пропонує набагато дешевший варіант ідентифікації спецій і є галузевим стандартом для шафрану відповідно до ISO 3632 [9, 10] та регулює його тестування. **Метою** роботи було встановлення вмісту основних БАР – кроцину, шафраналю та пікрокроцину у приймочках крокусу (шафрану), що було вирощено у різних областях України, відповідно до вимог ISO 3632.

**Матеріали та методи дослідження**

*Рослинний матеріал.* Приймочки шафрану (*Crocus sativus* L.) було заготовлено у Херсонській, Запорізькій, Вінницькій, Одеській, Чернігівській областях Украї-

ни у 2018 р. Квіти відбирали вручну, після чого приймочки відокремлювали вручну і просушували. Також досліджували показники комерційного шафрану з Італії (Migros Bio, 2018).

*Аналітичні методи.* Дослідження виконували відповідно до методів аналізу ISO 3632 [9, 10]. Здійснили такі дослідження: опис зовнішнього вигляду цілих приймочок шафрану; втрата в масі під час висушування; масова частка загальної золи; кількісне визначення основних БАР виконували методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях на спектрофотометрі Evolution 60S UV – Visible Spectrophotometer (США). Методику засновано на тому, що у отриманого водного витягу з приймочок крокусу вимірюють оптичну густину за довжини хвилі від 200 до 700 нм відносно компенсаційного розчину, яким є вода. За визначенням питомого показника поглинання ( $E_{1cm}^{1\%}$ ) для кроцину за довжини хвилі 440 нм визначають інтенсивність забарвлення, для шафраналю за довжини хвилі 330 нм визначають аромат, для пікрокроцину за довжини хвилі 257 нм визначають гіркоту випробовуваного розчину у перерахунку на суху сировину та розраховують за формулою:

$$E_{1cm}^{1\%}(\lambda_{max}) = \frac{(A \times 10000)}{(m \times (100 - W))},$$

де  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 257 нм для пікрокроцину, 330 нм для шафраналю, 440 нм для кроцину;

10 000 – повне розведення витягу;

$m$  – маса наважки випробовуваної сировини, г;

$W$  – втрата в масі під час висушування випробовуваної сировини, %.

Статистичне оброблення даних виконували відповідно до вимог ДФУ, 1-е вид., доп. 1, п. 5.3, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Office Excel 7.0.

### **Результати дослідження та обговорення**

Якість шафрану визначається за вмістом основних діючих речовин – кроцина, пікрокроцину і шафраналю, які впливають, окрім того, і на фармакологічну дію спеції. Стандарт ISO 3632 встановлює чотири колірні градації залежно від інтенсивності забарвлення: I, II, III (вища якість) і IV (низька якість) [1, 3]. Проаналізовані зразки українського шафрану мають темно-червоний колір, терпкий смак та специфічний аромат, приймочки довжиною 1,5–2 см, трубчаті, переплутані, поодинокі або сидячі на коротких стовпчиках, на дистальному кінці мають зубчастий край. У зразків різна кількість жовтих ниток, які впливають на якість. Показник втрати маси під час висушування та золи загальної становили 6,7–9,2% та 4,3–6,4% відповідно. Ці значення нижче встановлених допустимих норм 12% та 7%, відповідно, та відносяться до категорії I. Згідно з ISO, вміст пікрокроцину, шафраналю та кроцинів виражають у вигляді прямих показань абсорбції 1%-го водного розчину сушеного шафрану відповідно за 257, 330 та 440 нм (рис. 1). Результати визначення основних характеристик у зразках українського шафрану – втрата в масі під час висушування, зола загальна та вміст пікрокроцина; шафраналю, кроцина – за допомогою УФ-Вид-спектрофотометрії наведено в табл. 1.

На рис. 1 наведено спектри одержаних розчинів шафрану. Для порівняння результатів дослідження було використано дані літератури по дослідженню якості шафрану з різних країн, що мають багаторічний досвід вирощування шафрану, а також зразок комерційного шафрану.

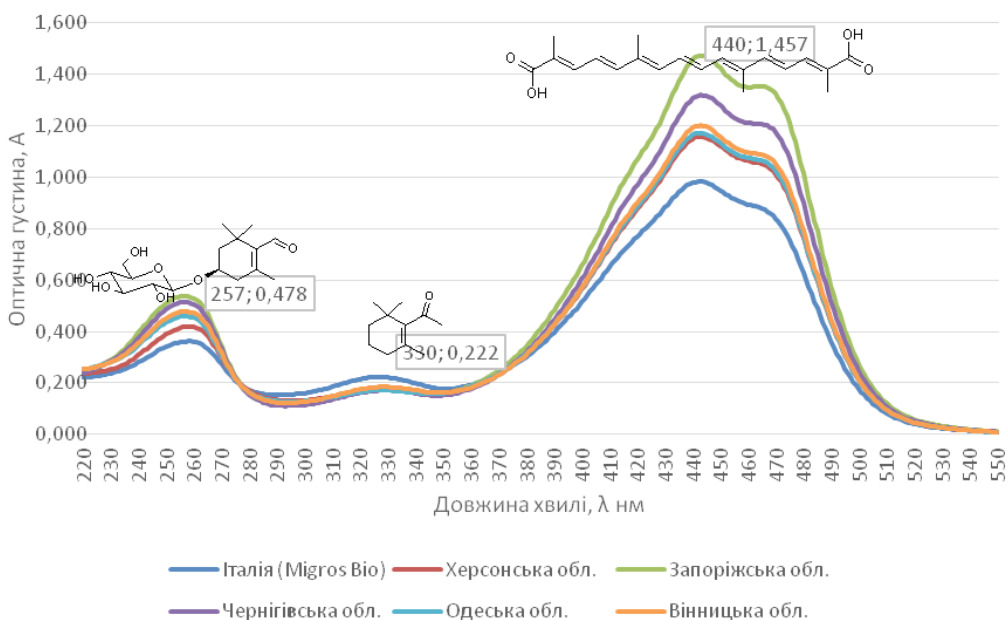


Рис. 1. УФ-спектри водних екстрактів українського шафрану та зразка з Італії

Вміст пікрокроцину ( $E_{1cm}^{1\%}$  257 nm) у подрібнених висушених приймочках шафрану становив від 90 у Херсоні до 101 у зразку з Чернігова; вміст шафраналю ( $E_{1cm}^{1\%}$  330 nm) становив від 34 для Чернігова до 42 у Херсонському зразку; вміст кроцинів ( $E_{1cm}^{1\%}$  440 nm) – від 228 у Вінниці і до 262 у Запоріжжі. Високий вміст кроцинів у зразках можна пояснити факторами, які необхідно враховувати під час виробництва шафрану – це період збору квітів, який мають проводити поки цвітіння все ще не почалось, так як світло руйнує кроцини [11] та процес сушіння, який впливає на стабільність метаболітів шафрану. Як впливає з табл. 1, зразки з Херсону та Чернігова за вмістом кроцинів  $E_{1cm}^{1\%}$  440 nm становлять 254–258, більш за інші зрівнюються із зразком з Італії (вміст кроцинів  $E_{1cm}^{1\%}$  440 nm становить 259). За вмістом шафраналю українські зразки дещо поступаються комерційному зразку, а за вмістом пікрокроцину знаходяться на рівні або перевищують.

Т а б л и ц я 1

Результати спектроскопічного дослідження зразків шафрану, ( $x \pm \Delta x$ ),  $P = 0,95$ ,  $\mu = 5$

Область заготовки шафрану	Втрата в масі під час висушування, %	Зола загальна, %	$E_{1cm}^{1\%}$ 257 nm пікрокроцин (смак)	$E_{1cm}^{1\%}$ 330 nm шафраналь (аромат)	$E_{1cm}^{1\%}$ 440 nm кроцини (колір)	Категорія <sup>2</sup>
Херсонська	7,50 ± 0,05	4,30 ± 0,01	90,35 ± 0,12	42,05 ± 0,08	254,12 ± 0,04	I
Запорізька	9,20 ± 0,02	6,42 ± 0,05	96,04 ± 0,06	32,11 ± 0,23	262,25 ± 0,06	I
Вінницька	7,21 ± 0,12	5,84 ± 0,12	92,10 ± 0,05	35,08 ± 0,09	228,04 ± 0,15	I
Одеська	6,71 ± 0,15	5,92 ± 0,05	96,04 ± 0,10	35,05 ± 0,07	243,42 ± 0,05	I
Чернігівська	7,30 ± 0,02	4,50 ± 0,06	101,02 ± 0,01	34,04 ± 0,30	258,21 ± 0,07	I
Італія <sup>1</sup>	5,01 ± 0,08	3,73 ± 0,12	95,10 ± 0,02	59,32 ± 0,08	259,13 ± 0,05	I

П р и м і т к а: 1 – комерційний зразок; 2 – категорії згідно з ISO 3632 (цілі приймочки): категорія якості I: пікрокроцин > 70, шафраналь 20–50, кроцини > 200; категорія якості II: пікрокроцин > 55, шафраналь 20–50, кроцини > 170; категорія якості III: пікрокроцин > 40, шафраналь 20–50, кроцини > 120.



Під час порівняння одержаних результатів шафран із Херсону показав у середньому стабільні результати. Високу якість цього шафрану можна пояснити багаторічним досвідом вирощування шафрану на фермі, яке ведеться з 2015 р. [4] та, крім того, впровадженням умов культивування культури відповідно до норм Належної практики вирощування, збору та зберігання лікарської рослинної сировини для забезпечення простежуваності походження рослинної сировини. Інші фермерства зібрали перший врожай у 2018 р. і, як видно з отриманих даних, зібрана сировина має вищу якість. Відомо, що якість шафрану збільшується з кожним наступним роком та досягає найвищої точки між 3–4 роками збору за сприятливих кліматичних умов [2, 11]. У комерційному зразку з Італії, який тестували, спостерігали високий вміст шафраналу ( $E_{1cm}^{1\%}$  330 нм становив 59) та кроцину ( $E_{1cm}^{1\%}$  440 нм становив 259). Різні значення між регіонами та комерційним зразком зазвичай зумовлені різними умовами навколишнього середовища та практиками вирощування [6, 11]. Час оброблення (сушіння, зберігання) шафрану [5] дуже залежить від температури, вологості, світлового опромінення та інших кліматичних умов та впливає на вміст основних компонентів.

Якщо провести порівняння одержаних результатів із даними літератури, то видно, що якісні характеристики українського шафрану за вмістом пікрокроцину та шафраналу є близькими до показників шафрану із Італії (Val Trompia) [1] та Марокко (Taliouin) [1, 3]: вміст кроцинів  $E_{1cm}^{1\%}$  440 нм становить 234 та 276 відповідно. Приблизно однаковий вміст основних компонентів можна пояснити близькими кліматичними умовами країн: Італія (Сардинія) має висоту над рівнем моря 58 м, на рівні села у Херсонській області, де вирощують шафран; середньорічна температура (16–20 °С) трохи вища, ніж в Україні (10–12 °С); кількість опадів (Сардинія 300–600 мм/рік, Україна 350–450 мм/рік) приблизно однакові. У разі порівняння даних вмісту пікрокроцину, шафраналу та кроцинів у шафрану з різних країн слід звертати увагу на різницю у температурі, вологості, світловому випромінюванні, висоті над рівнем моря та інших кліматичних умов за вирощування шафрану, що впливають на вміст БАР.

### **Висновок**

*Crocus sativus* є важливою лікарською та харчовою рослиною, що успішно культивується в Україні для харчових цілей і має важливе економічне значення. Проведено встановлення відповідності якості українського шафрану з різних областей України до ISO 3632. Досліджувані зразки врожаю 2018 р. відповідають міжнародним нормам та відносяться до категорії I. Важливим є те, що кроцини та шафраналь виявляють високу протиракову та антиоксидантну активність, тому вирощування у нашій країні сировини із стабільно високим вмістом БАР дає можливість використання шафрану не тільки у харчовій промисловості, але і робить його потенційно актуальною сировиною для фармацевтичної індустрії. Таким чином, подальші дослідження хімічного складу та фармакологічної активності крокусу посівного актуальні і вони продовжуються.

### **Список використаної літератури**

1. Chen N., Yang B. Research progress of chemical components and pharmacological effects of non-medicinal parts of *Crocus sativus* // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2018. – V. 43, N 14. – P. 2884–2891. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20180425.002>
2. Bayat M., Rahimi M., Ramezani M. Determining the most effective traits to improve saffron (*Crocus sativus* L.) yield // Physiol. Molecular Biol. of Plants. – 2016. – V. 22, N 1. – P. 153–161. <https://doi.org/10.1007/s12298-016-0347-1>
3. Lage M., Cantrell C. L. Quantification of saffron (*Crocus sativus* L.) metabolites crocins, picrocrocin and safranal for quality determination of the spice grown under different environmental Moroccan conditions // Scientia Horticulturae. – 2009. – V. 121. – P. 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2009.02.017>
4. Патент № 135685 Україна МПК (2019.1): A01C 14/00, A61K 8/9794, A61K 36/88, A01D 91/00. Спосіб культивування, збирання та зберігання шафрану / О. О. Михайленко, В. М. Ковальов, В. А. Георгіяни, О. М. Демченко, В. В. Шакало; власник НФаУ «Национальный фармацевтический университет»; Заявка № u201901401; Дата подання заявки – 11. 02. 2019; Опубл. 10.07.2019, Бюл. № 13. – 9 с.

5. Lambert A., Karra Y. Influence of soil composition and drying methods on chemical and physical quality evaluation of saffron // *Acta Horticulturae*. – 2017. – V. 1184. – P. 165–172. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2017.1184.24>
6. Caballero-Ortega H., Pereda-Miranda R., Abdullaev F. I. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources // *Food Chem.* – 2007. – V. 100. – P. 1126–1131. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.11.020>
7. European Pharmacopoeia 9.0 Ed., V. 1. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2014. – P. 1599.
8. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF). 2016. Ergänzungsbuch zum Arzneibuch, Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA), Govi-Verlag; 6000.
9. ISO 3632-1:2011. Spices – Saffron (*Crocus sativus* L.). Part 1: Specification (2 Ed.). Switzerland: International Organization for Standardization Genève, 2011. – 6 p.
10. ISO 3632-2:2010. Spices – Saffron (*Crocus sativus* L.). Part 2: Test methods (1 Ed.). Switzerland: International Organization for Standardization Genève, 2010. – 42 p.
11. Manzo A., Panseri S., Bertoni D., Giorgi A. Economic and qualitative traits of Italian Alps saffron // *J. Mountain Sci.* – 2015. – V. 12. – P. 1542–1550. <https://doi.org/10.1007/s11629-015-3448-3>

## References

1. Chen N., Yang B. Research progress of chemical components and pharmacological effects of non-medicinal parts of *Crocus sativus* // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2018. – V. 43, N 14. – P. 2884–2891. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20180425.002>
2. Bayat M., Rahimi M., Ramezani M. Determining the most effective traits to improve saffron (*Crocus sativus* L.) yield // *Physiol. Molecular Biol. of Plants*. – 2016. – V. 22, N 1. – P. 153–161. <https://doi.org/10.1007/s12298-016-0347-1>
3. Lage M., Cantrell C. L. Quantification of saffron (*Crocus sativus* L.) metabolites crocins, picrocrocin and safranal for quality determination of the spice grown under different environmental Moroccan conditions // *Scientia Horticulturae*. – 2009. – V. 121. – P. 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2009.02.017>
4. Patent № 135685 Ukraina MPK (2019.1): A01C 14/00, A61K 8/9794, A61K 36/88, A01D 91/00. Sposib kultyvuvannya, zbyrannia ta zberihannia shafranu / O. O. Mykhailenko, V. M. Kovalov, V. A. Heorhiants, O. M. Demchenko, V. V. Shakalo; vlasnyk NFaU «Natsyonalnyi farmatsevticheskyi unyversytet»; Zaiavka № u201901401; Data podannia zaiavky – 11. 02. 2019; Opubl. 10.07.2019, Biul. № 13. – 9 s.
5. Lambert A., Karra Y. Influence of soil composition and drying methods on chemical and physical quality evaluation of saffron // *Acta Horticulturae*. – 2017. – V. 1184. – P. 165–172. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2017.1184.24>
6. Caballero-Ortega H., Pereda-Miranda R., Abdullaev F. I. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources // *Food Chem.* – 2007. – V. 100. – P. 1126–1131. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.11.020>
7. European Pharmacopoeia 9.0 Ed., V. 1. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2014. – P. 1599.
8. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF). 2016. Ergänzungsbuch zum Arzneibuch, Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA), Govi-Verlag; 6000.
9. ISO 3632-1:2011. Spices – Saffron (*Crocus sativus* L.). Part 1: Specification (2 Ed.). Switzerland: International Organization for Standardization Genève, 2011. – 6 p.
10. ISO 3632-2:2010. Spices – Saffron (*Crocus sativus* L.). Part 2: Test methods (1 Ed.). Switzerland: International Organization for Standardization Genève, 2010. – 42 p.
11. Manzo A., Panseri S., Bertoni D., Giorgi A. Economic and qualitative traits of Italian Alps saffron // *J. Mountain Sci.* – 2015. – V. 12. – P. 1542–1550. <https://doi.org/10.1007/s11629-015-3448-3>

Надійшла до редакції 29 вересня 2019 р.

Прийнято до друку 26 жовтня 2019 р.

O. O. Михайленко (<https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ПРИЙМОЧОК КРОКУСУ ПОСІВНОГО (ШАФРАНУ) З УКРАЇНИ

**Ключові слова:** шафран, *Crocus sativus*, ISO 3632, пікрокроцин, кроцин, шафраналь, кількісне визначення

А Н О Т А Ц І Я

Шафран, найдорожча спеція у світі, походить із приймочок *Crocus sativus*. Шафран добре зростає в районах, які мають холодну зиму і тепле сухе літо, які позитивно впливають на якість отриманої сировини. Це пояснює інтерес до вирощування та виробництва шафрану в Україні. З 2015 р. у різних областях України розпочато широкомасштабне вирощування шафрану для харчових цілей. Методи вирощування, екологічні фактори різних регіонів відрізняються і безпосередньо впливають на склад та якість біоло-

гічно активних речовин сировини. Окрім того, відповідно до останніх фармакологічних досліджень, прийомки шафрану виявляють широкий спектр біологічної активності: протиракову, протизапальну, антидеабетичну, гіпотензивну, протисудомну та інші дії, які зумовлені складом біологічно активних речовин приймочок шафрану – кроцину, пікркроцину та шафраналу. Тому метою роботи було встановлення вмісту кроцину, шафраналу та пікркроцину у приймочках крокусу, який було вирощено у різних областях України, відповідно до вимог ISO 3632.

Для дослідження використовували прийомки шафрану (*Crocus sativus* L.), заготовлені у Херсонській, Запорізькій, Вінницькій, Одеській, Чернігівській областях України у жовтні 2018 р. та зразок комерційного шафрану з Італії (Migros Bio, 2018). Якість сировини встановлювали відповідно до норм ISO 3632 за показниками – втрата в масі під час висушування, зола загальна, вміст пікркроцину, кроцинів та шафраналу методом УФ-Вид-спектроскопії.

У зразках шафрану показник втрати маси під час висушування та золи загальної становили 6,7–9,2% до 4,3–6,4% відповідно. Вміст пікркроцину ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  257 нм) у приймочках шафрану варіював від 90 у Херсоні до 101 у зразку з Чернігова; вміст шафраналу ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  330 нм) становив від 34 для Чернігова до 42 у Херсонському зразку; вміст кроцинів ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  440 нм) – від 228 у Вінниці і до 262 у Запоріжжі. Одержані дані свідчать, що всі зразки українського шафрану відносяться до I категорії якості за класифікацією ISO. У комерційному зразку з Італії, який тестували, спостерігали високий вміст шафраналу ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  330 нм становив 59) та кроцину ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  440 нм становив 259). Різні значення між регіонами та комерційним зразком зазвичай зумовлені різними умовами навколишнього середовища та практиками вирощування.

*Crocus sativus* є важливою лікарською та харчовою рослиною, що успішно культивується в Україні. Проведено встановлення відповідності якості українського шафрану з різних областей України до ISO 3632. Досліджувані зразки врожаю 2018 р. відповідають міжнародним нормам та відносяться до категорії I. Важливим є те, що кроцини та шафраналь виявляють високу протиракову та антиоксидантну активність, тому вирощування у нашій країні сировини зі стабільно високим вмістом БАР дає можливість використання шафрану не тільки у харчовій промисловості, але і робить його потенційно актуальною сировиною для фармацевтичної індустрії. Дослідження надає вагому інформацію щодо якості та перспективності виробництва шафрану в Україні як харчової, так і фармакологічної сировини.

О. А. Михайленко (<https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

#### ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РЫЛЕЦ КРОКУСА ПОСЕВНОГО (ШАФРАНА) ИЗ УКРАИНЫ

**Ключевые слова:** шафран, *Crocus sativus*, ISO 3632, пикркроцин, кроцин, шафраналь, количественное определение

#### АННОТАЦИЯ

Шафран, самая дорогая специя в мире, происходит из рылец *Crocus sativus*. Шафран хорошо растет в районах, имеющих холодную зиму и теплое сухое лето, которые положительно влияют на качество полученного сырья. Это объясняет интерес к выращиванию и производству шафрана в Украине. С 2015 г. в разных областях Украины было начато широкомасштабное выращивание шафрана для пищевых целей. Методы выращивания, экологические факторы различных регионов отличаются и непосредственно влияют на состав и качество биологически активных веществ сырья. Кроме того, согласно последним фармакологическим исследованиям, рыльца шафрана проявляют широкий спектр биологической активности: противораковое, противовоспалительное, антидеабетическое, гипотензивное, противосудорожное действие и другие, обусловленные составом биологически активных веществ рылец шафрана – кроцина, пикркроцина и шафранала. Поэтому целью работы было установление содержания кроцина, шафранала и пикркроцина в рыльцах крокуса, который был выращен в различных областях Украины, в соответствии с требованиями ISO 3632.

Для исследования использовали рыльца шафрана (*Crocus sativus* L.), заготовленные в Херсонской, Запорожской, Винницкой, Одесской, Черниговской областях Украины в октябре 2018 г. и образец коммерческого шафрана из Италии (Migros Bio, 2018). Качество сырья устанавливали в соответствии с нормами ISO 3632 по показателям – потеря в массе при высушивании, зола общая, содержание пикркроцина, кроцина и шафранала методом УФ-Vis спектроскопии.

В образцах шафрана показатель потери массы при высушивании и зола общей составляли 6,7–9,2% и 4,3–6,4% соответственно. Содержание пикркроцина ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  257 нм) в рыльцах шафрана варьировало от 90 в Херсоне до 101 в образце из Чернігова; содержание шафранала ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  330 нм) составило 34 для Чернігова и 42 в Херсонском образце; содержание кроцина ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  440 нм) – от 228 в Вінниці и до 262 в Запоріжжє. Полученные данные показали, что все образцы украинского шафрана относятся к I категории качества по классификации ISO. В коммерческом образце из Италии, который тестировали, наблюдали высокое содержание шафранала ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  330 нм составлял 59) и кроцина ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  440 нм составлял 259). Различные значения между регионами и коммерческим образцом обычно обусловлены различными условиями окружающей среды и практиками выращивания.

*Crocus sativus* является важным лекарственным и пищевым растением, которое успешно культивируется в Украине. Проведено установление соответствия качества украинского шафрана из разных об-

ластей Украины ISO 3632. Исследуемые образцы урожая 2018 г. соответствуют международным нормам и относятся к категории I. Важно то, что кроцин и шафраналь проявляют высокую противораковую и антиоксидантную активность, поэтому выращивание в нашей стране сырья со стабильно высоким содержанием БАВ дает возможность использования шафрана не только в пищевой промышленности, но и делает его потенциально актуальным сырьем для фармацевтической индустрии. Исследование предоставляет важную информацию о качестве и перспективности производства шафрана в Украине в качестве как пищевого, так и фармакологического сырья.

О. О. Mykhailenko (<https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS OF CROCUS SATIVUS STIGMAS (SAFFRON) FROM UKRAINE

**Key words:** saffron, *Crocus sativus*, ISO 3632, picrocrocin, crocin, safranal, quantitative determination

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

Saffron, the most expensive spice in the world, comes from the *Crocus sativus* stigmas. Saffron grows well in the areas with the cold winters and warm dry summers, which have a positive effect on the quality of the raw material obtained. This explains the interest in saffron cultivation and production in Ukraine. Since 2015, large-scale saffron cultivation for food purposes has been started in various regions of Ukraine. Cultivation methods, environmental factors of different regions differ and directly affect on the composition and quality of biologically active compounds of raw materials. In addition, according to recent pharmacological studies, saffron stigma exhibit a wide range of biological activity: anticancer, anti-inflammatory, antidiabetic, antihypertensive, anticonvulsant and other actions that are caused by the composition of biologically active compounds of the saffron stigmas – crocin, picrocrocin and safranal. Therefore, the aim of the work was to establish the content of crocin, safranal and picrocrocin in *Crocus* stigmas grown in different regions of Ukraine in accordance with the requirements of ISO 3632.

For research, we used saffron stigmas (*Crocus sativus* L.) harvested in Kherson, Zaporizhia, Vinnytsia, Odessa, Chernihiv regions in Ukraine in October 2018 and the sample of commercial saffron from Italy (Migros Bio, 2018). The quality of the raw material was established in accordance with ISO 3632 according to the indicators: weight loss of drying, ash total, content of picrocrocin, crocin and safranal by UV-Vis spectroscopy.

In the saffron samples the weight loss of during and the ash total ranged from 6.7–9.2% to 4.3–6.4%, respectively. The content of picrocrocin ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  257 nm) in saffron samples ranged from 90 in Kherson and up to 101 in the Chernihiv sample; safranal content ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  330 nm) ranged from 34 for Chernihiv to 42 in the Kherson sample; crocin content ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  440 nm) of 228 in Vinnitsa and up to 262 in Zaporozhye. The obtained data showed that all samples of Ukrainian saffron belong to the first quality category according to ISO classification. In the commercial sample from Italy, the test showed a high content of safranal ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  330 nm was 59) and crocin ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  440 nm was 259). Different values between regions and a commercial sample are usually due to different environmental conditions and cultivation practices.

*Crocus sativus* is an important medicinal and food plant that has been successfully cultivated in Ukraine for food purposes and is of great economic importance. The quality of Ukrainian saffron from different regions has been determined to ISO 3632. The 2018 crop samples are in compliance with international standards and are of category I. It is important that crocin and safranal exhibit high anticancer and antioxidant activity, so growing in our country stable high content of BACs, makes it possible to use saffron not only in the food industry, but also makes it a potentially relevant raw material for the pharmaceutical industry. This study provides significant information on the quality and prospects of saffron production in Ukraine, as both the food and pharmacological raw materials.

*Електронна адреса для листування з автором: [Mykhailenko.farm@gmail.com](mailto:Mykhailenko.farm@gmail.com)*

*(Михайленко О. О.)*

Н. М. КОНОНЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>), д-р мед. наук, проф.,

М. Т. МІРЗАЛІЄВ (<https://orcid.org/0000-0001-9600-7693>),

В. В. ЧІКІТКІНА (<https://orcid.org/0000-0002-8277-0388>), канд. біол. наук, доцент

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## **ВПЛИВ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ НА МІСЦЕВИЙ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ПРОТЕЇНАЗ-ІНГІБІТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА**

**Ключові слова:** виразкова хвороба, спирто-преднізолонова виразка, сухий екстракт капусти городньої, еластазоподібна, трипсиноподібна активність шлункового соку, кислотостабільні інгібітори

N. N. KONONENKO (<https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>),

M. T. MIRZALIEV (<https://orcid.org/0000-0001-9600-7693>),

V. V. CHIKITKINA (<https://orcid.org/0000-0002-8277-0388>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## **THE EFFECT OF DRY EXTRACT OF CABBAGE GARDEN ON THE LOCAL NON-SPECIFIC PROTEINASE-INHIBITORY POTENTIAL OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH ON THE MODEL OF ACUTE GASTRIC ULCER**

**Key words:** peptic ulcer, alcohol-prednisolone ulcer, dry cabbage extract, elastase-like, trypsin-like activity of gastric juice, acid-stable inhibitors

Виразкова хвороба (ВХ) залишається однією із важливих проблем сучасної медицини. На неї страждають 6,0–10,0% населення розвинених країн, а смертність коливається від 6 до 9,7 на 100 тис. населення. Для України характерною є висока захворюваність та частота рецидивування (20–25%) порівняно з європейськими країнами. Щорічно вперше ВХ діагностується у 70 тис. осіб, при цьому кожен другий лікується в стаціонарі. Зростає кількість пацієнтів, в тому числі працездатного віку, які потребують профілактики, медичної допомоги, реабілітації в амбулаторно-поліклінічних, стаціонарних та позалікарняних умовах [1]. Ситуація ускладнюється з огляду на те, що за даними ВООЗ 50% хворих не виконують рекомендації лікаря, 70% роблять це свідомо, 60% не можуть вчасно їх дотримуватися, при тому, що у 58% випадків контроль з боку медичного персоналу відсутній [2]. За таких умов недостатньою є ефективність надання медичної допомоги – лише 20% пацієнтів із ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки охоплені медичними послугами комплексно, у 8% – досягається клінічний ефект [3].

Щодо факторів ризику розвитку ВХ відмічають такі: чоловіча стать (4:1); генетична схильність – успадковується збільшена кількість обкладових клітин у залозах шлунка (продукування надмірної кількості хлористоводневої кислоти), високий вміст пепсиногену I, II, гастрину, підвищена чутливість обкладових клітин до гастрину, наявність 0 (I) групи крові, Rh+, HLA-антигени B15, B5, B35; зменшення активності  $\alpha$ 1-антитрипсину,  $\alpha$ 2-макроглобуліну; дефіцит шлункового слизу (фукоглікопротеїнів); дефіцит секреторного IgA; інфікування *Helicobacter pylori*; розлади моторики гастродуоденальної зони (підвищений тонус *n. vagus* (ваготонія)); паління; психоемоційні стресові стани; зловживання екстрактивними стравами, гострою, кислою, пряною, грубою, гарячою, холодною їжею, кавою, алкогольними напоями; порушення режиму харчування (тривалі перерви між вживанням їжі); вживання медикаментозних засобів – нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикостероїдів, резерпіну. Вважають, що регулярне вживання НПЗП (приймання 3 і більше доз НПЗП на тиждень протягом одного місяця) може відігравати вирішальну роль у виникненні близько 4–5% дуоденальних і до 30% шлункових виразок [4].

© Колектив авторів, 2019

Хоча інфікування *Helicobacter pylori* відіграє загальноновизнану роль в ульцерогенезі, виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ВХДПК) є складним багатофакторним за патогенезом гастроентерологічним захворюванням.

Порушення рівноваги між агресивними властивостями шлункового соку (соляна кислота, пепсин) і захисними можливостями слизової оболонки шлунка і ДПК (утворення слизу та бікарбонатів, нормальний вміст простагландинів у стінці слизової оболонки, активні регенераторні процеси та адекватне кровопостачання слизової оболонки, імунний захист) відіграють основну роль у патогенезі ВХ [4]. У розвитку неспецифічного запалення беруть участь також гуморальні й клітинні механізми, одним із ключових компонентів яких є нейтрофільні гранулоцити, що містять значну кількість лізосомальних протеїназ, що мають деструктивний потенціал. Активація протеїназ визначає патогенез запального процесу, в тому числі в слизовій оболонці шлунка (СОШ), а їхня взаємодія з інгібіторами протеїназ визначає ступінь протеолітичної агресії в плані розвитку деструктивних змін у тканинах, які вони ушкоджують [5].

У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі хімії природних сполук отримано сухий екстракт капусти городньої (СЕКГ), до складу якого входять вітаміни С, Р, В1, В2, В6, К, D, каротин, ретинол, тіамін, феноли, біофлавоноїди, ферменти, мінеральні солі, мікроелементи, лізоцим, глікобрассидін, неоглікобрассидін, амінокислоти, гормональні речовини, фітонциди та доведено його гастропротекторні властивості (Н. М. Кононенко, 2019).

Тому метою нашого дослідження було вивчення впливу СЕКГ на компоненти протеїназ-інгібіторної системи за експериментальної виразки шлунка.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Експерименти виконано на 40 нелінійних щурах різної статі масою 180–220 г, вирощених у розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами.

Під час роботи з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21. 02. 2006 р.

Вплив СЕКГ на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка (СОШ) вивчали на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки [6]. Тварин упродовж 24 год витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного часу щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон із розрахунку 20 мг/кг і етиловий спирт 80%-й у дозі 0,6 мл/100 г маси тіла тварини. Преднізолон попередньо розчиняли в алкоголі. З другої доби експерименту почали введення СЕКГ внутрішньошлунково один раз на добу в дозі 50 мг/кг упродовж 7 діб. Евтаназію проводили на 8 добу, брали змиви зі шлунку та кишок, біоптати СОШ зі стравохідного та фундального відділів та тонкої кишки.

Експерименти виконували на 6-и групах лабораторних тварин (по 8 щурів у кожній групі): 1-ша – інтактний контроль (ІК); 2-га – контрольна патологія (КП) (щури з експериментальним виразковим ураженням шлунка, спричиненим сумісним введенням преднізолону та етилового алкоголю); 3-тя – щури з гострими виразками, яким 1 раз на добу вводили СЕКГ внутрішньошлунково у дозі 50 мг/кг; 4-та – щури з виразковими ураженнями шлунка, яким внутрішньошлунково вводили препарат

порівняння – альтан (альтан, таблетки, 10 мг, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 1,0 мг/кг 1 раз на добу; 5-та – щури з виразками, яким внутрішньошлунково вводили препарат порівняння – омепразол (Losec® (омепразол), 20 мг, капсули, AstraZeneca GmbH., Німеччина) у дозі 2,5 мг/кг 1 раз на добу; 6-та – щури з гострими виразками, яким сумісно вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг та омепразол у дозі 2,5 мг/кг.

Вимір еластазоподібної активності (ЕПА) біологічного матеріалу здійснювали за гідролізом синтетичного субстрату N-t-ВОС-аланіл-р-нітрофенілового ефіру [7]. Трипсиноподібну активність (ТПА) біологічного матеріалу вимірювали спектрофотометричним методом [7]. Визначення антитриптичної активності (АТА) шлункового соку робили за його здатністю гальмувати гідроліз бензоіл-аргініну-*h*-нітроаніліну трипсином. Для визначення кислотостабільних інгібіторів (КСІ) попередньо осаджували кислотостабільні білки [7]. Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням *t*-критерію Ст'юдента.

### Результати дослідження та обговорення

Під час вивчення місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу шлунка тварин КП було встановлено, що в шлунковому змиві підвищувався рівень ТПА та ЕПА в 2,4 та 2,6 раза відповідно порівняно з ІК (табл. 1, 2). Одночасно спостерігали зниження КСІ шлункового змиву в 2 рази стосовно контролю (табл. 3).

У супернатанті стравохідного відділу СОШ щурів із виразками шлунка ми спостерігали збільшення ТПА і ЕПА в 1,7 та 2,5 раза відповідно та зниження рівня КСІ в 2,8 раза порівняно з ІК (табл. 1–3). Дослідження в супернатанті фундального відділу СОШ при виразці показало збільшення ТПА та ЕПА в 2 і 2,1 раза відповідно порівняно з інтактною групою (табл. 1, 2). Активність КСІ супернатанта фундального відділу СОШ при виразці знизилася в 4,6 раза стосовно ІК (табл. 3).

У кишковому змиві дослідних тварин відзначали зростання ТПА та ЕПА в 1,7 і 1,2 раза відповідно порівняно з ІК (табл. 1, 2). Відбулося зниження рівня КСІ кишкового змиву в 2,8 раза (табл. 3). У супернатанті слизової оболонки тонкої кишки ТПА та ЕПА збільшилися в 1,4 та 1,3 раза відповідно порівняно з ІК (табл. 1, 2). Рівень КСІ знизився в 1,5 раза у супернатанті слизової оболонки тонкої кишки порівняно з інтактними щурами (табл. 3).

Т а б л и ц я 1

**Вплив сухого екстракту капусти городньої на еластазоподібну активність шлункового соку за експериментальної гастральної виразки у щурів ( $X \pm S_x$ ,  $n = 8$ )**

Групи/ Відділи ШКТ	Еластазоподібна активність шлункового соку (нМ/мг·хв)				
	шлунковий змив	супернатант стравохідного відділу СОШ	супернатант фундального відділу СОШ	змив тонкої кишки	супернатант СО тонкої кишки
ІК	35,3 ± 2,1	30,7 ± 1,8	99,7 ± 3,6	102,8 ± 4,0	175,5 ± 3,8
КП	91,0 ± 1,8*	78,0 ± 1,5*	207,0 ± 2,1*	128,0 ± 2,0*	231,0 ± 1,8*
КП + СЕКГ	44,6 ± 1,3**/**#	34,5 ± 0,3**/**#	116,2 ± 2,0**/**#	111,2 ± 1,8**/**#	200,4 ± 2,1**/**#
КП + альтан	58,9 ± 1,7**/**	43,6 ± 0,2**/**	121,3 ± 0,7**/**	116,2 ± 0,7**/**	208,7 ± 1,8**/**
КП + омепразол	39,5 ± 1,1**/**#	32,1 ± 0,5**/**#	105,8 ± 2,1**/**#	109,1 ± 1,3**/**#	191,2 ± 1,9**/**#
КП + СЕКГ + омепразол	36,8 ± 2,1**/**&	31,2 ± 0,8**/**&	100,3 ± 2,1**/**&	103,3 ± 1,5**/**&	180,7 ± 2,1**/**&

П р и м і т к и: 1. \* –  $p < 0,05$  відносно групи інтактного контролю; 2. \*\* –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології; 3. # –  $p < 0,05$  відносно групи альтану; 4. & –  $p < 0,05$  достовірність СЕКГ+омепразол відносно групи СЕКГ.

**Вплив сухого екстракту капусти городньої на трипсиноподібну активність шлункового соку за експериментальної гастральної виразки у щурів ( $X \pm S_x, n = 8$ )**

Групи/ Відділи ШКТ	Трипсиноподібна активність шлункового соку (нМ/мг·хв)				
	шлунковий змив	супернатант стравохідного відділу СОШ	супернатант фундального відділу СОШ	змив тонкої кишки	супернатант слизової оболонки тонкої кишки
ІК	28,9 ± 1,5	5,4 ± 0,3	25,3 ± 1,3	25,3 ± 1,0	29,1 ± 0,5
КП	70,0 ± 1,3*	9,1 ± 0,9*	51,0 ± 1,6*	42 ± 1,2*	40,0 ± 1,0*
КП + СЕКГ	34,5 ± 0,8**/#	6,0 ± 0,2**	28,1 ± 1,4**/#	29,6 ± 0,8**/**	33,5 ± 0,6**/#
КП + альтан	51,3 ± 2,3**/**	6,5 ± 0,3**/**	34,6 ± 0,9**/**	30,4 ± 0,5**/**	34,2 ± 0,5**/**
КП + омепразол	31,2 ± 0,7**/#	5,7 ± 0,3**	26,9 ± 1,6**/#	27,8 ± 0,6**/#	32,0 ± 0,4**/#
КП + СЕКГ + омепразол	29,8 ± 1,5**/#/⊗	5,9 ± 0,2**	25,9 ± 0,4**/#	26,4 ± 0,4**/#/⊗	30,8 ± 0,3**/#/⊗

П р и м і т к и: 1. \* –  $p < 0,05$  відносно групи інтактного контролю; 2. \*\* –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології; 3. # –  $p < 0,05$  відносно групи альтану; 4. ⊗ –  $p < 0,05$  достовірність СЕКГ+омепразол відносно групи СЕКГ.

Отже, за умови експериментальної спирто-преднізолонової виразки шлунка у механізмі пошкодження СО бере участь місцева неспецифічна протеїназно-інгібіторна система, що відповідає результатам клінічних досліджень [8].

**Вплив сухого екстракту капусти городньої на рівень кислотостабільних інгібіторів за експериментальної гастральної виразки у щурів ( $X \pm S_x, n = 8$ )**

Групи/ Відділи ШКТ	Кислотостабільні інгібітори (мО/мг)				
	шлунковий змив	супернатант стравохідного відділу СОШ	супернатант фундального відділу СОШ	змив тонкої кишки	супернатант слизової оболонки тонкої кишки
ІК	9,1 ± 1,2	16,7 ± 1,0	21,1 ± 0,6	13,9 ± 0,7	27,6 ± 0,4
КП	4,6 ± 0,6*	5,9 ± 0,3*	4,6 ± 0,8*	5,0 ± 0,6*	18,0 ± 0,2*
КП + СЕКГ	7,6 ± 0,2**/#	14,3 ± 0,4**/#	16,8 ± 0,6**/**	10,6 ± 0,5**/#	23,6 ± 0,3**/**
КП + альтан	6,2 ± 0,3**/**	13,2 ± 0,3**/**	12,7 ± 0,4**	8,0 ± 0,3**/**	21,8 ± 0,3**/**
КП + омепразол	8,7 ± 0,2**/#	15,9 ± 0,5**/#	19,1 ± 0,4**/**	12,1 ± 0,4**/#	25,0 ± 0,6**/**
КП + СЕКГ+омепразол	8,9 ± 1,2**/#	17,1 ± 0,9**/#/⊗	20,6 ± 0,5**/**/⊗	14,5 ± 0,2**/#/⊗	26,4 ± 0,2**/**/⊗

П р и м і т к и: 1. \* –  $p < 0,05$  відносно групи інтактного контролю; 2. \*\* –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології; 3. # –  $p < 0,05$  відносно групи альтану; 4. ⊗ –  $p < 0,05$  достовірність СЕКГ+омепразол відносно до групи СЕКГ.

Вивчаючи місцевий неспецифічний протеїназно-інгібіторний потенціал шлунка тварин із виразкою шлунка, яких лікували СЕКГ, спостерігали в шлунковому змиві зниження ТПА та ЕПА в 2 рази стосовно виразкової патології, водночас як рівень КСІ підвищився в 1,6 раза (табл. 1–3).

Рівень ТПА та ЕПА в супернатанті фундального відділу знизився в 1,8 раза порівняно з виразкою шлунка. Вміст КСІ у супернатанті фундального відділу підвищився в 3,6 раза. У кишковому змиві ТПА та ЕПА знизилися в 1,4 та 1,1 раза порівняно з патологією, а рівень КСІ збільшився в 2,1 раза.

Щодо супернатанта слизової оболонки тонкої кишки, рівень ТПА та ЕПА знизився в 1,2 раза, вміст КСІ підвищився в 1,3 раза (табл. 1–3). Отримані дані свідчи-



ли про згасання запального процесу в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки за умови застосування СЕКГ.

У щурів із виразкою шлунка, яким вводили препарат порівняння альтан, позитивні зміни щодо активності протеїназно-інгібіторної системи були менш вираженими. У шлунковому змиві спостерігали зниження ТПА та ЕПА в 1,4 та 1,5 раза відповідно, а рівень КСІ підвищився в 1,3 раза (табл. 1–3). При дослідженні супернатанта стравохідного відділу СОШ встановлено зменшення рівня ТПА та ЕПА порівняно з контрольною патологією в 1,4 та 1,8 раза відповідно, водночас як рівень КСІ підвищився в 2,2 раза (табл. 1–3). Рівень ТПА та ЕПА в супернатанті фундального відділу знизився в 1,5 та 1,7 раза відповідно порівняно з виразкою шлунка (табл. 1, 2).

Вміст КСІ у супернатанті фундального відділу підвищився в 2,8 раза. У кишковому змиві ТПА та ЕПА знизилися в 1,4 та 1,1 раза порівняно з патологією, а рівень КСІ збільшився в 1,6 раза (табл. 1–3). При дослідженні супернатанту слизової оболонки тонкої кишки, рівень ТПА та ЕПА знизилися в 1,2 та 1,1 раза відповідно, вміст КСІ підвищився в 1,2 раза (табл. 1–3).

При лікуванні гострого виразкового ушкодження шлунку омепразолом у шлунковому змиві спостерігали зниження ЕПА та ТПА в 2,3 та 2,2 раза відповідно, а рівень КСІ підвищився в 1,9 раза (табл. 1–3). При дослідженні супернатанту стравохідного відділу СОШ встановлено зменшення рівня ЕПА та ТПА порівняно з контрольною патологією в 2,4 та 1,6 раза відповідно, водночас як рівень КСІ підвищився в 2,7 раза (табл. 1–3). Рівень ЕПА та ТПА в супернатанті фундального відділу знизився в 1,9 раза порівняно з виразкою шлунка. Вміст КСІ у супернатанті фундального відділу підвищився в 4,1 раза. У кишковому змиві ЕПА та ТПА знизилися в 1,2 та 1,5 раза порівняно з патологією, а рівень КСІ збільшився в 2,4 раза. При дослідженні супернатанта слизової оболонки тонкої кишки, рівень ЕПА та ТПА знизилися в 1,2 раза, вміст КСІ підвищився в 1,4 раза (табл. 1–3).

При лікуванні гострого виразкового ураження шлунка комбінацією СЕКГ з омепразолом у всіх досліджуваних відділах ШКТ рівень трипсиноподібної та еластазоподібної активності вірогідно не відрізнявся від показників ІК, водночас як активність кислотостабільних інгібіторів підвищилася та дорівнювала відповідним показникам інтактних щурів (табл. 1–3).

Порівняльний аналіз показав суттєві переваги лікування СЕКГ з омепразолом відносно СЕКГ за здатністю знижувати активність неспецифічних протеїназ та підвищувати рівень активності КСІ майже в усіх досліджених відділах шлунково-кишкового тракту. Одержані результати свідчать, можливо, на користь потенціювання противиразкового ефекту за умови комбінованого застосування СЕКГ з антисекреторним засобом омепразолом.

Таким чином, за гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка спостерігали підвищення рівня трипсиноподібної і еластазоподібної активності шлункового соку, а активність кислотостабільних інгібіторів, які в нормі пригнічують ферментативну активність протеїназ, знижувалася. Це свідчило про участь неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у механізмах деструкції слизової оболонки шлунка і патогенетичну значимість їх активації у разі цього патологічного стану. СЕКГ нормалізував рівень активності неспецифічних протеїназ та кислотостабільних інгібіторів.

## **В и с н о в к и**

1. Моделювання гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів супроводжується активацією системи гідролізу, що проявляється збільшенням трипсиноподібних і еластазоподібних протеїназ і зниженням місцевого антипротеїназного потенціалу гастродуоденальної зони.

2. Введення сухого екстракту капусти городньої щурам з експериментальною ви-

разкою шлунка призводило до зниження активності місцевих неспецифічних протеолітичних ферментів та активації інгібіторів протеїназ слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що перевищувало активність альтану.

3. Під впливом комбінованого застосування сухого екстракту капусти городньої та омепразолу спостерігали повну нормалізацію стану місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу гастродуоденальної зони, що, ймовірно, свідчить про потенціювання протизразкового ефекту.

#### Список використаної літератури

1. Кізлова Н. М., Комар О. М., Трилевич О. Д. Вплив факторів ризику у хворих із виразковою хворобою на тривалість і кратність лікування у жителів Вінницької області // Scientific J. «ScienceRise: Medical Science». - 2018. - № 3 (23). - С. 23–26. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.127559>

2. Калинина А. М., Гомова Т. А., Кушунина Д. В. и др. Профилактическая активность пациентов поликлиник как важный фактор эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения: региональный опыт // Профилактическая медицина. - 2015. - № 2. - С. 4-10. <https://doi.org/10.17116/profmed20151824-10>

3. Очередыко О. М., Кізлова Н. М. Медико-соціальне обґрунтування програми реабілітації хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – Вип. 3. – С. 168–172.

4. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 480 с.

5. Калініченко Ю. А., Бобришева І. В., Бобришева А. О. Особливості змін слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту щурів при експериментальному стресовому ураженні // Вісн. проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 1 (91). – С. 128–131.

6. Яковлева Л. В., Оболенцева Г. В., Брюзгінова Л. П. Експериментальне вивчення нових протизразкових препаратів / Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 321–333.

7. Кубишкін А. В., Харченко В. З., Семенець П. Ф. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах. – К.: Ексмед, 2010. – 28 с.

8. Анисимова Л. В. Значення місцевих неспецифічних протеолітичних механізмів у розвитку виразкових уражень шлунково-кишкового тракту. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.03.04 / Дон. нац. мед. ун-т ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2008. – 18 с.

#### References

1. Kizlova N. M., Komar O. M., Trylevych O. D. Vplyv faktoriv ryzyku u khvorykh iz vyrazkovoioi khvoroboiu na tryvalist i kratnist likuvannia u zhyteliv Vinnytskoi oblasti // Scientific J. «ScienceRise: Medical Science». - 2018. - № 3 (23). - S. 23–26. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.127559>

2. Kalynyna A. M., Homova T. A., Kushunyna D. V. y dr. Profylaktycheskaia aktyvnost patsyentov polyklynk kak vazhnyi faktor efektyvnosti dyspanseryzatsyy u dyspansernoho nabliudeniya: rehyonalni opyt // Profylaktycheskaia medytsyna. - 2015. - № 2. - S. 4–10. <https://doi.org/10.17116/profmed20151824-10>

3. Ocheredko O. M., Kizlova N. M. Medyko-sotsialne obgruntuвання prohramy reabilitatsii khvorykh z vyrazkovoioi khvoroboiu shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky // Eksperymentalna i klin. medytsyna. – 2015. – Vyp. 3. – S. 168–172.

4. Nastroenterolohiya. Natsyonalnoe rukovodstvo. Kratkoe yzdanye / Pod red. V. T. Yvashkyna, T. L. Lapynoi. – M.: НЕОТАР-Медиа, 2015. – 480 с.

5. Kalinichenko Yu. A., Bobrysheva I. V., Bobrysheva A. O. Osoblyvosti zmin slyzovoi obolonky verkhnikh viddiliv shlunkovo-kyshkovoho traktu shchuriv pry eksperymentalnomu stresovomu urazheni // Visn. problem biolohii i medytsyny. – 2012. – Vyp. 1 (91). – S. 128–131.

6. Iakovlieva L. V., Obolentseva H. V., Briuzghinova L. P. Eksperymentalne vyvchennia novykh protyvyrazkovykh preparativ / Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Metod. rek. / Za red. chl.-kor. AMN Ukrainy O. V. Stefanova. – K.: Avitsena, 2001. – S. 321–333.

7. Kubyshkin A. V., Kharchenko V. Z., Semenets P. F. Metody vyznachennia aktyvnosti nespetsyfychnykh proteinaz ta yikh inhibitoriv u syrovatski krovi i biolohichnykh ridynakh. – K.: Eksmed, 2010. – 28 s.

8. Anysymova L. V. Znachennia mistsevykh nespetsyfychnykh proteolitychnykh mekhanizmiv u rozvytku vyrazkovykh urazhen shlunkovo-kyshkovoho traktu. Avtoref. dys. ... kand. med. nauk.: 14.03.04 / Don. nats. med. un-t im. M. Horkoho MOZ Ukrainy, Donetsk, 2008. – 18 s.

Надійшла до редакції 2 вересня 2019 р.  
Прийнято до друку 18 вересня 2019 р.

Н. М. Кононенко (<https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>),  
М. Т. Мірзалієв (<https://orcid.org/0000-0001-9600-7693>),  
В. В. Чікіткіна (<https://orcid.org/0000-0002-8277-0388>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

#### ВПЛИВ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ НА МІСЦЕВИЙ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ПРОТЕІНАЗ-ІНГІБІТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА

**Ключові слова:** виразкова хвороба, спирто-преднізолонова виразка, сухий екстракт капусти городньої, еластазоподібна, трипсиноподібна активність шлункового соку, кислотостабільні інгібітори

А Н О Т А Ц І Я

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є складним багатofакторним за патогенезом гастроентерологічним захворюванням. Одним із ключових компонентів неспецифічного запалення за виразкової хвороби є активація протеїназ у слизовій оболонці шлунка та їхня взаємодія з інгібіторами протеїназ, що визначає ступінь протеолітичної агресії в плані розвитку деструктивних змін у тканинах, які вони ушкоджують.

Метою роботи стало вивчення впливу сухого екстракту капусти городньої на компоненти протеїназ-інгібіторної системи за експериментальної виразки шлунка.

Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка вивчали на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки. Сухий екстракт капусти городньої в умовнотерапевтичній дозі 50 мг/кг і препарати порівняння омепразол та альтан вводили з другої доби експерименту внутрішньошлунково один раз на добу упродовж 7 діб. На 8 добу визначали еластазоподібну, трипсиноподібну активність та кислотостабільні інгібітори у змивах зі шлунку та кишок, біоптатах слизової оболонки шлунка зі стравохідного та фундального відділів та тонкої кишки.

Встановлено, що за умови експериментальної спирто-преднізолонової виразки шлунка у механізмі пошкодження слизової оболонки бере участь місцева неспецифічна протеїназно-інгібіторна система, яка характеризується підвищенням рівня трипсиноподібної і еластазоподібної активності шлункового соку та зниженням активності кислотостабільних інгібіторів, які в нормі пригнічують ферментативну активність протеїназ. За здатністю пригнічувати еластазо- та трипсиноподібну активність та підвищувати активність кислотостабільних інгібіторів сухий екстракт капусти городньої в умовнотерапевтичній дозі 50 мг/кг достовірно перевершував фітопрепарат порівняння альтан та не поступався омепразолу. Найвиразніший ефект нормалізації активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів виявлено за умови застосування комбінації сухого екстракту капусти городньої з омепразолом. Одержані дані свідчать про те, що одним із механізмів противиразкової дії сухого екстракту капусти городньої є його вплив на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка.

На моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка сухий екстракт капусти городньої призводив до зниження активності місцевих неспецифічних протеолітичних ферментів та активації інгібіторів протеїназ слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що перевищувало активність альтану. Під впливом комбінованого застосування сухого екстракту капусти городньої та омепразолу спостерігали повну нормалізацію стану місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу гастродуоденальної зони.

Н. Н. Кононенко (<https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>),  
М. Т. Мирзалиев (<https://orcid.org/0000-0001-9600-7693>),  
В. В. Чикиткина (<https://orcid.org/0000-0002-8277-0388>)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА КАПУСТЫ ОГОРОДНОЙ НА МЕСТНЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПРОТЕИНАЗ-ИНГИБИТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, спирто-преднизолоновая язва, сухой экстракт капусты огородной, еластазоподобная, трипсиноподобная активность, кислотостабильные ингибиторы

А Н Н О Т А Ц И Я

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является сложным многофакторным по патогенезу гастроэнтерологическим заболеванием. Одним из ключевых компонентов неспецифического воспаления при язвенной болезни является активация протеиназ в слизистой оболочке желудка и их взаимодействие с ингибиторами протеиназ, что определяет степень протеолитической агрессии в плане развития деструктивных изменений в тканях, которые они повреждают.

Целью работы было изучение влияния сухого экстракта капусты огородной на компоненты протеиназ-ингибиторной системы при экспериментальной язве желудка.

Влияние сухого экстракта капусты огородной на местный неспецифический протеиназ-ингибиторный потенциал слизистой оболочки желудка изучали на модели острой спирто-преднизолоновой язвы. Сухой экстракт капусты огородной в условнотерапевтической дозе 50 мг/кг и препараты сравнения омепразол и альтан вводили со вторых суток эксперимента внутривнутрижелудочно один раз в

сутки в течение 7 суток. На 8 сутки определяли эластазоподобную, трипсиноподобную активность и кислотостабильные ингибиторы в смывах из желудка и кишечника, биоптатах слизистой оболочки желудка с пищевого и фундального отделов и тонкой кишки.

Установлено, что при экспериментальной спирто-преднизолоновой язве желудка в механизме повреждения слизистой оболочки участвует местная неспецифическая протеиназно-ингибиторная система, которая характеризуется повышением уровня трипсиноподобной и эластазоподобной активности желудочного сока и снижением активности кислотостабильных ингибиторов, которые в норме подавляют ферментативную активность протеиназ. По способности подавлять эластазо- и трипсиноподобную активность и повышать активность кислотостабильных ингибиторов сухой экстракт капусты огородной в условнотерапевтической дозе 50 мг/кг достоверно превосходил фитопрепарат сравнения альтан и не уступал омепразолу. Наиболее выраженный эффект нормализации активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов обнаружен при условии применения комбинации сухого экстракта капусты огородной с омепразолом. Полученные данные свидетельствуют о том, что одним из механизмов противоязвенного действия сухого экстракта капусты огородной является его влияние на местный неспецифический протеиназ-ингибиторный потенциал слизистой оболочки желудка.

На модели острой спирто-преднизолоновой язвы желудка сухой экстракт капусты огородной вызывал снижение активности местных неспецифических протеолитических ферментов и активацию ингибиторов протеиназ слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, превышая активность альтана. Под влиянием комбинированного применения сухого экстракта капусты огородной и омепразола наблюдали полную нормализацию состояния местного неспецифического протеиназ-ингибиторного потенциала гастродуоденальной зоны.

N. N. Kononenko (<https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>),

M. T. Mirzaliev (<https://orcid.org/0000-0001-9600-7693>),

V. V. Chikitkina (<https://orcid.org/0000-0002-8277-0388>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### THE EFFECT OF DRY EXTRACT OF CABBAGE GARDEN ON THE LOCAL NON-SPECIFIC PROTEINASE-INHIBITORY POTENTIAL OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH ON THE MODEL OF ACUTE GASTRIC ULCER

**Key words:** peptic ulcer, alcohol-prednisolone ulcer, dry cabbage extract, elastase-like, trypsin-like activity of gastric juice, acid-stable inhibitors

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

Peptic ulcer of the stomach and duodenum is a complex gastroenterological disease multifactorial in pathogenesis. One of the key components of non-specific inflammation in peptic ulcer disease is the activation of proteinases in the gastric mucosa and their interaction with proteinase inhibitors, which determines the degree of proteolytic aggression in terms of the development of destructive changes in the tissues that they damage.

The aim of the work was to study the effect of dry extract of cabbage garden on the components of the proteinase-inhibitor system in experimental gastric ulcer.

The effect of dry extract of cabbage garden on the local non-specific proteinase-inhibitory potential of the gastric mucosa was studied on the model of acute alcohol-prednisolone ulcers. Dry extract of cabbage garden at a dose of 50 mg/kg and comparison drugs – omeprazole and altan were administered intragastrically once a day for 7 days from the second day of the experiment. On the 8th day, elastase-like, trypsin-like activity and acid-stable inhibitors in the swabs from the stomach and intestines, biopsy samples of the gastric mucosa from the esophagus and fundus, and small intestine were determined.

It has been established that with an experimental alcohol-prednisolone gastric ulcer, a local non-specific proteinase-inhibitory system is involved in the mechanism of mucosal damage. At the same time, the level of trypsin-like and elastase-like activity of gastric juice increases and the activity of acid-stable inhibitors decreases, which normally suppress the enzymatic activity of proteinases. According to the effect on the non-specific proteinase-inhibitor system, the dry cabbage extract was significantly superior to altan and not inferior to omeprazole. The most pronounced effect of normalizing the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors was established using a combination of dry cabbage extract with omeprazole. One of the mechanisms of the antiulcer action of the dry cabbage extract is its effect on the local nonspecific proteinase-inhibitory potential of the gastric mucosa.

In the model of acute alcohol-prednisolone gastric ulcer, dry extract of cabbage garden caused a decrease in the activity of local non-specific proteolytic enzymes and activation of proteinase inhibitors of the gastric mucosa and duodenum, exceeding the activity of altan. Under the combined use of the dry extract of cabbage and omeprazole, a complete normalization of the state of the local non-specific proteinase-inhibitory potential of the gastroduodenal zone was observed.

*Електронна адреса для листування з авторами: [valentina.chikitkina@gmail.com](mailto:valentina.chikitkina@gmail.com)  
(Чікіткіна В. В.)*

**THE STUDY OF INFLUENCE OF THE EXTRACTS OBTAINED FROM PRUNUS DOMESTICA FRUITS ON LIPID PEROXYDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM INDICATORS IN LIVER**

**Key words:** indicators of the anti free radical and antioxidant system of hepatocytes, alcoholic hepatitis, hepatoprotectors, plant phenols, Plum fruits

---

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТІВ, ОДЕРЖАНИХ ІЗ ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ, НА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ**

**Ключові слова:** показники антиокиснювальної та антиоксидантної системи гепатоцитів, алкогольний гепатит, гепатопротектори, рослині феноли, плоди сливи домашньої

---

Recent studies have shown a clear tendency for an increase in gastroenterological diseases. Every tenth visitor to the pharmacy has symptoms of indigestion despite the absence of obvious causes, such as abdominal pain, bloating and flatulence, accompanied by constipation or diarrhea or their «alternation». The most common complaints they seek from a doctor are a disorder or insufficient bowel movements, which is a manifestation of irritable bowel syndrome. It is a functional disease that is increasingly affecting young people.

Stress, poor nutrition, the pursuit of success, a tough competitive environment, the desire to meet certain standards of beauty, debilitating diets for weight loss, abuse of appropriate pills to reduce body weight – all these are factors that can trigger the development of constipation and disorders of the functional state of the liver [1, 2, 3]. Constipation is often accompanied by a decrease in immunity due to the formation of dysbiosis and disorders of the hepatobiliary system. Despite the fact that scientific developments in the field of the creation of new laxatives and hepatoprotective agents are ongoing, the arsenal of these agents is still relatively limited. That is why the creation of modern effective and safe medicines for the pharmacocorrection of constipation of different etiology, which are accompanied by disorders of the functional state of the liver, is quite relevant [4, 5, 6].

A promising area of pharmacotherapy for gastrointestinal tract and liver diseases is the use of herbal remedies. Advantages of pharmacotherapy by herbal remedies are: absence of toxic action, possibility of long-term use, considerable range and «softness» of influence, optimum pharmacoeconomic component, possibility of application to patients of all age categories. Therefore, Plum was selected for research due to unique chemical composition of the fruits and long experience of its use in folk medicine.

Plum (*Prunus domestica* L., fam. *Rosaceae*) is widespread horticultural crops in Ukraine, it has a lot zoned and local varieties and the number of plantations is inferior to only apples, pears and cherries [7]. According to the research, the presence and content of organic acids (malic, citric, chlorogenic, neochlorogenic, caffeic), anthocyanins, rutin, gallic acid, homo- and heteropolysaccharides was determined in the plum fruits [8, 9, 10, 11, 12].

According to the available literature data Plum fruits are a source of polyphenolic compounds with a wide spectrum of action and are widely used in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system (constipation and atony of the intestine, bile stagnation, liver disease) [13, 14, 15, 16].

Therefore, the study of pharmacological properties and experimental substantiation of the possibility of application of Plum fruits extracts in the treatment of gastrointestinal tract and hepatobiliary system diseases is of great relevance.

Previous experimental studies have shown that of the four Plum extracts, the plum extract containing fibers (PEF) and extract containing plum polysaccharide complex (PEPC) exhibit a clear laxative effect and moderate hepatoprotective activity, which is probably related to their chemical content homo- and heteropolysaccharides, as well as sums of phenolic compounds [17, 18].

**The aim** of the present work was an experimental study of anti free radical activity and antioxidant properties by indicators of lipid peroxidation and the antioxidant system (AOS) of two Plum extracts (PEF and PEPC), detecting the most effective extract and determining its effective dose.

### **Materials and methods**

The object of the study were two dried extracts from the Plum (*Prunus domestica* L., fam. *Rosaceae*) fruits of the *Ugorka* variety (PEF and PEPC), which were selected as a result of previous screening studies of laxative and hepatoprotective activities of four extracts.

The extracts were obtained and standardized (by the content of neutral sugars) by the scientist of the Department of Chemistry of Natural Compounds of National University of Pharmacy. According to the phytochemical analysis, the PEF extract contained homo- and heteropolysaccharides, the sum of phenolic compounds (anthocyanins and hydroxycinnamic acids), organic acids, proteinogenic amino acids, while PEPC extract contained a heteropolysaccharide complex, bound amino acids and organic acids [17, 18].

Determination of indicators of the functional state of hepatocytes was performed on the background of alcoholic liver damage. The studies were performed on 110 outbred rats of both sexes, mass of 220–250 g.

Hepatoprotector of polyphenolic composition – «Silibor» (Produced by Pharmaceutical Company «Health», Kharkiv, Ukraine) was used as the reference drug because «Silibor» is a herbal preparation that is the standard for hepatoprotective activity. In our investigation it was used, at a dose 25 mg/kg, which was equivalent to ED<sub>30</sub> of this hepatoprotective agent [19].

The animals were divided into five groups. The first group of animals (intact control – IC) was without liver damage, the animals were injected with an appropriate volume of water. The second group of animals (control pathology – CP) had alcoholic hepatitis and the animals was administered corresponding volume of water. The third group of animals on the background of alcoholic hepatitis was administered the comparison drug «Silibor» at a dose of 25 mg/kg. The fourth and fifth groups of animals on the background of alcoholic hepatitis were administered extracts PEF and PEPC at the doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg respectively.

Alcoholic subacute hepatitis was caused by intragastric administration of 40% ethanol at a dose of 7 ml/kg for 7 days [20]. The dry extracts PEF and PEPC were administered intragastrically at doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg.

All extracts were dissolved or suspended in 4 ml of purified water and administered intragastrically in 1 h after receiving the ethanol solution. Animals of IC and CP groups were administered only by purified water to reproduce the conditions of the experiment. 72 hours after the last administration of hepatotoxins, the animals were removed from the experiment

under chloroform anesthesia by decapitation. 6 hours before euthanasia, the animals were denied free access to food. In decapitated animals, blood was collected to obtain serum, and the body was prepared to extract liver tissue [21]. Biochemical and functional indices of liver condition were investigated in the obtained samples.

Under the influence of ethanol, hepatocyte membranes are damaged and lipoperoxidation processes are activated under the influence of metabolites, thus, in the liver tissue, the rate of formation and content of lipid peroxidation products increases: diene conjugates (DCs), lipid hydroperoxide (LPO), and thiobarbitone products (TBA-AP), which were selected to evaluate the state of liver tissues in the homogenate. The state of AOS was evaluated by the content of reduced glutathione (RG) and  $\alpha$ -tocopherol in the tissue homogenate [21].

The content of DCs in the liver homogenate was determined by the method of I. D. Stalnaya in the modification of V. I. Skorniyakov.

During the determination 4,5 ml of mixture of heptane with isopropyl alcohol (1: 1) was added to the 0,5 ml of heptane layer of homogenate, shook for 10 minutes and 0,5 ml of purified water was added. After dividing into layers of the sample 0,5 ml from the upper (heptane) fraction was collected in a separate test tube and 2,5 ml of 96% ethyl alcohol was added. The optical density of the sample was determined with spectrophotometer SF-46 at  $\lambda$  233 nm (against ethyl alcohol). The content of DC in the sample of liver homogenate was calculated in micromoles per gram ( $\mu\text{mol/g}$ ) of tissue [22] and was calculated by the formula:

$$A = E \cdot K \cdot OX,$$

where  $E$  – extinction of the test sample;

$K$  – coefficient of molar extinction  $2,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ;

$OX$  – dilution of the sample.

The content of LPO was determined by a standard biochemical method using a redox reaction with  $\text{Fe}^{3+}$  ions using the kit «Lipid Hydroperoxide (LPO) Assay Kit» No. 705002 (Sayman chemical, Estonia) according to the instruction manual, and then determined extinction at  $\lambda$  500 nm on a microplate reader.

Determination of TBA-AP level was performed by the method of Uchiyama M. & Michara M. in the modification of I. A. Volchegorsky by the test with TBA-AP. During the reaction, 3 ml of 0,8% TBA-AP solution in 3% orthophosphate acid was added to 0,5 ml of heptane homogenate layer. The sample was kept for 45 min in a water bath, cooled and 5 ml of butyl alcohol was added. After 10 h, extinction was determined at  $\lambda$  535 nm and 580 nm. The content of TBA-AP in the sample was calculated in micromoles per gram ( $\mu\text{mol/g}$ ) of liver tissue [23] and was calculated by the formula:

$$A = (E_{535} - E_{580}) \cdot K \cdot OX,$$

where  $E_{535}$  и  $E_{580}$  – extinction at an appropriate wavelength;

$K$  – coefficient of molar extinction  $1,88 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ;

$OX$  – dilution of the sample.

The content of RG in the liver homogenate was determined by spectrophotometric method with Ellman's reagent [24]. The principle of the method is based on the use of a specific thiol reagent – 5,5 dithiobisnitrobenzoic acid (DTNB – Ellman's reagent), which is easily restored by SH substances, forming a colored complex with them. 0,5 ml of supernatant was added to the test tube, and 0,5 ml of purified water was added to the control tube. To the test and blank tubes were added 0,5 ml of 10% trichloroacetic acid, stirred and centrifuged for 10 min at 1500 rpm. To 0,5 ml of centrifuge was added 2 ml of Ellman's solution. Incubated for 10 min at  $t$  18–22 °C. The extinction was determined with an SF-46 spectrophotometer at  $\lambda$  412 nm against a control sample (10,0 mm cell). The content of RG in liver tissue was calculated in terms of units by the formula:

$$C = E \cdot 1094,$$

where  $E$  – extinction of the test sample;

1094 – estimated coefficient.

Determination of  $\alpha$ -tocopherol was performed by color reaction with  $\text{Fe}^{3+}$  (indicator  $\alpha$ ,  $\alpha$ -bipyridyl); the results of the determination were corrected for the presence of cholesterol [25].

Statistical processing of the obtained experimental data was performed using Statistica (StatSoftInc., USA, version 6.0) [26].

Animals were kept in the same conditions, on a standard diet in accordance with the sanitary and hygiene requirements [27] in the vivarium of the Central Research Laboratory National University of Pharmacy (certificate No. 058/15 of 08. 12. 2015; valid until 07. 12. 2019). The experiments were carried out in accordance with the general ethical principles of animal experiments, regulated by the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986, as amended in 1998) and the Law of Ukraine No. 3447-IV dated February 21, 2006, as amended, «On the Protection of Animals from Cruelty», Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine No. 249 dated March 1, 2012, «Procedure for conducting scientific experiments, experiments on animals». The Committee on Bioethics of National University of Pharmacy (Protocol No. 01 of 02.10.2019) found no violations of moral and ethical standards during the experiment.

### Results and discussion

Indicators of lipid peroxidation in liver homogenate increased significantly on the background of in animal's alcohol intoxication by 40% ethanol solution for 7 days. The DCs and TBA-AP increased in 1,8 times, the LHP level increased in 2 times relative to the IC.

Animals with received «Silibor» at the dose of 25 mg/kg, DCs content decreased for 21,6% in liver tissues reliably. Other studied indicators (LHP, TBA-AP) also had trend for decrease, but their content did not differ from similar indicators in the CP group reliably (Table 1).

All investigated parameters of liver homogenate of animals, which received extracts PEF 100 mg/kg and PEPC 100 mg/kg, were at the IC level and were not reliably different from similar parameters in the CP group.

PEF extract at a dose of 200 mg/kg showed a normalizing effect on the content of the markers of the lipid peroxidation intensity on the background of the reproduced pathology.

There was a significant decrease in the content of DCs by 29,3%, TBK-AP – by 21,3% and LPO – by 22,6% in the homogenate of the liver relative to CP, which exceeded the antioxidant effect of the PEPC extract at a dose of 200 mg/kg (decrease in the content DCs by 11,8%, TBK-AP – by 5,4%, LPO – by 5,3%) and the reference drug «Silibor» at a dose of 25 mg/kg according to TBK-AP and LPO (decrease in content by 8,4% and 7,8%, respectively) and was at the level of the reference drug for reducing the content of DCs (21,2%) (Table 1).

Table 1

#### Effects of Plum fruit extracts on the content of lipid peroxidation markers in rat liver tissue homogenate on the background of alcoholic hepatitis ( $n = 10$ )

Animals group	DCs, $\mu\text{mol/g}$	TBA-AP, $\mu\text{mol/g}$	LPO, $\text{nmol/g}$
Intact control (IC)	$7,63 \pm 0,65$	$35,28 \pm 2,62$	$79,53 \pm 4,52$
Control pathology (CP)	$13,92 \pm 0,96^*$	$63,15 \pm 3,19^*$	$160,44 \pm 8,98^*$
Silibor, 25 mg/kg	$10,92 \pm 0,53^{***}$	$57,82 \pm 2,79^*$	$148,00 \pm 6,62^*$
PEF, 100 mg/kg	$12,07 \pm 1,04^*$	$60,37 \pm 2,44^*$	$152,27 \pm 4,11^*$
PEF, 200 mg/kg	$9,84 \pm 0,78^{***}$	$49,71 \pm 3,51^{***}$	$124,25 \pm 7,85^{***}$
PEPC, 100 mg/kg	$13,57 \pm 0,86^*$	$64,27 \pm 1,41^*$	$153,58 \pm 9,42^*$
PEPC, 200 mg/kg	$12,28 \pm 0,60^{***}$	$59,75 \pm 3,54^*$	$151,91 \pm 4,73^*$

Notes: \* – differences that are statistically reliable on intact control,  $p > 0,05$ ; \*\* – differences that are statistically reliable on control pathology,  $p > 0,05$ ;  $n$  – number of animals in the group.



The investigated AOS markers (RG and  $\alpha$ -tocopherol) in rat liver homogenate decreased significantly under conditions of intoxication. Thus, the level of RG in the animals of the CP group decreased for 38% and the content of  $\alpha$ -tocopherol for 41,9%, which indicates about destructive processes in the liver tissue.

«Silibor» administrated at the dose of 25 mg/kg moderately improved the condition of the AOS of the liver, and showed a reliable increase of the content of RG for 36,9%, and  $\alpha$ -tocopherol for 35,23% compared with IC (Table 2).

Table 2

**Effects of Plum fruit extracts on the content of AOS markers in rat liver tissue homogenate on the background of alcoholic hepatitis ( $n = 10$ )**

Animals group	RG, relative units	$\alpha$ -Tocopherol, $\mu\text{mol/g}$
Intact control (IC)	36,28 $\pm$ 2,13	32,02 $\pm$ 1,59
Control pathology (CP)	22,49 $\pm$ 3,16*	18,59 $\pm$ 2,66*
Silibor, 25 mg/kg	30,78 $\pm$ 1,82***	25,14 $\pm$ 1,48***
PEF, 100 mg/kg	24,28 $\pm$ 2,78*	20,35 $\pm$ 2,13*
PEF, 200 mg/kg	31,36 $\pm$ 1,98***	26,43 $\pm$ 1,85***
PEPC, 100 mg/kg	22,87 $\pm$ 2,99*	20,06 $\pm$ 1,74*
PEPC, 200 mg/kg	28,53 $\pm$ 1,42***	22,38 $\pm$ 1,45*

Notes: \* – differences that are statistically reliable on intact control,  $p > 0,05$ ; \*\* – differences that are statistically reliable on control pathology,  $p > 0,05$ ;  $n$  – number of animals in the group.

As in the previous experiments extracts PEF and PEPC in the dose of 100 mg/kg, showed no statistically significant effect. At the same time, the state of AOS in liver tissues remained at the level of CP.

The daily administration of PEF at a dose 200 mg/kg to animals for 7 days on the background of liver injury by alcohol intoxication significantly increased the RG content for 39,4% and  $\alpha$ -tocopherol for 42,2% in a comparison with similar indicators in the liver homogenate of animals CP group.

Thus, among the studied PEF and PEPC extracts, PEF extract in a dose 200 mg/kg showed the highest efficiency in the biochemical investigation, whose percentage efficiency was at a level of «Silibor».

### Conclusions

1. Experimental data on the study of anti free radical and antioxidant properties of *Prunus domestica* extracts showed inhibitory effect on lipid peroxidation markers and stabilizing effect on hepatocyte AOC markers in studies with using of PEF extract at the dose of 200 mg/kg on the background of alcoholic liver damage. Thus, an effective dose of the PEF extract was established, which was 200 mg/kg.

2. The anti free radical and antioxidant effects of the PEF extract at a dose 200 mg/kg exceeded the corresponding effects of the PEPC extract at the doses tested on the background of alcoholic liver damage. According to the anti free radical properties, the PEF extract was slightly higher than the drug «Silibor» at 25 mg/kg and was at its antioxidant effect level.

3. The anti free radical and antioxidant properties of the PEF extract are probably related to the presence in its chemical composition of the amount of phenolic compounds (anthocyanins and hydroxycinnamic acids).

4. Considering the results of screening, the most promising subject for further in-depth pharmacological study is an extract derived from Plum Fruits containing fiber (including the amount of phenolic compounds) at a dose of 200 mg/kg.

## References

1. Aroniadis O. C., Brandt L., Brandt J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2013. – V. 29, N 1. – С. 79-84. <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32835a4b3e>
2. Ford Alexander C, Quigley et al. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis // *The Amer. J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 109, N 10. – P. 1547–1561. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
3. Smits L. P., Bouter K. E., Vos W. M. et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation // *Gastroenterology: j.* – 2013. – V. 145, N 5. – P. 946–953. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.058>
4. Grodinsky A. M. Medicinal plants: Encyclopedic reference book. «Ukrainian Encyclopedia». – К.: «Olympus», 1992. – 544 p.
5. Ubeeva E. A., Nickolaev S. M., Ubeeva I. P. The main directions of phytotherapy of liver diseases // *Vestn. Med. Pharmacy.* – 2017. – N 3. – P. 3–9.
6. Ubeeva I. P., Nickolaev S. M., Botoeva E. A. Herbal medicine for diseases of the hepatobiliary system. – Irkutsk: RIO IGIUAs, 2009. – 109 p.
7. Куликов И. М., Метлицкий О. З. Производство плодов и ягод в мире // *Достижения науки и техники АПК.* – 2007. – № 9. – С. 10–13.
8. Kikuzaki H., Kayano S., Fukutsuka N. et al. Abscisic acid related compounds and lignans in prunes (*Prunus domestica* L.) and their oxygen radical absorbance capacity (ORAC) // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2004. – V. 52, N 2. – P. 344–349. <https://doi.org/10.1021/jf034954v>
9. Kayano S., Kikuzaki H., Fukutsuka N. et al. Antioxidant activity of prune (*Prunus domestica* L.) constituents and a new synergist // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2002. – V. 50, N 13. – P. 3708–3712. <https://doi.org/10.1021/jf0200164>
10. Lombardi-Boccia G., Lucarini M., Lanzi S. et al. Nutrients and antioxidant molecules in yellow plums (*Prunus domestica* L.) from conventional and organic productions: a comparative study // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2004. – V. 52, N 1. – P. 90–94. <https://doi.org/10.1021/jf0344690>
11. Siddiqui R. A. Plums as potential dietary agents to prevent obesity and obesity-related disorders // *J. Obes. Ther.* – 2017. – N 1. – P. 346–352.
12. Staciewicz-Sapuntzakis M. Dried plums and their products: composition and health effects-an updated review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2013. – N 53. – P. 1277–1302. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.563880>
13. Бензель Л. В., Дармограй Р. С., Олійник П. В., Бензель І. Л. Лікарські рослини і фітотерапія (фітотерапевтична рецептура). – К.: ВСВ «Медицина», 2010. – 400 с.
14. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині: навч. посібник. – К.: Медицина, 2007. – 544 с.
15. Киселева Т. Л., Смирнова Ю. А., Чаузова А. В., Дронова М. А. Лечебные свойства плодов отечественных косточковых культур // *Традиц. мед.* – 2010. – № 21. – С. 46–53.
16. Тураева Н. И. Лечебные свойства сливы. // *Науч. журн. «Биология и интегративная медицина».* – 2017. – № 1. – С 314–320.
17. Патент на корисну модель № u 118457. Спосіб одержання засобу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої / *Комісаренко А. М., Уцир Т. В., Сенюк І. В. та ін.* – Заявл. 23. 02. 2017; Опубл. 10. 08. 2017, Бюл. № 15.
18. Патент на винахід № С2 118602. Спосіб одержання водорозчинного полісахаридного комплексу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої / *Комісаренко А. М., Уцир Т. В., Сенюк І. В. та ін.* – Заявл. 06. 03. 2017; Опубл. 11. 02. 2019, Бюл. № 3.
19. Дроговоз С. М., Бородин Т. В., Деримедвідь Л. В. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів // *Ліки.* – 1998. – № 5. – С. 32–35.
20. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств. Метод. рек. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
21. Миронова А. Н. (ред.). Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
22. Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
23. Карпищенко А. И. (ред.). Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). – СПб: «Интермедика», 1997. – С. 48–52.
24. Северин С. Е., Соловьева Г. А. (ред.). Практикум по биохимии. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
25. Кибардин С. А. Определение витамина Е в сыворотке крови // *Биохимия.* – 1951. – Т. 16. – С. 511–514.
26. Халафян А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
27. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К.: Авіцена, 2002. – 155 с.

## References

1. Arontadis O. C., Brandt L., Brandt J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013. – V. 29, N 1. – P. 79–84. <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32835a4b3e>
2. Ford Alexander C, Quigley et al. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis // The Amer. J. Gastroenterol. – 2014. – V. 109, N 10. – P. 1547–1561. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
3. Smits L. P., Bouter K. E., Vos W. M. et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation // Gastroenterology: j. – 2013. – V. 145, N 5. – P. 946–953. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.058>
4. Grodinsky A. M. Medicinal plants: Encyclopedic reference book. «Ukrainian Encyclopedia». – K.: «Olympus», 1992. – 544 p.
5. Ubeeva E. A., Nickolaev S. M., Ubeeva I. P. The main directions of phytotherapy of liver diseases // Vestn. Med. Pharmacy. – 2017. – N 3. – P. 3–9.
6. Ubeeva I. P., Nickolaev S. M., Botoeva E. A. Herbal medicine for diseases of the hepatobiliary system. – Irkutsk: RIO IGIUAs, 2009. – 109 p.
7. Kulikov I. M., Melitskiy O. Z. Proizvodstvo plodov i yagod v mire // Dostizheniya nauki i tekhniki APK. – 2007. – № 9. – S. 10–13.
8. Kikuzaki H., Kayano S., Fukutsuka N. et al. Abscisic acid related compounds and lignans in prunes (*Prunus domestica* L.) and their oxygen radical absorbance capacity (ORAC) // J. Agricultural and Food Chem. – 2004. – V. 52, N 2. – P. 344–349. <https://doi.org/10.1021/jf034954v>
9. Kayano S., Kikuzaki H., Fukutsuka N. et al. Antioxidant activity of prune (*Prunus domestica* L.) constituents and a new synergist // J. Agricultural and Food Chem. – 2002. – V. 50, N 13. – P. 3708–3712. <https://doi.org/10.1021/jf0200164>
10. Lombardi-Boccia G., Lucarini M., Lanzi S. et al. Nutrients and antioxidant molecules in yellow plums (*Prunus domestica* L.) from conventional and organic productions: a comparative study // J. Agricultural and Food Chem. – 2004. – V. 52, N 1. – P. 90–94. <https://doi.org/10.1021/jf0344690>
11. Siddiqui R. A. Plums as potential dietary agents to prevent obesity and obesity-related disorders // J. Obes. Ther. – 2017. – N 1. – P. 346–352.
12. Stacewicz-Sapuntzakis M. Dried plums and their products: composition and health effects-an updated review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2013. – N 53. – P. 1277–1302. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.563880>
13. Benzel L. V., Darmograj R. Ye., Olijnyk P. V., Benzel I. L. Likarski roslyny i fitoterapiya (fitoterapevtychna receptura). – K.: VSV «Medycyna», 2010. – 400 s.
14. Kobzar A. Ya. Farmakognoziya v medycyni: navch. posibnyk. – K.: Medycyna, 2007. – 544 s.
15. Kiseleva T. L., Smirnova Yu. A., Chauzova A. V., Dronova M. A. Lechebnye svoystva plodov otechestvennykh kostochkovykh kultur // Tradits. med. – 2010. – № 21. – S. 46–53.
16. Turaeva N. I. Lechebnye svoystva slivy. // Nauch. zhurn. «Biologiya i integrativnaya meditsina». – 2017. – № 1. – S. 314–320.
17. Patent na korysnu model N u 118457. Sposib oderzhannya zasobu z poslablyuyuchoyu aktyvnistyju z plodiv slivy domashnoyi / Komisarenko A. M., Upyr T. V., Senyuk I. V. ta in. – Zayavl. 23. 02. 2017; Opubl. 10. 08. 2017, Byul. N 15.
18. Patent na vynaxid N C2 118602. Sposib oderzhannya vodorozchynnogo polisaxarydnoho kompleksu z poslablyuyuchoyu aktyvnistyju z plodiv slivy domashnoyi / Komisarenko A. M., Upyr T. V., Senyuk I. V. ta in. – Zayavl. 06. 03. 2017; Opubl. 11. 02. 2019, Byul. N 3.
19. Drogovoz S. M., Borodyna T. V., Derymedvid L. V. Eksperymentalne obgruntuvannya alternatyvy vyboru hepatoprotektoriv // Liky. – 1998. – N 5. – S. 32–35.
20. Stefanov A. V. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv. Metod. rek. – K.: Avitsenna, 2002. – 528 s.
21. Mironova A. N. (red.). Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya. – M.: Grif i K, 2012. – 944 s.
22. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Sovremennyye metody v biokhimi. – M.: Meditsina, 1977. – S. 66–68.
23. Karpishchenko A. I. (red.). Spektrofotometricheskoe opredelenie produktov perekisnogo okisleniya lipidov. Meditsinskaya laboratornaya diagnostika (programmy i algoritmy). – SPb: «Intermedika», 1997. – S. 48–52.
24. Severin S. Ye., Soloveva G. A. (red.). Praktikum po biokhimi. – M.: Izd-vo MGU, 1989. – S. 160–161.
25. Kibardin S. A. Opredelenie vitamina E v syvorotke krovi // Biokhimiya. – 1951. – T. 16. – S. 511–514.
26. Khalafyan A. A. Statistika 6. Statisticheskiy analiz dannykh. – M.: OOO «Binom-Press», 2007. – 512 s.
27. Kozhem'yakin Yu. M., Xromov O. S., Filonenko M. A., Sajfetdinova G. A. Naukovo-praktychni rekomendaciyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. – K.: Avicena, 2002. – 155 s.

Надійшла до редакції 2 листопада 2019 р.

Прийнято до друку 20 листопада 2019 р.

Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee (<https://orcid.org/0000-0003-3793-3958>),

I. V. Senyuk (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),

L. V. Lenchyk (<http://orcid.org/0000-0002-6551-9036>),

T. V. Upyr (<http://orcid.org/0000-0003-2374-5497>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### THE STUDY OF INFLUENCE OF THE EXTRACTS OBTAINED FROM PRUNUS DOMESTICA FRUITS ON LIPID PEROXYDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM INDICATORS IN LIVER

**Key words:** indicators of the anti free radical and antioxidant system of hepatocytes, alcoholic hepatitis, hepatoprotectors, plant phenols, Plum fruits

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

The study of pharmacological properties and experimental substantiation of application possibilities of the plum fruits extracts in the treatment of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system diseases is relevant, because plum is source of phenolic compounds with a wide range of action and is used in folk medicine for treating diseases of digestive system.

The aim of the present work was an experimental study of anti free radical activity by lipid peroxidation indicators and antioxidant properties by the antioxidant system (AOS) indicators of two Plum extracts, detecting the most effective extract and determining its effective dose.

The objects of research were extracts obtained from the fresh plum fruits: plum extract containing fibers (PEF) and extract containing plum polysaccharide complex (PEPC).

Research methods: pharmacological (modeling of alcoholic damage to rat liver), biochemical (determination of the level of diene conjugates, TBA-AP, lipid hydroperoxides, reduced glutathione and  $\alpha$ -tocopherol in rat liver homogenate) and statistical (using the program «Statistica 6.0», Student's t-test).

Experimental data on the study of the anti free radical properties of the plum extracts showed inhibitory effects on lipid peroxidation, reducing the content of diene conjugates, TBAs, and lipid hydroperoxides under conditions of alcoholic liver damage. Regarding the effect of the investigated extracts on the markers of the antioxidant system of hepatocytes, there was an increase in the content of reducing glutathione and  $\alpha$ -tocopherol on the alcoholic hepatitis model. The fiber-containing extract (PEF) was the most effective in normalizing the functional state of the liver at a dose of 200 mg/kg. Thus, it was determined that an effective dose of extract with fibers (PEF) was 200 mg/kg. The investigated effects of PEF in 200 mg/kg exceeded the effects of PEPS at the tested doses and were at the level of activity of reference drug «Silibor» in the dose of 25 mg/kg. Anti free radical and antioxidant properties of the PEF are probably related to its chemical composition namely phenolic compounds (anthocyanins and hydroxycinnamic acids). Considering the results of screening, the most promising subject for further in-depth pharmacological study is plum extract PEF at dose 200 mg/kg.

Башар Джабар Алі Аль-Сахлані (<https://orcid.org/0000-0003-3793-3958>),

І. В. Сенюк (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),

Л. В. Ленчик (<http://orcid.org/0000-0002-6551-9036>),

Т. В. Упир (<http://orcid.org/0000-0003-2374-5497>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

#### ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТІВ, ОДЕРЖАНИХ ІЗ ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ, НА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ

**Ключові слова:** показники антиокиснювальної та антиоксидантної системи гепатоцитів, алкогольний гепатит, гепатопротектори, рослини феноли, плоди сливи домашньої

#### A N O T A Ц І Я

Вивчення фармакологічних властивостей та експериментальне обґрунтування можливості застосування екстрактів із плодів сливи домашньої у терапії захворювань ШКТ і печінки є достатню актуальним, оскільки досліджувані фітооб'єкти є джерелом фенольних сполук із широким спектром дії та їх використовують у народній медицині при захворюваннях травної системи.

Метою роботи стало експериментальне дослідження антиокиснювальних (за показниками перекисного окиснення ліпідів) та антиоксидантних (за показниками антиоксидантної системи) властивостей двох екстрактів сливи домашньої, виявлення серед них найбільш ефективного за дією фітооб'єкта й визначення його умовноекфективної дози.

Об'єктами досліджень стали екстракти, одержані зі шкірки свіжих плодів сливи домашньої: екстракт, що містить волокна (СЕВ) та екстракт із полісахаридним комплексом (СЕПК).

Методи дослідження: фармакологічні (моделювання алкогольного ураження печінки шурів), біохімічні (визначення рівня дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, гідроперекисей ліпідів, відновленого глутатіону та  $\alpha$ -токоферолу у гомогенаті печінки шурів) і статистичні (за допомогою програми «Statistica 6.0», t-критерій Стьюдента).

Експериментальні дані з вивчення антиокиснювальних властивостей екстрактів із плодів сливи домашньої показали гальмівну дію на показники перекисного окиснення ліпідів, знижуючи вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та гідроперекисей ліпідів в умовах алкогольного ураження печінки. Стосовно впливу досліджуваних екстрактів на маркери антиоксидантної системи гепатоцитів,

то відбувалося збільшення вмісту відновленого глутатіону та  $\alpha$ -токоферолу на тлі алкогольного гепатиту. Найбільш ефективнішим у нормалізації функціонального стану печінки виявився екстракт, що містить волокна (СЭВ), у дозі 200 мг/кг. Таким чином, була встановлена умовноефективна доза екстракту СЭВ, яка становила 200 мг/кг. Досліджувані ефекти екстракту СЭВ у дозі 200 мг/кг перевищували дію екстракту СЭПК у досліджуваних дозах та були на рівні активності препарату порівняння «Силибор» у дозі 25 мг/кг. Антиокиснювальні та антиоксидантні властивості екстракту СЭВ, ймовірно, пов'язані з наявністю у його хімічному складі суми фенольних сполук (антоціанів та оксикоричних кислот). Враховуючи результати скринінгу, найперспективнішим об'єктом для подальшого поглибленого фармакологічного вивчення є екстракт, одержаний із плодів сливи домашньої, що містить волокна (СЭВ), у дозі 200 мг/кг.

Башар Джабар Али Аль-Сахлани (<https://orcid.org/0000-0003-3793-3958>),

И. В.Сенюк (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),

Л. В. Ленчик (<http://orcid.org/0000-0002-6551-9036>),

Т. В. Упыр (<http://orcid.org/0000-0003-2374-5497>)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ПЛОДОВ СЛИВЫ ДОМАШНЕЙ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ

**Ключевые слова:** показатели антиокислительной и антиоксидантной системы гепатоцитов, алкогольный гепатит, гепатопротекторы, растительные фенолы, плоды сливы домашней

#### АННОТАЦИЯ

Изучение фармакологических свойств и экспериментальное обоснование возможности применения экстрактов из плодов сливы домашней в терапии заболеваний ЖКТ и печени является достаточно актуальным, поскольку исследуемые фитообъекты являются источником фенольных соединений с широким спектром действия и их используют в народной медицине при заболеваниях пищеварительной системы.

Целью работы стало экспериментальное исследование антиокислительных (по показателям перекисного окисления липидов) и антиоксидантных (по показателям антиоксидантной системы) свойств двух экстрактов сливы домашней, выявление среди них наиболее эффективного по действию фитообъекта и определения его условноэффективной дозы.

Объектами исследований стали экстракты, полученные из кожуры свежих плодов сливы домашней: экстракт, содержащий волокна (СЭВ) и экстракт, содержащий полисахаридный комплекс (СЭПК).

Методы исследования: фармакологические (моделирование алкогольного поражения печени крыс), биохимические (определение уровня диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов, гидроперекисей липидов, восстановленного глутатиона и  $\alpha$ -токоферолу в гомогенате печени крыс) и статистические (с помощью программы «Statistica 6.0», t-критерий Стьюдента).

Экспериментальные данные по изучению антиокислительных свойств экстрактов из плодов сливы домашней показали тормозящее действие на показатели перекисного окисления липидов, снижая содержание диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов и гидроксиперекисей липидов в условиях алкогольного поражения печени. Относительно влияния исследуемых экстрактов на маркеры антиоксидантной системы гепатоцитов, то происходило увеличение содержания восстановленного глутатиона и  $\alpha$ -токоферолу на фоне алкогольного гепатита. Наиболее эффективным в нормализации функционального состояния печени оказался экстракт, содержащий волокна (СЭВ), в дозе 200 мг/кг. Таким образом, была установлена условноэффективная доза экстракта СЭВ, которая составляла 200 мг/кг. Исследуемые эффекты экстракта СЭВ в дозе 200 мг/кг превышали действие экстракта СЭПК в изучаемых дозах и были на уровне активности препарата сравнения «Силибор» в дозе 25 мг/кг. Антиокислительные и антиоксидантные свойства экстракта СЭВ, вероятно, связаны с наличием в его химическом составе суммы фенольных соединений (антоцианов и оксикоричных кислот). Учитывая результаты скрининга, перспективным объектом для дальнейшего углубленного фармакологического изучения является экстракт, полученный из плодов сливы домашней, содержащий волокна (СЭВ), в дозе 200 мг/кг.

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

*(Сенюк І. В.)*



26 жовтня 2019 року пішов із життя видатний вчений, людина, що захоплювалася фармакологією і фармацією, у яких зробила значний внесок – Іван Сергійович Чекман. Іван Сергійович був членом-кореспондентом НАН і НАМН України, професором, доктором медичних наук, членом-кореспондентом Нью-Йоркської академії наук, почесним професором Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. І. С. Чекман очолював кафедру фармакології (фармакології і клінічної фармакології, 1982–2014 рр.) Київського медичного інституту, надалі Національного медичного університету імені О. О. Богомольця майже півсторіччя (1982–2016 рр.). Слід відзначити, що Іван Сергійович був також певний час членом Спеціалізованої ради Національного фармацевтичного університету в м. Харкові.

І. С. Чекман народився 4 жовтня 1936 року в селі Чаньків Дунаєвського району Хмельницької області.

І. С. Чекмана вважають одним із засновників вітчизняної фізико-хімічної, квантової та нанофармакології. У галузі загальної фармакології Іван Сергійович вперше експериментально встановив, що в розвитку первинної фармакологічної реакції основне значення має властивість ліків утворювати комплекси з біолігандами (альбуміном, амінокислотами, ліпідами, вуглеводами) і біометалами (кальцієм, магнієм, міддю тощо), нікотинамідом, адениловими нуклеотидами (АТФ, АДФ, АМФ). Ним була визначена теоретична закономірність утворення комплексів серцево-судинних засобів із катіонами біометалів, що дало змогу проводити цілеспрямований синтез сполук різної хімічної природи.

У галузі біохімічної фармакології І. С. Чекман проводив дослідження з вивчення механізмів дії серцево-судинних препаратів різної будови, метаболічних засобів, антидотів. Отримав нові дані щодо біохімічних механізмів первинного фармакологічного ефекту на органному, клітинному і субклітинному рівнях таких ліків, як серцеві глікозиди, інші серцево-судинні засоби, метаболічні і метаболітотропні препарати (кверцетин, тіотриазолін, суфан, елгацин, яктон, ангіолін), ангіопротектори, антидоти (унітіол, дипіроксим, алоксим).

У галузі квантової фармакології Іваном Сергійовичем проведені дослідження зі встановлення просторової будови та електронної структури молекул лікарських засобів різних фармакологічних груп, зв'язку між їхньою хімічною структурою та фармакологічною активністю за допомогою програми QSAR, ролі розчинника в механізмі дії препаратів, а також вивчення принципів створення фармакофорів лікарських засобів, *de novo* розробки препаратів для лікування різних захворювань, прогнозування фармакологічної активності лікарських засобів, встановлення білок-лігандних взаємодій під час хімічних реакцій.

У галузі нанофармакології, завдяки створенню спільної лабораторії Інституту електроварювання імені Є. О. Патона НАН України та Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Електронно-променевої нанотехнології неор-

ганічних матеріалів для медицини», а також плідній співпраці з НДІ України, досліджено механізми дії наночастинок металів, нанодисперсного кремнезему та деяких нанокompозитів. Особливо важливими є результати наукових пошуків у напрямі визначення квантово-хвильових властивостей наночастинок.

У галузі клінічної фармакології І. С. Чекман провів фундаментальні та прикладні дослідження, узагальнені в 6 монографіях та 9 довідниках.

Іваном Сергійовичем Чекманом написано змістовні наукові роботи з історії розвитку української фармакології та клінічної фармакології («Історія лікознавства», 2014 р.)

Професор Чекмана І. С. був довгий час членом редакційної колегії науково-практичного журналу «Фармацевтичний журнал».

Іван Сергійович Чекман підготував 92 книги: монографій – 43, підручників для студентів – 25, довідників та посібників для лікарів – 14, посібників для студентів – 8, словників – 3, 1 художню книгу. Він автор 87 патентів, а також більше 1 000 статей, тез. Під його керівництвом підготовлено 25 докторів і 61 кандидат медичних та фармацевтичних наук.

Високий рівень наукових досягнень Івана Сергійовича Чекмана було оцінено обранням його членом-кореспондентом НАН і НАМН України, врученням Державної премії України, присвоєнням звання «Заслужений діяч науки і техніки України», нагородженням орденом «Знак пошани», Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, Почесною грамотою Київського міського голови, медалями Ярослава Мудрого, академіка М. Кравкова.

Змістовно наповнені, з яскравим і доступним викладом, емоційно забарвлені лекції професора І. С. Чекмана завжди з цікавістю відвідували студенти. Вони ставилися з великою повагою до Івана Сергійовича як до вченого і людини широкої душі, цінували прагнення допомогти кожному студенту в опануванні дисципліни фармакології. Французький письменник, лауреат Нобелівської премії Ромен Роллан писав: «Справді великі тільки ті, чиє серце б'ється для всіх».

Чекман Іван Сергійович був чесною та порядною людиною, патріотом нашої країни. Його патріотизм проявлявся у власній принциповості, відповідальному ставленні до роботи, постійному прагненні до самовдосконалення. Водночас він був Людиною, у якої було чому вчитися, він виховав не одне покоління лікарів.

Україна втратила свого видатного сина, а фармакологи та фармацевти України – вчителя, але вічною про нього буде Пам'ять!

*Завідувач кафедри фармакології  
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця  
професор, д-р мед. наук Г. В. Зайченко  
Професор, д-р мед. наук Н. О. Горчакова  
Редакція «Фармацевтичного журналу»*

**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 бази 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 28. 11. 2019 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 № 6, листопад-грудень, Том 74, 2019. 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 05. 12. 2019 р. Підписано до друку 20. 12. 2019 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. № 17129

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) 536-13-37.

E-mail: [pharmjournal@dec.gov.ua](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

**Офіційний сайт** «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>